

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maapliv oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 500 ml oplossing bevat 26,375 g aminozuren.

Werkzame stof	Voor 500 ml (één fles)
L-alanine	3,15 g
L-arginine	2,05 g
L-asparaginezuur	2,05 g
L-cysteïnehydrochloridemonohydraat (equivalent aan L-cysteïne)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminezuur	3,55 g
Glycine	1,05 g
L-histidine	1,05 g
L-lysinemonohydraat (equivalent aan L-lysine)	3,15 g (2,80 g)
L-methionine	0,65 g
L-fenylalanine	1,35 g
L-proline	2,80 g
L-serine	1,90 g
Taurine	0,15 g
L-threonine	1,80 g
L-tryptofaan	0,70 g
L-tyrosine	0,25 g

Calorische waarde: 206 Kcal/l

Osmolaliteit: 475 mosmol/kg

pH: 5,2

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere oplossing vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maapliv is geïndiceerd voor de behandeling van esdoornstroopziekte (*maple-syrup urine disease*, MSUD) die zich voordoet met een acute decompensatie-episode bij patiënten vanaf de geboorte die niet in aanmerking komen voor een orale en enterale vertakte-keten-aminozuurvrije (BCAA-vrije) formulering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Maapliv moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van MSUD.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met ernstige of kritische verhoging van het leucinegehalte en daarom is voorzichtigheid vereist bij deze patiënten. Bij deze patiënten kan de intraveneuze BCAA-vrije formule onvoldoende zijn om het leucinegehalte adequaat te verlagen en kunnen andere behandelingen nodig zijn, zoals hemodialyse of hemofiltratie.

Dosering

De dosis van Maapliv dient individueel te worden bepaald op basis van het vermogen van de patiënt om aminozuren adequaat te metaboliseren, leeftijd, lichaamsgewicht en voedings-/vochtbehoefte, alsmede extra energie die oraal/enteraal aan de patiënt wordt gegeven.

Een voldoende calorie-inname moet gelijktijdig met de aminozuurtoediening worden gegeven. Deze kan bestaan uit gelijktijdige infusies van glucose en lipideoplossing en moet ten minste gelijk zijn aan de calorie-inname aangepast aan de leeftijd van de patiënt.

Zorgvuldige suppletie met isoleucine en valine moet ook consequent worden toegevoegd; als er geen oplossing voor infusie beschikbaar is met deze 2 aminozuren kunnen ze oraal of enteraal worden toegediend.

In alle gevallen moet de infusie worden bepaald door een arts die ervaring heeft met MSUD en intraveneuze therapie.

Een continue infusie wordt geadviseerd.

De behandeling met Maapliv kan worden voortgezet totdat de decompensatie-episode is verdwenen (leucineplasmagehalte lager dan 381 $\mu\text{mol/l}$).

Volwassen patiënten

Het geadviseerde dagelijkse doseringsbereik voor volwassenen wordt weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Richtlijnen voor de dosering voor toediening bij volwassenen

Aminozuurdosering per 24 uur	Volume per 24 uur	Volume per uur
1 tot 2 g/kg	19 tot 39 ml/kg	0,8 tot 1,6 ml/kg

Pediatrische patiënten

Het geadviseerde dagelijkse doseringsbereik bij pediatrische patiënten wordt beschreven in tabel 2.

Tabel 2: Richtlijnen voor de doseringen voor toediening bij pediatrische patiënten

Leeftijd patiënt	Aminozuurdosering per 24 uur	Volume per 24 uur	Volume per uur
Pasgeborenen, zuigelingen en peuters tot 23 maanden	2 tot 3 g/kg	39 tot 58 ml/kg	1,6 tot 2,4 ml/kg
Kind, adolescent	1 tot 2 g/kg	19 tot 39 ml/kg	0,8 tot 1,6 ml/kg

De dosisaanpassing van Maapliv is afhankelijk van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Het leucinegehalte bepaalt de algehele behandelingsaanpak en het totale voedingsregime, bijvoorbeeld als de patiënt hemodialyse/hemofiltratie moet ondergaan voor ernstige of aanhoudend verhoogde leucinegehalten.

