

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Maapliv soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 500 mL di soluzione contiene 26,375 g di aminoacidi.

Principio attivo	Per 500 mL (un flacone)
L-alanina	3,15 g
L-arginina	2,05 g
Acido L-aspartico	2,05 g
L-cisteina cloridrato monoidrato (equivalente a L-cisteina)	0,725 g (0,50 g)
Acido L-glutammico	3,55 g
Glicina	1,05 g
L-istidina	1,05 g
L-lisina monoidrato (equivalente a L-lisina)	3,15 g (2,80 g)
L-metionina	0,65 g
L-fenilalanina	1,35 g
L-prolina	2,80 g
L-serina	1,90 g
Taurina	0,15 g
L-treonina	1,80 g
L-triptofano	0,70 g
L-tirosina	0,25 g

Valore calorico: 206 Kcal/L
Osmolalità: 475 mOsmol/Kg
pH: 5,2

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida e priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Maapliv è indicato per il trattamento della malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) che si manifesta con un episodio di scompenso acuto nei pazienti dalla nascita che non sono idonei a una formulazione orale ed enterale priva di aminoacidi a catena ramificata (BCAA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Maapliv deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della malattia MSUD.

L'esperienza nei pazienti con aumenti gravi o critici dei livelli di leucina è limitata e pertanto è necessaria cautela in questi pazienti. In questi pazienti la formulazione priva di BCAA somministrata per via endovenosa può non essere sufficiente ad abbassare adeguatamente i livelli di leucina e possono essere necessari altri trattamenti come ad esempio l'emodialisi o l'emofiltrazione.

Posologia

La dose di Maapliv deve essere personalizzata in base alla capacità del paziente di metabolizzare adeguatamente gli aminoacidi, all'età, al peso corporeo e al fabbisogno nutrizionale/di liquidi, nonché all'energia supplementare somministrata per via orale/enterale al paziente.

Contemporaneamente alla somministrazione di aminoacidi deve essere garantito un apporto calorico sufficiente, che può consistere in infusioni concomitanti di soluzione di glucosio e lipidi; deve essere almeno pari all'apporto calorico adeguato all'età del paziente.

Si deve inoltre aggiungere costantemente un'attenta integrazione con isoleucina e valina; se non è disponibile una soluzione per infusione con questi 2 aminoacidi, possono essere somministrati per via orale o enterale.

In tutti i casi, l'infusione deve essere decisa da un medico esperto in MSUD e terapia endovenosa.

Si raccomanda un'infusione continua.

Il trattamento con Maapliv può essere continuato fino alla risoluzione dell'episodio di scompenso (livello plasmatico di leucina inferiore a 381 $\mu\text{mol/L}$).

Popolazione adulta

L'intervallo di dose giornaliera raccomandata per gli adulti è riportato nella Tabella 1.

Tabella 1: Indicazioni sulla dose da somministrare negli adulti

Dose di aminoacidi per 24 ore	Volume per 24 ore	Volume all'ora
Da 1 a 2 g/kg	Da 19 a 39 mL/kg	Da 0,8 a 1,6 mL/kg

Popolazione pediatrica

L'intervallo di dose giornaliera raccomandato nella popolazione pediatrica è indicato nella Tabella 2.

Tabella 2: Indicazioni sulle dosi da somministrare nei pazienti pediatrici

Età del paziente	Dose di aminoacidi per 24 ore	Volume per 24 ore	Volume all'ora
Neonati, lattanti e bambini piccoli fino a 23 mesi	Da 2 a 3 g/kg	Da 39 a 58 mL/kg	Da 1,6 a 2,4 mL/kg
Bambino, adolescente	Da 1 a 2 g/kg	Da 19 a 39 mL/kg	Da 0,8 a 1,6 mL/kg

L'aggiustamento della dose di Maapliv dipende dall'età e dal peso corporeo del paziente. I livelli di leucina determinano l'approccio terapeutico complessivo e l'apporto nutrizionale totale, ad esempio se il paziente deve sottoporsi a emodialisi/emofiltrazione per livelli di leucina gravi o persistentemente elevati.

