

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maapliv infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 500 ml oppløsning inneholder 26,375 g aminosyrer.

Virkestoff	For 500 ml (én flaske)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-asparginsyre	2,05 g
L-cysteinhydrokloridmonohydrat (tilsvarer L-cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminsyre	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lysinmonohydrat (tilsvarer L-lysin)	3,15 g (2,80 g)
L-metionin	0,65 g
L-fenylalanin	1,35 g
L-prolin	2,80 g
L-serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-treonin	1,80 g
L-tryptofan	0,70 g
L-tyrosin	0,25 g

Kaloriinnhold: 206 kcal/l

Osmolalitet: 475 mosmol/kg

pH: 5,2

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar oppløsning fri for partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Maapliv er indisert til behandling av maple syrup urine disease (MSUD) som forekommer med en akutt episode med dekompenisering hos pasienter fra fødselen som ikke kan få en oral og enteral forgrenet aminosyrefri (BCAA-fri) formulering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Maapliv bør innledes under tilsyn av lege med erfaring fra håndtering av MSUD-sykdom.

Det er en begrenset erfaring med pasienter med alvorlig eller kritisk forhøyede leucinnivåer, og derfor kreves det varsomhet hos disse pasientene. Hos disse pasientene kan den intravenøse BCAA-frie formuleringen være utilstrekkelig til å senke leucinnivåene i tilstrekkelig grad, og de kan ha behov for andre behandlinger som hemodialyse eller hemofiltrering.

Dosering

Dosen med Maapliv bør tilpasses individuelt på grunnlag av pasientens evne til å metabolisere aminosyrer i tilstrekkelig grad, alder, kroppsvekt og ernærings-/væskekrav samt ytterligere energi som gis oralt/enteralt til pasienten.

Det må sørges for et tilstrekkelig kaloriinntak samtidig som aminosyrer administreres. Det kan bestå av samtidige infusjoner av glukose- og lipidoppløsning. Det må være minst lik kaloriinntaket justert for pasientens alder.

Det bør også fast gis et forsiktig tilskudd av isoleucin og valin. Hvis det ikke finnes en infusjonsvæske, oppløsning med disse to aminosyrene, kan de administreres oralt eller enteralt.

I alle tilfeller bør infusjonen fastsettes av en lege med erfaring fra MSUD-behandling og intravenøs behandling.

Det anbefales å bruke en kontinuerlig infusjon.

Behandlingen med Maapliv kan opprettholdes til episoden med dekompenisering er over (leucinnivå i plasma under 381 mikromol/l).

Voksen populasjon

Det anbefalte daglige doseområdet hos voksne er angitt i tabell 1.

Tabell 1: veiledning om dose som skal administreres hos voksne

Aminosyredose pr. 24. time	Volum pr. 24. time	Volum pr. time
1 til 2 g/kg	19 til 39 ml/kg	0,8 til 1,6 ml/kg

Pediatrik populasjon

Det anbefalte daglige doseområdet i den pediatrike populasjonen er beskrevet i tabell 2.

Tabell 2: veiledning om doser som skal administreres hos pediatrike pasienter

Pasientens alder	Aminosyredose pr. 24. time	Volum pr. 24. time	Volum pr. time
Nyfødte spedbarn, spedbarn og småbarn opp til 23 måneder	2 til 3 g/kg	39 til 58 ml/kg	1,6 til 2,4 ml/kg
Barn, ungdom	1 til 2 g/kg	19 til 39 ml/kg	0,8 til 1,6 ml/kg

Justering av Maapliv-dosen avhenger av pasientens alder og kroppsvekt. Leucinnivåene bestemmer den overordnede behandlingsmetoden og den samlede ernæringsplanen, for eksempel om pasienten har behov for hemodialyse/hemofiltrering på grunn av kraftig eller vedvarende forhøyede leucinnivåer.

Under akutt episode med dekompenisering bør daglig dosejustering vurderes etter behov basert på leucinnivåene. Når nivåene er stabilisert, skal justering hver 2.–3. dag vurderes etter behov.