Overweeg tijdens acute decompensatie de dagelijkse dosis naar behoefte aan te passen op basis van het leucinegehalte. Na stabilisatie kunt u overwegen om de dosis elke 2-3 dagen naar behoefte aan te passen.

Wijze van toediening

Continue centrale of perifere intraveneuze infusie.

Gezien de osmolaliteit is een perifere route mogelijk, maar deze moet beperkt worden tot enkele dagen om het risico op tromboflebitis op de infusieplaats te beperken.

Maapliv is een hypertonische oplossing die met een lage infusiesnelheid moet worden toegediend (zie tabel 1 en 2).

Houd de fles tijdens de toediening beschermd tegen licht.

Voor instructies over behandeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij ernstige/kritieke acute decompensatie-episodes kan de behandeling met intraveneuze BCAA-vrije aminozuurformulering ontoereikend zijn en moeten andere behandelingen, zoals hemodialyse of hemofiltratie, overwogen/geïmplementeerd worden.

Andere uitkomstmetingen dan leucinegehaltenes werden niet systematisch gerapporteerd in het klinische onderzoeksprogramma van Maapliv, zodat de impact van behandeling met intraveneuze BCAA-vrije formule op symptoomverbetering of andere aspecten van de klinische status momenteel onbekend is.

Er is beperkte informatie over herhaalde toediening van de intraveneuze BCAA-vrije formule.

Het is essentieel om gelijktijdig voldoende calorieën te leveren als parenteraal toegediende aminozuren door het lichaam moeten worden vastgehouden en gebruikt moeten worden voor eiwitsynthese.

Ernstige water- en elektrolytaandoeningen, ernstige vochtoverbelasting en ernstige stofwisselingsstoornissen moeten worden gecorrigeerd voordat met de infusie wordt begonnen.

Klinische en laboratoriumcontrole is vereist, vooral aan het begin van de intraveneuze infusie. De controle moet een beoordeling omvatten van de vocht- en elektrolytenbalans, de serumosmolaliteit, het zuur-base-evenwicht, bloedglucose, ammoniak in het bloed, serumeiwitten en lever- en nierfuncties.

Maapliv is een hypertonische oplossing die met een lage infusiesnelheid moet worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Voorzorgsmaatregelen voor infusietherapie of parenterale voeding

Algemene voorzorgsmaatregelen voor infusietherapie of parenterale voeding zijn van toepassing op dit geneesmiddel (bijv. acuut longoedeem, hyperhydratie, acute fase van circulatoire shock).

De toediening van intraveneuze oplossingen kan leiden tot overbelasting van vocht en/of opgeloste stoffen, wat leidt tot verdunning van de serumelektrolytconcentraties, overhydratie, overbelaste toestand of longoedeem. Het risico van verdunningsstoornissen is omgekeerd evenredig met de elektrolytconcentraties van de oplossingen.

Cardiovasculaire stoornis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig hartfalen door een juiste balans te handhaven tussen de hoeveelheden uitgescheiden vloeistoffen en de ingebrachte vloeistoffen.

Nierfunctiestoornis

De toediening van aminozuren in aanwezigheid van een verminderde nierfunctie kan reeds verhoogde bloedureumstikstof verhogen. Patiënten met azotemie, ongeacht de oorzaak, mogen niet worden geïnfundeerd met aminozuren, ongeacht de totale stikstofopname. De vloeistof- en elektrolytstatus moet nauwlettend worden gecontroleerd op het vasthouden van water en/of elektrolyten en op de juiste wijze worden behandeld. Voorzichtigheid is geboden om de totale ingebrachte volumes en de totale uitgescheiden volumes in evenwicht te brengen.

Leverfunctiestoornis

De toediening van aminozuuroplossingen aan een patiënt met ernstige leverinsufficiëntie kan leiden tot onevenwichtigheden in plasma-aminozuren, hyperammoniëmie, stupor en coma. Aminozuuroplossingen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte of leverinsufficiëntie. De leverfunctieparameters moeten bij deze patiënten nauwlettend worden gecontroleerd en ze moeten worden gecontroleerd op mogelijke symptomen van hyperammoniëmie. Indien zich symptomen van hyperammoniëmie ontwikkelen, dient de toediening van aminozuren te worden gestaakt en de klinische status van de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd.