In caso di scompenso acuto, valutare la possibilità di aggiustare la dose quotidianamente, secondo necessità, in base ai livelli di leucina. Una volta stabilizzata la situazione, valutare di apportare aggiustamenti ogni 2-3 giorni, secondo necessità.

Modo di somministrazione

Infusione endovenosa centrale o periferica continua.

Considerando l'osmolarità, la via periferica è possibile ma deve essere limitata a pochi giorni per limitare il rischio di tromboflebite nella sede di infusione.

Maapliv è una soluzione ipertonica che deve essere somministrata a bassa velocità di infusione (vedere tabelle 1 e 2).

Tenere il flacone al riparo dalla luce durante la somministrazione.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Negli episodi di scompenso acuto grave/critico, il trattamento con formulazioni di aminoacidi privi di BCAA somministrate per via endovenosa può essere insufficiente e può essere necessario prendere in considerazione/implementare altri trattamenti, ad esempio l'emodialisi o l'emofiltrazione.

Nel programma di studi clinici su Maapliv non sono state segnalate sistematicamente misure di esito oltre i livelli di leucina, pertanto l'impatto del trattamento con formulazione priva di BCCA somministrata per via endovenosa sul miglioramento dei sintomi o su altri aspetti dello stato clinico è attualmente sconosciuto.

Sono disponibili informazioni limitate sulla somministrazione ripetuta per via endovenosa della formulazione priva di BCAA.

È essenziale fornire contemporaneamente un adeguato apporto calorico affinché gli aminoacidi somministrati per via parenterale possano essere trattenuti dall'organismo e utilizzati per la sintesi proteica.

Prima di iniziare l'infusione, è necessario correggere gravi disturbi legati a liquidi ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di liquidi e gravi disturbi metabolici.

È necessario un monitoraggio clinico e di laboratorio, soprattutto all'inizio dell'infusione endovenosa. Il monitoraggio dovrebbe prevedere la valutazione dell'equilibrio dei fluidi e degli elettroliti, dell'osmolarità sierica, dell'equilibrio acido-base, del glucosio ematico, dell'ammoniaca nel sangue, delle proteine sieriche e delle funzioni epatiche e renali.

Maapliv è una soluzione ipertonica che deve essere somministrata a bassa velocità di infusione (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni per la terapia infusionale o la nutrizione parenterale

Per questo medicinale si applicano le precauzioni generali per la terapia infusionale o la nutrizione parenterale (ad es. edema polmonare acuto, iperidratazione, fase acuta di shock circolatorio).

La somministrazione di soluzioni per via endovenosa può causare sovraccarico di liquidi e/o soluti, con conseguente diluizione delle concentrazioni sieriche di elettroliti, iperidratazione, stati di congestione o edema polmonare. Il rischio di stati di diluizione è inversamente proporzionale alle concentrazioni elettrolitiche delle soluzioni.

Compromissione cardiovascolare

Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca si deve usare cautela mantenendo un adeguato equilibrio tra i volumi di liquidi escreti e quelli introdotti.

Compromissione renale

La somministrazione di aminoacidi in presenza di funzionalità renale compromessa può aumentare un livello di azoto ureico ematico già elevato. Ai pazienti affetti da azotemia, di qualsiasi origine, non devono essere somministrati aminoacidi, indipendentemente dall'apporto totale di azoto. Lo stato dei liquidi e degli elettroliti deve essere attentamente monitorato per rilevare la ritenzione di acqua e/o elettroliti e gestito in modo appropriato. Bisogna fare attenzione a bilanciare i volumi totali introdotti e quelli escreti.