Administrasjonsmåte

Kontinuerlig sentral eller perifer intravenøs infusjon.

Med tanke på osmolaritet er det mulig med perifer infusjon, men dette må begrenses til noen få dager for å begrense risikoen for tromboflebitt på infusjonsstedet.

Maapliv er en hyperton oppløsning som bør administreres ved en langsom infusjonshastighet (se tabell 1 og 2).

Hold flasken beskyttet mot lys under administrering.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved alvorlige/kritiske akutte episoder med dekompenisering kan behandling med intravenøs BCAA-fri aminosyreformulering være tilstrekkelig, og det kan være nødvendig å vurdere/implementere andre behandlinger, for eksempel hemodialyse eller hemofiltrering.

Det ble ikke systematisk rapportert om utfallsmål foruten leucinnivåer i det kliniske studieprogrammet for Maapliv. Betydningen av behandling med intravenøs BCAA-fri formulering for symptomforbedring eller andre sider ved den kliniske statusen er derfor foreløpig ikke kjent.

Det foreligger begrenset med informasjon om gjentatt administrering av den intravenøse, BCAA-frie formuleringen.

Det er viktig å gi tilstrekkelig med kalorier samtidig hvis kroppen skal holde på parenteralt administrerte aminosyrer og benytte dem til proteinsyntese.

Alvorlige vann- og elektrolytt sykdommer, alvorlige væskeoverbelastningstilstander og alvorlige stoffskiftesykdommer bør korrigeres før infusjonen startes.

Det er nødvendig med monitorering både klinisk og på laboratorium, spesielt i begynnelsen av den intravenøse infusjonen. Monitorering bør omfatte vurdering av væske- og elektrolyttbalansen, osmolaritet i serum, syre-base-balansen, blodsukker, ammoniakk i blodet, serumproteiner og lever- og nyrefunksjoner.

Maapliv er en hyperton oppløsning som bør administreres ved en langsom infusjonshastighet (se pkt. 4.2).

Forsiktighetsregler for infusjonsterapi eller parenteral ernæring

Det gjelder generelle forsiktighetsregler for infusjonsterapi eller parenteral ernæring for dette legemidlet (f.eks. akutt lungeødem, hyperhydrering, akutt fase av sirkulatorisk sjokk).

Administrering av intravenøse oppløsninger kan forårsake væskeoverbelastning og/eller overbelastning med oppløste stoffer, noe som kan føre til fortynning av elektrolyttkonsentrasjoner i serum, overhydrering, kongestionstilstander eller lungeødem. Risikoen for fortynningstilstander er omvendt proporsjonal med elektrolyttkonsentrasjonene i oppløsningene.

Nedsatt hjerte- og karfunksjon

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig hjertesvikt ved at det opprettholdes en tilstrekkelig balanse mellom utskilte og tilførte væskemengder.

Nedsatt nyrefunksjon

Administrering av aminosyrer ved nedsatt nyrefunksjon kan øke et allerede forhøyet ureanitrogennivå i blodet. Pasienter med azotemi uansett årsak bør ikke infunderes med aminosyrer uten hensyn til totalt nitrogeninntak. Væske- og elektrolyttstatus bør monitoreres nøye for vann- og/eller elektrolyttretensjon og håndteres på en hensiktsmessig måte. Det bør sikres at samlet tilført og utskilt mengde balanseres.

Nedsatt leverfunksjon

Administrering av aminosyreoppløsninger til en pasient med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan føre til aminosyreubalanser i plasma, hyperammonemi, stupor og koma. Aminosyreoppløsninger bør brukes varsomt hos pasienter med underliggende leversykdom eller leversvikt. Leverfunksjonsparametere bør monitoreres nøye hos disse pasientene, og de bør monitoreres for mulige symptomer på hyperammonemi. Ved eventuelle symptomer på hyperammonemi bør administrering av aminosyrer avsluttes, og pasientens kliniske status må evalueres på nytt.