Anafylactische reacties

Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn gemeld met aminozuuroplossingen toegediend als component van parenterale voeding (zie rubriek 4.8). De infusie moet meteen worden gestopt als er tekenen of symptomen van een overgevoeligheidsreactie optreden.

Trombo-embolie

Pulmonale vasculaire precipitaten die pulmonale vasculaire embolie en pulmonale distress veroorzaken, zijn gemeld bij patiënten die parenterale voeding kregen. Als er tekenen van pulmonale distress optreden, moet de infusie worden gestopt en moet een medische evaluatie worden gestart.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aminozuuroplossingen kunnen acute folaatdeficiëntie veroorzaken en foliumzuur dient dagelijks te worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Maapliv bij zwangere vrouwen. Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met Maapliv (zie rubriek 5.3).

Maapliv wordt niet geadviseerd voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw deze behandeling duidelijk noodzakelijk maakt en alleen na een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Borstvoeding

Aminozuren/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van Maapliv worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Maapliv mag echter alleen tijdens borstvoeding worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van Maapliv-componenten/metabolieten in de moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar. Bij therapeutische doses worden geen effecten verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Maapliv heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder vermelde klasse-achtige bijwerkingen zijn geïdentificeerd uit de beschikbare medische literatuur met de parenterale toediening van vertakte-keten-aminozuurvrije oplossingen en parenterale voeding.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden in de onderstaande tabel samengevat. Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Samenvatting van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische/anafylactoïde reacties, overgevoeligheid.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperammoniëmie.
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie, longembolie, veneuze trombo-embolie en ademnood.
Lever- en galaandoeningen	Verhoogd bloedbilirubine, verhoogde leverenzymen, cholestase, cholecystitis, cholelithiasis.
Nier- en urinewegaandoeningen	Azotemie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Tromboflebitis op infuusplaats; veneuze irritatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Net als bij andere aminozuuroplossingen kan overdosering de volgende bijwerkingen veroorzaken:

- Klachten van vochtretentie: overdosering of hoge infusiesnelheid kan leiden tot vochtoverbelasting/vochtretentie, elektrolytische stoornissen en acuut longoedeem.
- Klachten van een overdosering van aminozuren: overdosering of hoge infusiesnelheid kan leiden tot bijwerkingen als rillingen, braken, hoofdpijn, misselijkheid, hyperammoniëmie en verhoogde renale aminozuurverliezen.

Als er tekenen van overdosering zijn, moet de infusie meteen worden gestopt en kan deze worden hervat met een lagere dosis of een lagere infusiesnelheid.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. Noodprocedures moeten passende corrigerende maatregelen omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedvervangers en oplossingen voor perfusie. Oplossingen voor parenteraal gebruik, ATC-code: B05BA01

Maapliv is een vertakte-keten-aminozuurvrije aminozuuroplossing bedoeld om 7 essentiële en 9 niet-essentiële aminozuren te leveren als fysiologische substraten voor eiwitsynthese.

Bij patiënten met MSUD-decompensatie voorkomt BCAA-vrije oplossing in combinatie met koolhydraat- en vetsupplementen eiwitkatabolisme of keert deze het om en bevordert deze het anabolisme, waardoor de overeenkomstige alfa-ketozuurspiegels worden verlaagd.

Het klinische onderzoeksprogramma van Maapliv is gebaseerd op 4 retrospectieve studies onder patiënten met esdoornstroopziekte (*maple-syrup urine disease*, MSUD) die intraveneuze vertakte-keten-aminozuur (BCAA)-vrije oplossing kregen voor acute decompensatie-episodes.