Compromissione epatica

La somministrazione di soluzioni di aminoacidi a pazienti affetti da grave insufficienza epatica può provocare squilibri degli aminoacidi plasmatici, iperammoniemia, stupore e coma. Le soluzioni di aminoacidi devono essere utilizzate con cautela nei pazienti con malattie epatiche preesistenti o insufficienza epatica. In questi pazienti è necessario monitorare attentamente i parametri della funzionalità epatica e individuare eventuali sintomi di iperammoniemia. Se si sviluppano sintomi di iperammoniemia, la somministrazione di aminoacidi deve essere interrotta e lo stato clinico del paziente deve essere rivalutato.

Reazioni anafilattiche

Sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi con soluzioni di aminoacidi somministrate come componente della nutrizione parenterale (vedere paragrafo 4.8). Se si sviluppano segni o sintomi di reazione da ipersensibilità, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

Tromboembolia

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari che causano embolie vascolari polmonari e sofferenza polmonare nei pazienti sottoposti a nutrizione parenterale. Se si manifestano segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e si deve avviare una valutazione medica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Finora non sono stati effettuati studi d'interazione. Le soluzioni di aminoacidi possono scatenare una carenza di folato acuta per la quale è necessario somministrare acido folico ogni giorno.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di Maapliv nelle donne in gravidanza. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con Maapliv (vedere paragrafo 5.3).

Maapliv non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano chiaramente questo trattamento e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Allattamento

Gli aminoacidi/metaboliti vengono escreti nel latte umano. Alle dosi terapeutiche di Maapliv non sono previsti effetti sul neonato/lattante allattato al seno. Tuttavia, Maapliv può essere utilizzato durante l'allattamento solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione dei componenti/metaboliti di Maapliv nel latte umano.

Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti.

Fertilità

Non sono disponibili dati adeguati. A dosi terapeutiche non sono previsti effetti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Maapliv non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di tipo classe elencate di seguito sono state identificate dalla letteratura medica disponibile con la somministrazione parenterale di soluzioni prive di aminoacidi ramificati e nutrizione parenterale.

Tabella contenente l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riassunte nella tabella sottostante. Tali reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Riepilogo delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche/anafilattoidi, ipersensibilità.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperammoniemia.
Patologie vascolari	Tromboembolia (embolia polmonare, tromboembolia venosa e sofferenza respiratoria).

Classificazione per sistemi e organi	Non comune
Patologie epatobiliari	Bilirubina nel sangue aumentata, enzima epatico aumentato, colestasi, colecistite, colelitiasi.
Patologie renali e urinarie	Azotemia.
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Tromboflebite in sede di infusione; irritazione venosa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Come con altre soluzioni di aminoacidi, il sovradosaggio può indurre le seguenti reazioni avverse:

- Sintomi di ritenzione idrica: il sovradosaggio o l'elevata velocità di infusione possono causare sovraccarico/ritenzione di liquidi, alterazioni elettrolitiche ed edema polmonare acuto.
- Sintomi da sovradosaggio di aminoacidi: il sovradosaggio o l'elevata velocità di infusione possono causare reazioni avverse come tremori, vomito, cefalea, nausea, iperammoniemia e aumento delle perdite renali di aminoacidi.

Se si manifestano segni di sovradosaggio, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e può essere ripresa con una dose ridotta o una velocità di infusione più lenta.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere opportune misure correttive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostituti del sangue e soluzioni per perfusione. Soluzioni per uso parenterale, codice ATC: B05BA01

Maapliv è una soluzione di aminoacidi a catena ramificata, studiata per fornire 7 aminoacidi essenziali e 9 non essenziali come substrati fisiologici per la sintesi proteica.

Nei pazienti con scompenso da MSUD, la soluzione priva di BCAA in combinazione con l'integrazione di carboidrati e lipidi previene o inverte il catabolismo proteico e promuove l'anabolismo, riducendo i corrispondenti livelli di alfa-chetoacidi.