Anafylaktiske reaksjoner

Det er rapportert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner ved aminosyreoppløsninger som administreres som en komponent av parenteral ernæring (se pkt. 4.8). Infusjonen må stoppes umiddelbart ved eventuelle tegn eller symptomer på overfølsomhetsreaksjon.

Tromboembolisme

Det er rapportert utfellinger i lungekar som forårsaker lungeemboli og lungesvikt hos pasienter som får parenteral ernæring. Ved tegn på lungesvikt bør infusjonen stoppes og medisinsk utredning innledes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført per dags dato. Aminosyreoppløsninger kan fremskynde akutt folatmangel, og folsyre bør gis daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data fra bruk av Maapliv hos gravide kvinner. Det er ikke utført reproduksjonsstudier hos dyr med Maapliv (se pkt. 5.3). Maapliv anbefales ikke under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand tydelig krever denne behandlingen og kun etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Amming

Aminosyrer/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ved terapeutiske doser med Maapliv forventes det ingen virkning på nyfødte/spedbarn som ammes. Maapliv bør imidlertid brukes under amming kun etter en grundig vurdering av nytte og risiko.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av Maapliv-komponenter/-metabolitter i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Det finnes ingen tilstrekkelige data. Ved terapeutiske doser forventes det ingen effekter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Maapliv har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene sortert etter klasse nedenfor er identifisert i den tilgjengelige medisinske litteraturen med parenteral administrering av forgrenede aminosyrefri oppløsninger og parenteral ernæring.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er sammenfattet i tabellen nedenfor. Disse bivirkningene er presentert i henhold til MedDRAs organklasser og frekvens. Frekvenskategoriene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Sammendrag av bivirkninger

Organklasser	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske sjokkreaksjoner/anafylaktoide reaksjoner, overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperammonemi
Karsykdommer	Tromboembolisme, lungeemboli, venøs tromboembolisme og respirasjonssvikt
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet bilirubinnivå i blodet, forhøyet enzymnivå i leveren, kolestase, gallestein
Sykdommer i nyre og urinveier	Azotemi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tromboflebitt på infusjonsstedet, venøs irritasjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Som med andre aminosyreoppløsninger kan overdosering utløse følgende bivirkninger:

- Symptomer på væskeretensjon: Overdosering eller høy infusjonshastighet kan føre til væskeoverbelastning/-retensjon, elektrolyttforstyrrelser og akutt lungeødem.

- Symptomer på overdosering av aminosyrer: Overdosering eller høy infusjonshastighet kan føre til bivirkninger som skjelvinger, oppkast, hodepine, kvalme, hyperammonemi og forhøyede tap av aminosyrer via nyrene.

Hvis det er tegn på overdosering, bør infusjonen avbrytes umiddelbart før den kan gjenopptas med en redusert dose eller langsommere infusjonshastighet.

Det finnes ingen spesifikk antidot for overdosering. Nødprosedyrer bør omfatte egnede korrigerende tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodsubstitutter og infusjonsløsninger o.l.. Løsninger for parenteral ernæring, ATC-kode: B05BA01

Maapliv er en aminosyreoppløsning uten forgrenede aminosyrer, som skal gi 7 essensielle og 9 ikke-essensielle aminosyrer som fysiologiske substrater for proteinsyntese.

Hos pasienter med MSUD-dekompensasjon hindrer eller reverserer BCAA-fri oppløsning kombinert med karbohydrat- og lipidtilskudd proteinkatabolismen og fremmer anabolisme, slik at de tilsvarende alfa-ketosyrenivåene reduseres.

Det kliniske studieprogrammet for Maapliv er basert på 4 retrospektive studier som omfatter pasienter med maple syrup urine disease (MSUD) som fikk intravenøs forgrenet aminosyre (BCAA)-fri oppløsning for akutte episoder med dekompenisering.