Onderzoek 1. Servais et al. 2013

Onderzoeksopzet: retrospectieve vergelijkingsstudie. **Populatie:** 4 volwassen patiënten met MSUD (17 decompensatie-episodes behandeld met parenteraal aminozuurmengsel versus 18 eerdere episodes behandeld met enterale voeding). **Behandeling:** parenteraal aminozuurmengsel (groep P) versus enterale voeding (groep E). **Primaire doelstelling:** het evalueren van de werkzaamheid van parenteraal aminozuurmengsel bij het verlagen van de leucineconcentratie. **Resultaten:** gemiddelde leucineconcentratie bij presentatie: 1.196,9 $\mu\text{mol/l}$ (groep P) versus 1.212,2 $\mu\text{mol/l}$ (groep E). De gemiddelde leucine-afname in de eerste 3 dagen was significant hoger in groep P ($p = 0,0026$). Gemiddelde duur ziekenhuisopname: 4 dagen (groep P) versus 4,5 dagen (groep E) ($p = \text{NS}$). Er werden geen bijwerkingen gemeld bij groep P. Eén patiënt in groep E had dialyse nodig, terwijl geen van de patiënten in groep P verslechterde.

Onderzoek 2. de Lonlay et al. 2021

Onderzoeksopzet: retrospectieve observationele studie. **Populatie:** 54 patiënten met MSUD (126 decompensatie-episodes) uit 5 centra in Frankrijk en Duitsland (2010-2016). **Behandeling:** enterale/orale versus intraveneuze BCAA-vrije formule. **Primaire doelstelling:** het beschrijven van

episodes en uitkomsten voor patiënten die enterale/orale of intraveneuze BCAA-vrije formules krijgen. **Resultaten:** gemiddelde duur ziekenhuisopname: 6,6 dagen (oraal/enteraal) versus 5,4 dagen (IV). Gemiddelde daling leucinegehalte: 548,5 $\mu\text{mol/l}$ (69,3%) in de orale/enterale groep versus 657,2 $\mu\text{mol/l}$ (71,3%) in de intraveneuze groep. In de volwassen subgroep was de gemiddelde tijd tot het verdwijnen van de episode 15,8 dagen (oraal/enteraal) versus 7,7 dagen (intraveneus) ($p = 0,008$) en de gemiddelde duur van de ziekenhuisopname was 6 dagen (oraal/enteraal) versus 4,6 dagen (intraveneus) ($p = \text{NS}$). Zeven ernstige bijwerkingen werden gemeld bij twee patiënten; alleen misselijkheid en braken waren aan de behandeling gerelateerd.

Onderzoek 3. Sánchez-Pintos et al. 2022

Onderzoeksopzet: pediatrische casusserie. **Populatie:** 5 pediatrische MSUD-patiënten (5 decompensatie-episodes + 1 profylactisch gebruik voor chirurgie). **Behandeling:** intraveneuze BCAA-vrije oplossing. **Primaire doelstelling:** het evalueren van de behandeling van decompensatie-episodes met de intraveneuze BCAA-vrije oplossing. **Resultaten:** leucinegehalten bij opname: 699-3.296 $\mu\text{mol/l}$. Leucine-normalisatie werd in alle gevallen bereikt. Duur van de toediening: 3-20 dagen. Geen gerelateerde bijwerkingen waargenomen.

Onderzoek 4. Alili et al. 2022

Onderzoeksopzet: observationele prospectieve studie. **Populatie:** 24 MSUD-patiënten (16 mannen, 8 vrouwen; 126 decompensatie-episodes: 39 bij kinderen, 87 bij volwassenen). **Behandeling:** intraveneuze BCAA-vrije oplossing. **Primaire doelstelling:** het evalueren van de effectiviteit en veiligheid van intraveneuze BCAA-vrije oplossing bij het behandelen van metabole decompensaties. **Resultaten:** bij presentatie was de gemiddelde leucineplasmaconcentratie $\geq 381 \mu\text{mol/l}$ in 113/126 (89,7%) episodes. Leucine-normalisatie (tot onder 381 $\mu\text{mol/l}$): 82% (18/22) van de episodes bij kinderen, 84% (67/80) van de episodes bij volwassenen. Gemiddelde tijd tot leucine-normalisatie: 3,0 dagen (significant korter dan de voorspelde tijd met traditionele methoden, $p < 0,001$). Gemiddelde duur ziekenhuisopname: 7,1 dagen (kinderen) versus 5,2 dagen (volwassenen) ($p = 0,012$). Er zijn geen behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld. Dosis: kinderen behandeld met 0,8 tot 2,0 g/kg per dag gedurende 4,8 dagen; volwassenen behandeld met 0,5 tot 2,6 g/kg per dag gedurende 3,8 dagen.