Il programma di studi clinici su Maapliv si basa su 4 studi retrospettivi condotti su pazienti affetti da malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) che hanno ricevuto per via endovenosa una soluzione priva di aminoacidi a catena ramificata (BCAA) per episodi di scompenso acuto.

Studio 1. Servais et al. 2013

Disegno dello studio: studio di confronto retrospettivo. **Popolazione:** 4 pazienti adulti affetti da MSUD (17 episodi di scompenso trattati con miscela di aminoacidi per uso parenterale contro

18 episodi precedenti trattati con alimentazione enterale). **Trattamento:** miscela di aminoacidi per uso parenterale (gruppo P) rispetto ad alimentazione enterale (gruppo E). **Obiettivo primario:** valutare l'efficacia della miscela di aminoacidi per uso parenterale nel ridurre la concentrazione di leucina. **Risultati:** concentrazione media di leucina alla presentazione: 1 196,9 $\mu\text{mol/L}$ (gruppo P) rispetto a 1 212,2 $\mu\text{mol/L}$ (gruppo E). La diminuzione media della leucina nei primi 3 giorni è stata significativamente più elevata nel gruppo P ($p = 0,0026$). Durata media del ricovero ospedaliero: 4 giorni (gruppo P) rispetto a 4,5 giorni (gruppo E) ($p = \text{NS}$). Non sono stati segnalati effetti indesiderati nel gruppo P. Un paziente del gruppo E ha richiesto la dialisi, mentre nessun paziente del gruppo P ha registrato un peggioramento.

Studio 2. de Lonlay et al. 2021

Disegno dello studio: studio osservazionale retrospettivo. **Popolazione:** 54 pazienti affetti da MSUD (126 episodi di scompenso) da 5 centri in Francia e Germania (2010-2016). **Trattamento:** formula per uso enterale/orale rispetto alla formulazione priva di BCAA somministrata per via endovenosa. **Obiettivo primario:** descrivere episodi e risultati per i pazienti che ricevono una formulazione priva di BCAA somministrata per via enterale/orale o endovenosa. **Risultati:** durata media del ricovero ospedaliero: 6,6 giorni (uso orale/enterale) rispetto a 5,4 giorni (e.v.). Diminuzione media del livello di leucina: 548,5 $\mu\text{mol/L}$ (69,3%) nel gruppo orale/enterale rispetto a 657,2 $\mu\text{mol/L}$ (71,3%) nel gruppo endovenoso. Nel sottogruppo di adulti, il tempo medio di risoluzione dell'episodio è stato di 15,8 giorni (orale/enterale) rispetto a 7,7 giorni (endovenoso) ($p = 0,008$) e la durata media del ricovero ospedaliero è stata di 6 giorni (orale/enterale) rispetto a 4,6 giorni (endovenoso) ($p = \text{NS}$). Sono stati segnalati sette eventi avversi gravi in due pazienti; solo nausea e vomito erano correlati al trattamento.

Studio 3. Sánchez-Pintos et al. 2022

Disegno dello studio: serie di casi pediatrici. **Popolazione:** 5 pazienti pediatrici con MSUD (5 episodi di scompenso, 1 uso preventivo per intervento chirurgico). **Trattamento:** soluzione priva di BCAA somministrata per via endovenosa. **Obiettivo primario:** valutare la gestione degli episodi di scompenso con la soluzione priva di BCAA somministrata per via endovenosa. **Risultati:** livelli di leucina al momento del ricovero: 699-3 296 $\mu\text{mol/L}$. In tutti i casi è stata raggiunta la normalizzazione della leucina. Durata della somministrazione: 3-20 giorni. Non sono stati osservati eventi avversi correlati.