Studie 1. Servais et al. 2013

Studiens utforming: retrospektiv sammenligningsstudie. **Populasjon:** 4 voksne MSUD-pasienter (17 episoder med dekompenisering behandlet med parenteral aminosyreblending vs. 18 tidligere episoder behandlet med enteral ernæring). **Behandling:** parenteral aminosyreblending (gruppe P) vs. enteral ernæring (gruppe E). **Primært mål:** evaluere effekt av parenteral aminosyreblending for reduksjon av leucinkonsentrasjon. **Resultater:** gjennomsnittlig leucinkonsentrasjon ved oppstart: 1 196,9 $\mu\text{mol/l}$ (gruppe P) vs. 1 212,2 $\mu\text{mol/l}$ (gruppe E). Gjennomsnittlig leucinreduksjon de første 3 dagene var signifikant høyere i gruppe P ($p = 0,0026$). Gjennomsnittlig varighet av sykehusinnleggelse: 4 dager (gruppe P) vs. 4,5 dager (gruppe E) ($p = \text{NS}$). Ingen bivirkninger rapportert i gruppe P. Én pasient i gruppe E trengte dialyse, mens ingen pasienter i gruppe P ble verre.

Studie 2. de Lonlay et al. 2021

Studiens utforming: retrospektiv observasjonsstudie. **Populasjon:** 54 MSUD-pasienter (126 episoder med dekompenisering) fra 5 studiesentre i Frankrike og Tyskland (2010–2016). **Behandling:** enteral/oral vs. intravenøs BCAA-fri formulering. **Primært mål:** beskrive episoder og utfall for pasienter som får enteral/oral eller intravenøs BCAA-fri formulering. **Resultater:** gjennomsnittlig varighet av sykehusinnleggelse: 6,6 dager (oral/enteral) vs. 5,4 dager (IV). Gjennomsnittlig reduksjon i leucinnivå: 548,5 $\mu\text{mol/l}$ (69,3 %) i oral/enteral gruppe vs. 657,2 $\mu\text{mol/l}$ (71,3 %) i intravenøs gruppe. I den voksne undergruppen var gjennomsnittlig tid til episoden gikk over 15,8 dager (oral/enteral) vs. 7,7 dager (intravenøs) ($p = 0,008$), og gjennomsnittlig varighet av sykehusinnleggelse var 6 dager (oral/enteral) vs. 4,6 dager (intravenøs) ($p = \text{NS}$). Sju alvorlige bivirkninger rapportert hos to pasienter. Bare kvalme og oppkast var behandlingsrelatert.

Studie 3: Sánchez-Pintos et al. 2022

Studiens utforming: pediatrik kasusserie. **Populasjon:** 5 pediatriske MSUD-pasienter (5 episoder med dekompenisering + 1 profylaktisk bruk for kirurgi). **Behandling:** intravenøs BCAA-fri oppløsning. **Primært mål:** evaluere håndtering av episoder med dekompenisering med intravenøs BCAA-fri oppløsning. **Resultater:** leucinnivåer ved innleggelse: 699–3 296 $\mu\text{mol/l}$. Leucinnormalisering ble oppnådd i alle tilfeller. Varighet av administrering: 3–20 dager. Det ble ikke observert noen relaterte bivirkninger.

Studie 4: Alili et al. 2022

Studiens utforming: prospektiv observasjonsstudie. **Populasjon:** 24 MSUD-pasienter (16 menn, 8 kvinner, 126 episoder med dekompenisering: 39 hos barn, 87 hos voksne). **Behandling:** intravenøs BCAA-fri oppløsning. **Primært mål:** evaluere effekt og sikkerhet av intravenøs BCAA-fri oppløsning ved håndtering av metabolske dekompeniseringer. **Resultater:** Ved oppstart var gjennomsnittlig leucinkonsentrasjon i plasma $\geq 381 \mu\text{mol/l}$ i 113/126 (89,7 %) episoder. Leucinnormalisering (til under $381 \mu\text{mol/l}$): 82 % (18/22) av episoder hos barn, 84 % (67/80) av episoder hos voksne. Gjennomsnittlig tid til leucinnormalisering: 3,0 dager (vesentlig kortere enn forventet tid med tradisjonelle metoder, $p < 0,001$). Gjennomsnittlig varighet av sykehusinnleggelse: 7,1 dager (barn) vs. 5,2 dager (voksne) ($p = 0,012$). Det ble ikke rapportert noen behandlingsrelaterte bivirkninger. Dose: barn behandlet med 0,8 til 2,0 g/kg/dag i 4,8 dager, voksne behandlet med 0,5 til 2,6 g/kg/dag i 3,8 dager.