Andere uitkomstmetingen dan leucinegehalten werden niet systematisch gerapporteerd in de bovenstaande klinische studies, waardoor de invloed van behandeling met Maapliv op symptoomverbetering of andere aspecten van de klinische status onbekend is. De overgrote meerderheid van de patiënten die in het klinische ontwikkelingsprogramma van Maapliv werden behandeld, had een klassieke vorm van MSUD. Er is geen ervaring met andere subtypen MSUD.

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om een betere werkzaamheid te claimen in vergelijking met orale en enterale BCAA-vrije formuleringen. De vergelijkende onderzoeken tussen intraveneuze en orale/enterale BCAA-vrije formuleringen hebben geen statistisch significante verschillen in werkzaamheid aangetoond.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Maapliv wordt intraveneus toegediend. De systemische biologische beschikbaarheid van de vrije aminozuren in de oplossing is daarom 100%.

Distributie

De eerste distributie van de meeste aminozuren vindt plaats via het centrale vasculaire compartiment en extravasculair water. Aminozuren worden getransporteerd naar cellen waar opname in eiwitten, conversie naar andere aminozuren, afbraak voor brandstof of deaminatie plaatsvindt.

Biotransformatie

De aminozuuroplossing vormt een bron van 7 essentiële en 9 niet-essentiële aminozuren voor metabole processen die betrokken zijn bij de eiwitsynthese. Aminozuren boven de onmiddellijke eisen worden ofwel gemetaboliseerd in alternatieve routes, gekataboliseerd en/of uitgescheiden in zweet en urine.

Eliminatie

Aminozuren worden uitgescheiden in de niertubuli en een actief transportmechanisme is verantwoordelijk voor het resorberen van aminozuren uit het glomerulaire filtraat (voornamelijk in de proximale tubuli) en het terugbrengen ervan in de circulatie. Er is een bovengrens aan de capaciteit van dit actieve transportsysteem, waarboven overtollige aminozuren in de urine worden uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar voor Maapliv.

Aminozuren en elektrolyten zijn fundamentele en wijdverbreide elementen in het zoogdiermetabolisme en daarom zijn conventionele studies met Maapliv niet uitgevoerd om het carcinogeen potentieel, mutageen potentieel of effecten op de vruchtbaarheid te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

500 ml kleurloze type II-glazen fles.
Elke doos bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De fles met de oplossing voor infusie moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op helderheid en integriteit (geen lekken).

Alleen gebruiken als de oplossing helder is, zonder zichtbare deeltjes en als de verpakking onbeschadigd is.

Meteen na het inbrengen van de infusieset met een in-linefilter van 0,2 micron toedienen.

Houd u aan strikte aseptische condities, de oplossing moet worden toegediend met steriele apparatuur met behulp van een aseptische techniek. De apparatuur moet worden voorgevuld met de oplossing om te voorkomen dat er lucht in het systeem komt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik de inhoud van een eerder geopende fles niet opnieuw.

Houd de fles tijdens de toediening beschermd tegen licht.

Zie ook rubriek 4.2 voor de wijze van toediening en de voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voordat het geneesmiddel wordt gebruikt of toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1955/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Frankrijk

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Frankrijk

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om de werkzaamheid en veiligheid van Maapliv verder te onderzoeken bij de behandeling van patiënten met esdoornstroopziekte (<i>maple-syrup urine disease</i>, MSUD) die acute decompensatie-episodes vertonen, dient de vergunninghouder een niet-interventionele studie uit te voeren en de resultaten ervan in te dienen na verlening van de handelsvergunning, volgens een overeengekomen protocol.	Indiening protocol: Q1 2026 Jaarverslagen in te dienen bij jaarlijkse herbeoordeling
Voor een adequate monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van Maapliv bij de behandeling van patiënten met esdoornstroopziekte (<i>maple-syrup urine disease</i>, MSUD) die acute decompensatie-episodes vertonen, dient de vergunninghouder jaarlijks updates te geven van eventuele nieuwe informatie over de veiligheid en werkzaamheid van Maapliv.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Maapliv oplossing voor infusie