Studio 4. Alili et al. 2022

Disegno dello studio: studio prospettico osservazionale. **Popolazione:** 24 pazienti con MSUD (16 di sesso maschile, 8 di sesso femminile; 126 episodi di scompenso: 39 nei bambini, 87 negli adulti). **Trattamento:** soluzione priva di BCAA somministrata per via endovenosa. **Obiettivo primario:** valutare l'efficacia e la sicurezza della soluzione priva di BCAA somministrata per via endovenosa nella gestione degli scompensi metabolici. **Risultati:** alla presentazione, la concentrazione plasmatica media di leucina era $\geq 381 \mu\text{mol/L}$ in 113/126 (89,7%) episodi. Normalizzazione della leucina (al di sotto di 381 $\mu\text{mol/L}$): 82% (18/22) degli episodi nei bambini, 84% (67/80) degli episodi negli adulti. Tempo medio per la normalizzazione della leucina: 3,0 giorni (significativamente più breve del tempo previsto con i metodi tradizionali, $p < 0,001$). Durata media del ricovero ospedaliero: 7,1 giorni (bambini) rispetto a 5,2 giorni (adulti) ($p = 0,012$). Non sono stati segnalati eventi avversi correlati al trattamento. Dose: bambini trattati con 0,8-2,0 g/kg/giorno per 4,8 giorni; adulti trattati con 0,5-2,6 g/kg/giorno per 3,8 giorni.

Negli studi clinici sopra citati non sono stati segnalati sistematicamente parametri di esito diversi dai livelli di leucina, pertanto l'impatto del trattamento con Maapliv sul miglioramento dei sintomi o su altri aspetti dello stato clinico non è noto. La stragrande maggioranza dei pazienti trattati nell'ambito del programma di sviluppo clinico Maapliv soffriva di una forma classica di MSUD. Non vi è esperienza con altri sottotipi di MSUD.

I dati disponibili non sono sufficienti per affermare una maggiore efficacia rispetto alle formulazioni prive di BCAA somministrate per via orale ed enterale. Gli studi comparativi tra formulazioni prive di BCAA somministrate per via endovenosa e orale/enterale non hanno dimostrato differenze statisticamente significative in termini di efficacia.

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”.

Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Maapliv viene somministrato per via endovenosa. La biodisponibilità sistemica degli aminoacidi liberi nella soluzione è quindi del 100%.

Distribuzione

La distribuzione iniziale della maggior parte degli aminoacidi avviene attraverso lo spazio vascolare centrale e l’acqua extravascolare. Gli aminoacidi vengono trasportati nelle cellule, dove avviene la loro incorporazione nelle proteine, la conversione in altri aminoacidi, la degradazione per ricavarne energia o la deaminazione.

Biotrasformazione

La soluzione di aminoacidi è una fonte di 7 aminoacidi essenziali e 9 non essenziali per i processi metabolici coinvolti nella sintesi proteica. Gli aminoacidi in eccesso rispetto al fabbisogno immediato vengono metabolizzati attraverso vie alternative, catabolizzati e/o escreti nel sudore e nelle urine.

Eliminazione

Gli aminoacidi vengono escreti nei tubuli renali e un meccanismo di trasporto attivo è responsabile del riassorbimento degli stessi dal filtrato glomerulare (principalmente nei tubuli prossimali) e del loro ritorno in circolazione. Esiste un limite superiore alla capacità di questo sistema di trasporto attivo, oltre il quale gli aminoacidi in eccesso vengono escreti nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili dati preclinici per Maapliv.

Gli aminoacidi e gli elettroliti sono elementi fondamentali e diffusi nel metabolismo dei mammiferi e pertanto non sono stati condotti studi convenzionali con Maapliv per valutare il potenziale cancerogeno, il potenziale mutageno o gli effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico o idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro di tipo II incolore da 500 mL.
Ogni confezione contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, il flacone contenente la soluzione per infusione deve essere ispezionato visivamente per verificarne la limpidezza e l'integrità (assenza di perdite).

Utilizzare solo se la soluzione è limpida, senza particelle visibili e se il contenitore è integro.

Somministrare immediatamente dopo l'inserimento del set di infusione con filtro in linea da 0,2 micron.