L-alanine, L-arginine, L-asparaginezuur, L-cysteïnehydrochloride-monohydraat, L-glutaminezuur, glycine, L-histidine, L-lysinemonohydraat, L-methionine, L-fenylalanine, L-proline, L-serine, taurine, L-threonine, L-tryptofaan, L-tyrosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 500 ml oplossing bevat 26,375 g aminozuren.

Werkzame stof	Voor 500 ml (één fles)
L-alanine	3,15 g
L-arginine	2,05 g
L-asparaginezuur	2,05 g
L-cysteïnehydrochloride-monohydraat (equivalent aan L-cysteïne)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminezuur	3,55 g
Glycine	1,05 g
L-histidine	1,05 g
L-lysine monohydraat (equivalent aan L-lysine)	3,15 g (2,80 g)
L-methionine	0,65 g
L-fenylalanine	1,35 g
L-proline	2,80 g
L-serine	1,90 g
Taurine	0,15 g
L-threonine	1,80 g
L-tryptofaan	0,70 g
L-tyrosine	0,25 g

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
1 fles.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.
Houd de fles tijdens de toediening beschermd tegen licht.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1955/001

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

maapliv

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**GLAZEN FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Maapliv oplossing voor infusie

L-alanine, L-arginine, L-asparaginezuur, L-cysteïnehydrochloride-monohydraat, L-glutaminezuur, glycine, L-histidine, L-lysinemonohydraat, L-methionine, L-fenylalanine, L-proline, L-serine, taurine, L-threonine, L-tryptofaan, L-tyrosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 500 ml oplossing bevat 26,375 g aminozuren.

Werkzame stof	Voor 500 ml (één fles)
L-alanine	3,15 g
L-arginine	2,05 g
L-asparaginezuur	2,05 g
L-cysteïnehydrochloride-monohydraat (equivalent aan L-cysteïne)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminezuur	3,55 g
Glycine	1,05 g
L-histidine	1,05 g
L-lysine monohydraat (equivalent aan L-lysine)	3,15 g (2,80 g)
L-methionine	0,65 g
L-fenylalanine	1,35 g
L-proline	2,80 g
L-serine	1,90 g
Taurine	0,15 g
L-threonine	1,80 g
L-tryptofaan	0,70 g
L-tyrosine	0,25 g

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
500 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.
Houd de fles tijdens de toediening beschermd tegen licht.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1955/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Maapliv oplossing voor infusie

L-alanine, L-arginine, L-asparaginezuur, L-cysteïnehydrochloride-monohydraat, L-glutaminezuur, glycine, L-histidine, L-lysinemonohydraat, L-methionine, L-fenylalanine, L-proline, L-serine, taurine, L-threonine, L-tryptofaan, L-tyrosine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Maapliv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Maapliv niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Maapliv?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Maapliv?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Maapliv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Maapliv bevat aminozuren. Het hoort bij een groep geneesmiddelen die aminozuren voor parenteraal gebruik worden genoemd. Het bevat de volgende aminozuren:

L-alanine, L-arginine, L-asparaginezuur, L-cysteïnehydrochloride-monohydraat, L-glutaminezuur, glycine, L-histidine, L-lysinemonohydraat, L-methionine, L-fenylalanine, L-proline, L-serine, taurine, L-threonine, L-tryptofaan, L-tyrosine.

Maapliv wordt gebruikt voor de behandeling van esdoornstroopziekte (MSUD) bij patiënten vanaf de geboorte. Het wordt gebruikt als MSUD bij deze patiënten opeens erger wordt. En als ze geen speciaal dieet kunnen nemen waar sommige aminozuren niet in zitten. MSUD is een zeldzame aangeboren ziekte. Daarbij kan het lichaam sommige aminozuren in eiwitten niet afbreken. Dit zorgt voor een ophoping van schadelijke stoffen in het bloed en de plas. Dat kan zorgen voor erge problemen met de gezondheid.

2. Wanneer mag u Maapliv niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts als u last heeft van:

- hartfalen
- nieren die niet goed werken
- lever die niet goed werkt
- grotere kans op bloedpropjes

Voordat u met de behandeling begint, controleert uw arts u en doet testen bij u. Vooral aan het begin van de infusie (druppelinfuus). Hierbij horen:

- controle van de hoeveelheid vloeistof en elektrolyten;
- serumosmolaliteit (meting van water en opgeloste stoffen, zoals glucose, ureumstikstof en natrium, in het bloed);
- zuur-base-evenwicht (de juiste hoeveelheden zuren en basen in het bloed en andere vloeistoffen van het lichaam);
- bloedsuiker;
- ammoniak in het bloed (een normaal afvalproduct in uw lichaam);
- bloedeiwitten;
- hoe goed de lever en nieren werken.

Heeft u erge afwijkingen in het evenwicht tussen water en elektrolyten in uw lichaam, te veel vocht in uw lichaam of erge problemen met uw stofwisseling? Dan worden deze problemen eerst beter gemaakt voordat u de infusie krijgt.

Er kunnen opeens erge anafylactische reacties ontstaan bij gebruik van aminozuuroplossingen, zoals Maapliv, die via een ader worden gegeven als voeding. Krijgt u tijdens de behandeling klachten van een allergische reactie? Vertel dit dan meteen aan uw arts of verpleegkundige. Hierbij horen:

- netelroos
- huiduitslag
- jeuk
- duizelig zijn
- piepende ademhaling
- moeite met ademen
- zwelling van de tong

Patiënten die intraveneuze voeding krijgen, kunnen verstoppingen in de bloedvaten van de longen krijgen. Krijgt u tijdens de behandeling klachten van een verstopping? Vertel dit dan meteen aan uw arts of verpleegkundige. Hierbij horen:

- benauwd zijn
- moeite met ademen
- hoest
- vervelend gevoel op de borst
- snelle hartslag
- blauwachtige kleur rond de mond, lippen of vingernagels door weinig zuurstof in het bloed.

Als de toestand van de patiënt erg of plotseling verslechtert, en de patiënt daarbij veel leucine in het bloed heeft, dan kan het nodig zijn om de patiënt te behandelen met zowel Maapliv via een ader als hemodialyse of hemofiltratie.

De onderzoeken met proefpersonen keken vooral naar de hoeveelheden leucine in het bloed. De invloed op het minder erg worden van klachten of andere onderdelen van de medische situatie is onbekend.

Er is weinig informatie over het regelmatig in een ader geven van de oplossing zonder BCAA.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Maapliv nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Oplossingen van aminozuur kunnen een plotseling tekort aan folaat veroorzaken. Foliumzuur moet elke dag worden gegeven.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Er zijn te weinig gegevens over het gebruik van Maapliv bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Als u zwanger bent, krijgt u dit geneesmiddel alleen als uw arts dit echt nodig vindt voor uw herstel. Maapliv mag alleen aan zwangere vrouwen worden gegeven als er een goede reden voor is. Bij doses van Maapliv die nodig zijn voor de behandeling is er waarschijnlijk geen invloed op pasgeboren baby's en baby's die borstvoeding krijgen. Toch mag Maapliv alleen na zorgvuldige overweging worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Maapliv heeft geen invloed op hoe goed u kunt rijden of machines kunt gebruiken.

3. Hoe gebruikt u Maapliv?

Maapliv wordt gegeven als een infusie (druppelinfuus) in een ader.

De dosis van Maapliv wordt aangepast aan hoe goed u aminozuren kunt verwerken, leeftijd, gewicht en wat u nodig heeft aan voedingsstoffen.