Rispettare scrupolosamente le condizioni asettiche; la soluzione deve essere somministrata con attrezzatura sterile e adottando una tecnica asettica. L'attrezzatura deve essere innescata con la soluzione per impedire all'aria di entrare nel sistema.

Solo monouso. Non riutilizzare il contenuto di un flacone aperto in precedenza.

Tenere il flacone al riparo dalla luce durante la somministrazione.

Per il modo di somministrazione e le precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale, vedere anche il paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général De Gaulle

92800 Puteaux

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1955/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général De Gaulle
92800 Puteaux
Francia

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo: Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Maapliv nel trattamento dei pazienti con malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) che presentano episodi di scompenso acuto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio non-interventistico post-autorizzativo seguendo un protocollo concordato e presentarne i risultati.	Presentazione del protocollo: primo trimestre 2026 Relazioni annuali da presentare con rivalutazione annuale
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di Maapliv nel trattamento di pazienti affetti da malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) che presentano episodi di scompenso acuto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia di Maapliv.	Annualmente (con rivalutazione annuale)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Maapliv soluzione per infusione

L-alanina, L-arginina, acido L-aspartico, L-cisteina cloridrato monoidrato, acido L-glutammico, glicina, L-istidina, L-lisina monoidrato, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, taurina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni 500 mL di soluzione contiene 26,375 g di aminoacidi.

Principio attivo	Per 500 mL (un flacone)
L-alanina	3,15 g
L-arginina	2,05 g
Acido L-aspartico	2,05 g
L-cisteina cloridrato monoidrato (equivalente a L-cisteina)	0,725 g (0,50 g)
Acido L-glutammico	3,55 g
Glicina	1,05 g
L-istidina	1,05 g
L-lisina monoidrato (equivalente a L-lisina)	3,15 g (2,80 g)
L-metionina	0,65 g
L-fenilalanina	1,35 g
L-prolina	2,80 g
L-serina	1,90 g
Taurina	0,15 g
L-treonina	1,80 g
L-triptofano	0,70 g
L-tirosina	0,25 g

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico o idrossido di sodio (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
1 flacone.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

Tenere il flacone al riparo dalla luce durante la somministrazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1955/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

maapliv

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE DI VETRO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Maapliv soluzione per infusione

L-alanina, L-arginina, acido L-aspartico, L-cisteina cloridrato monoidrato, acido L-glutammico, glicina, L-istidina, L-lisina monoidrato, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, taurina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni 500 mL di soluzione contiene 26,375 g di aminoacidi.

Principio attivo	Per 500 mL (un flacone)
L-alanina	3,15 g
L-arginina	2,05 g
Acido L-aspartico	2,05 g
L-cisteina cloridrato monoidrato (equivalente a L-cisteina)	0,725 g (0,50 g)
Acido L-glutammico	3,55 g
Glicina	1,05 g
L-istidina	1,05 g
L-lisina monoidrato (equivalente a L-lisina)	3,15 g (2,80 g)
L-metionina	0,65 g
L-fenilalanina	1,35 g
L-prolina	2,80 g
L-serina	1,90 g
Taurina	0,15 g
L-treonina	1,80 g
L-triptofano	0,70 g
L-tirosina	0,25 g

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico o idrossido di sodio (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
500 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.
Tenere il flacone al riparo dalla luce durante la somministrazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1955/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Maapliv soluzione per infusione

L-alanina, L-arginina, acido L-aspartico, L-cisteina cloridrato monoidrato, acido L-glutammico, glicina, L-istidina, L-lisina monoidrato, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, taurina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Maapliv e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Maapliv
3. Come usare Maapliv
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Maapliv
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Maapliv e a cosa serve

Maapliv contiene aminoacidi, che appartengono a un gruppo di medicinali chiamati aminoacidi per uso parenterale. Contiene i seguenti aminoacidi:

L-alanina, L-arginina, acido L-aspartico, L-cisteina cloridrato monoidrato, acido L-glutammico, glicina, L-istidina, L-lisina monoidrato, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, taurina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina.

Maapliv è utilizzato per trattare la malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) nei pazienti fin dalla nascita. Viene utilizzato quando i pazienti presentano un improvviso peggioramento della MSUD e non possono seguire una dieta speciale priva di determinati aminoacidi. La MSUD è una rara malattia genetica in cui l'organismo non riesce a scomporre alcuni aminoacidi presenti nelle proteine. Questo provoca un accumulo di sostanze nocive nel sangue e nelle urine, che a loro volta possono causare gravi problemi di salute.

2. Cosa deve sapere prima di usare Maapliv

Non usi Maapliv

- se è allergico a uno degli aminoacidi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se presenta:

- insufficienza cardiaca
- funzione renale ridotta
- funzione epatica ridotta

- predisposizione alla tromboembolia

Prima di iniziare il trattamento, il medico la monitorerà ed eseguirà degli esami, in particolare all'inizio dell'infusione (flebo). Tra questi:

- controllo dei livelli dei liquidi e degli elettroliti;
- osmolarità sierica (misura dell'acqua e delle sostanze disciolte, come ad esempio glucosio, azoto ureico e sodio, nel sangue);
- equilibrio acido-base (presenza delle giuste quantità di acidi e basi nel sangue e negli altri fluidi corporei);
- glucosio ematico;
- ammoniaca nel sangue (un normale prodotto di scarto dell'organismo);
- proteine del sangue;
- funzionalità epatica e renale.

Se presenta gravi squilibri di liquidi ed elettroliti, una quantità eccessiva di liquidi nell'organismo o un grave disturbo metabolico, questi verranno corretti prima che venga somministrata l'infusione.

Reazioni anafilattiche improvvise e gravi possono verificarsi con le soluzioni di aminoacidi, come ad esempio Maapliv, utilizzate per la nutrizione per via endovenosa. Se durante il trattamento manifesta segni o sintomi di una reazione allergica, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Tra questi:

- orticaria
- eruzione cutanea
- sensazione di prurito
- capogiro
- respiro sibilante
- respirazione difficoltosa
- tumefazione della lingua

I pazienti che ricevono nutrizione per via endovenosa possono sviluppare ostruzioni nei vasi sanguigni dei polmoni. Se durante il trattamento manifesta segni o sintomi di un'ostruzione, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Tra questi:

- respiro affannoso
- respirazione difficoltosa
- tosse
- fastidio al torace
- frequenza cardiaca accelerata
- colorazione bluastra attorno alla bocca, alle labbra o alle unghie dovuta a bassi livelli di ossigeno nel sangue.

Nei pazienti con scompensi acuti gravi o critici, con livelli molto elevati di leucina nel sangue, potrebbe essere necessario somministrare Maapliv per via endovenosa in concomitanza con emodialisi o emofiltrazione.

Gli studi clinici si sono concentrati principalmente sui livelli di leucina. L'impatto sul miglioramento dei sintomi o su altri aspetti dello stato clinico non è noto.

Sono disponibili informazioni limitate sulla somministrazione ripetuta per via endovenosa della formulazione priva di BCAA.

Altri medicinali e Maapliv

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Le soluzioni di aminoacidi possono scatenare una carenza di folato acuta per la quale è necessario somministrare acido folico ogni giorno.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Non sono disponibili dati adeguati riguardanti l'uso di Maapliv nelle donne in gravidanza o che allattano al seno.

Se è incinta, riceverà questo medicinale solo se il medico lo riterrà assolutamente necessario ai fini della sua guarigione. Maapliv deve essere somministrato alle donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione.

Alle dosi terapeutiche di Maapliv non sono previsti effetti sui neonati/lattanti allattati al seno. Tuttavia, Maapliv deve essere somministrato alle donne che allattano al seno solo dopo un'attenta valutazione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Maapliv non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare Maapliv

Maapliv verrà somministrato tramite infusione (flebo) in vena.