De geadviseerde dosis ligt tussen 39 en 58 ml/kg/24 uur voor pasgeboren baby's en baby's tot 2 jaar oud die borstvoeding krijgen. De geadviseerde dosis ligt tussen 19 en 39 ml/kg/24 uur voor kinderen, jongeren en volwassenen.

Houd de fles tijdens het toedienen beschermd tegen licht tijdens .

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

De kans is heel klein dat u meer van dit geneesmiddel in uw infusie krijgt dan u zou mogen. Een arts of verpleegkundige controleert uw behandeling.

De gevolgen van een overdosis kunnen klachten zijn van te veel vocht/vocht vasthouden, problemen met elektrolyten en plotseling ophopen van vocht in de long; klachten van een overdosis aminozuur met rillingen, overgeven, hoofdpijn, misselijk zijn, hyperammoniëmie (te veel ammoniak in uw bloed) en meer aminozuren verliezen in de nieren.

Bij overdosering moet de infusie meteen worden gestopt. De infusie kan verder gaan met een lagere dosis of een lagere snelheid van infusie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De frequentie van deze bijwerkingen is 'soms' (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten).

Ernstige bijwerkingen

- Allergische (anafylactische, anafylactoïde) reacties. Overgevoelig zijn. Klachten kunnen koorts of rillingen, tandenklapperen, te veel zweten, huiduitslag, vochtophoping (oedeem) van het gezicht of de oogleden, problemen met ademen, ongewoon hoge hartslag, ongewoon lage of hoge bloeddruk zijn.

Krijgt u dit soort klachten van een allergische reactie? Dan moet de infusie meteen worden gestopt.

- Problemen met stofwisseling of voedingsstoffen. Dit kan zorgen voor hyperammoniëmie (te veel ammoniak in het bloed).
Krijgt u hyperammoniëmie? Dan moet de infusie meteen worden gestopt. Een speciale behandeling moet worden gestart door de arts die u behandelt.
- Ziektes van uw nieren en urinewegen. En te veel stikstof in het bloed die daarna ontstaat .
- Ontstaan van bloedpropjes. Die verstoppden de bloedvaten in de longen (longembolie) of aderen (veneuze trombo-embolie). Dit kan zorgen voor pijn op de borst, benauwd zijn en flauwvallen.
Krijgt u dit soort klachten? Dan moet de infusie worden gestopt en moet een medisch onderzoek worden gestart.

Andere bijwerkingen

- Abnormale bloedtest om te onderzoeken hoe goed de lever werkt. Bilirubine in het bloed en leverenzymen kunnen hoger dan normaal zijn en cholecystitis en cholelithiasis kunnen ontstaan.
- Ontsteking van de galblaas, galstenen en problemen met het stromen van gal.
- Ontsteking van de ader op de infuusplaats, irritatie van de aderen, pijn, warm gevoel, zwelling en verkalking van de ader kunnen ontstaan

Merkt u tijdens of na de behandeling veranderingen in de manier waarop u zich voelt? Vertel dit dan meteen aan uw arts of een andere zorgverlener.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het in nationale meldsysteem dat wordt vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Maapliv?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de fles lekt of als u deeltjes in de oplossing opmerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Maapliv?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn L-alanine, L-arginine, L-asparaginezuur, L-cysteïnehydrochloride-monohydraat, L-glutaminezuur, glycine, L-histidine, L-lysinemonohydraat, L-methionine, L-fenylalanine, L-proline, L-serine, taurine, L-threonine, L-tryptofaan, L-tyrosine.
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Hoe ziet Maapliv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Maapliv is een oplossing voor infusie die te krijgen is in kleurloze glazen flessen van 500 ml. Elke fles is verpakt in een doos.

Heldere oplossing zonder deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Frankrijk

Fabrikant

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Frankrijk

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général De Gaulle

92800 Puteaux

Frankrijk

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

Via Cassia Nord, 351,

53014 Monteroni d'Arbia (SI)

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

France

Ísland

Recordati AB.

Simi: +46 8 545 80 230

Svíþjóð

Italia

RECORDATI RARE DISEASES Italy Srl

Tel: +39 02 487 87 173

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'.
Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het onmogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES MET BETREKKING TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.