La dose di Maapliv verrà adattata in base alla capacità di elaborare gli aminoacidi, all'età, al peso e alle esigenze nutrizionali.

La dose raccomandata è compresa tra 39 e 58 mL/kg/24 ore per neonati, lattanti fino a 2 anni e tra 19 e 39 mL/kg/24 ore per bambini, adolescenti e adulti.

Tenere il flacone al riparo dalla luce durante la somministrazione.

Se usa più Maapliv di quanto deve

È molto improbabile che le venga somministrata una dose di questo medicinale superiore a quella prevista, in quanto il trattamento sarà somministrato sotto la supervisione di un medico o infermiere.

Gli effetti di un sovradosaggio possono includere sintomi di sovraccarico/ritenzione di liquidi, disturbi elettrolitici ed edema polmonare acuto; sintomi di sovradosaggio di aminoacidi con tremori, vomito, cefalea, nausea, iperammoniemia (quantità eccessiva di ammoniaca nel sangue) e aumentata perdita di aminoacidi nei reni.

In caso di sovradosaggio, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e può essere ripresa con una dose ridotta o una velocità di infusione più lenta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La frequenza di queste reazioni avverse è "non comune" (possono interessare fino a 1 persona su 100).

Effetti indesiderati gravi

- Reazioni allergiche (anafilattiche, anafilattoidi). Ipersensibilità. I sintomi possono includere febbre o brividi, tremori, sudorazione eccessiva, eruzioni cutanee, edema del viso o delle palpebre, difficoltà respiratorie, frequenza cardiaca atipicamente alta, pressione arteriosa atipicamente bassa o alta.

Se manifesta tali segni di reazione allergica, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

- Disturbi metabolici/della nutrizione con conseguente iperammoniemia. In caso di iperammoniemia, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e il medico dovrà avviare un trattamento specifico.
- Patologie renali e urinarie con conseguente azotemia.
- Formazione di coaguli di sangue che ostruiscono i vasi sanguigni nei polmoni (tromboembolia del polmone) o nelle vene (tromboembolia venosa). Questa può causare dolore toracico, respiro corto e mancamento. Se si verificano tali sintomi, l'infusione deve essere interrotta e si deve avviare una valutazione medica.

Altri effetti indesiderati

- Esame del sangue anomalo per compromissione della funzionalità epatica. Potrebbero aumentare la bilirubina nel sangue e gli enzimi epatici; potrebbero inoltre verificarsi colecistite e colediti.
- Infiammazione della cistifellea, calcoli biliari e problemi al flusso biliare.
- Potrebbero verificarsi infiammazione della vena in sede di infusione, irritazione venosa, dolore, calore, tumefazione e indurimento del dotto venoso.

Se nota qualsiasi cambiamento nel modo in cui si sente durante o dopo il trattamento, informi immediatamente il medico o un altro membro dell'équipe medica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Maapliv

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se il flacone presenta perdite o se nota la presenza di particelle nella soluzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Maapliv

- I principi attivi sono L-alanina, L-arginina, acido L-aspartico, L-cisteina cloridrato monoidrato, acido L-glutammico, glicina, L-istidina, L-lisina monoidrato, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, taurina, L-treonina, L-triptofano, L-tirosina.
- Gli altri componenti sono acido acetico o idrossido di sodio (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Maapliv e contenuto della confezione

Maapliv è una soluzione per infusione disponibile in flaconi di vetro incolore da 500 mL. Ogni flacone è confezionato in una scatola di cartone.

Soluzione limpida e priva di particelle.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général De Gaulle
92800 Puteaux
Francia

Produttore

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Francia

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général De Gaulle
92800 Puteaux
Francia

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

Via Cassia Nord, 351,
53014 Monteroni d'Arbia (SI)
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Francia

Ísland

Recordati AB.

Simi: +46 8 545 80 230

Svíþjóð

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali".
Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).