Det ble ikke systematisk rapportert om andre utfallsmål enn leucinnivåer i de nevnte kliniske studiene. Betydningen av behandling med Maapliv for symptomforbedring eller andre sider ved den kliniske statusen er derfor ikke kjent. Det overveldende flertallet av pasienter som ble behandlet i det kliniske utviklingsprogrammet for Maapliv, hadde en klassisk form for MSUD. Det foreligger ingen erfaring med andre undertyper av MSUD.

De tilgjengelige dataene er utilstrekkelige til å hevde at effekten er bedre enn for orale og enterale BCAA-fri formuleringer. Sammenligningsstudiene mellom intravenøse og orale/enterale BCAA-frie formuleringer har ikke vist statistisk signifikante forskjeller i effekt.

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maapliv administreres intravenøst. Den systemiske biotilgjengeligheten av de frie aminosyrene i oppløsningen er derfor 100 %.

Distribusjon

Innledende distribusjon av de fleste aminosyrer finner sted via det sentrale vaskulære kompartmentet og ekstravaskulært vann. Aminosyrer transporteres til celler der de inkorporeres i proteiner, omdannes til andre aminosyrer eller brytes ned til brensel eller deaminering.

Biotransformasjon

Aminosyreoppløsningen gir en kilde til 7 essensielle og 9 ikke-essensielle aminosyrer for metabolske prosesser som er involvert i proteinsyntesen. Flere aminosyrer enn umiddelbart påkrevd blir enten metabolisert i alternativer veier, katabolisert og/eller skilt ut i svette og urin.

Eliminasjon

Aminosyrer blir skilt ut i nyretubuli, og en aktiv transportmekanisme er ansvarlig for å resorbere aminosyrer fra det glomerulære filtratet (primært i de proksimale tubuliene) og returnere dem til sirkulasjonen. Det er en øvre kapasitetsgrense for dette aktive transportsystemet, og over den blir overskytende aminosyrer skilt ut i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen prekliniske data for Maapliv.

Aminosyrer og elektrolytter er grunnleggende og utbredte elementer i metabolismen hos pattedyr, og derfor er det ikke utført vanlige studier med Maapliv for å evaluere det kreftfremkallende potensialet, det arvestoffskadelige potensialet eller effektene på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Eddiksyre eller natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 ml fargeløs glassflaske av type II.
Hver eske inneholder én flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Flasken som inneholder infusjonsvæske, oppløsning bør inspiseres visuelt for klarhet og integritet (ingen lekkasjer) før bruk.

Skal brukes bare hvis oppløsningen er klar og uten synlige partikler, og hvis beholderen er uskadet.

Administrer umiddelbart etter at infusjonssettet med 0,2 mikron inline-filter er satt inn.

Følg strenge aseptiske vilkår. Oppløsningen bør administreres med sterilt utstyr ved hjelp av aseptisk teknikk. Utstyret bør fylles med oppløsningen for å hindre at det kommer luft inn i systemet.

Kun til engangsbruk. Innholdet i en tidligere åpnet flaske skal ikke brukes om igjen.

Hold flasken beskyttet mot lys under administrering.

For administrasjonsmåte og forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet se også pkt. 4.2.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du général De gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1955/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du général De gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Frankrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For ytterligere å karakterisere effekt- og sikkerhet for Maapliv ved behandling av pasienter med maple syrup urine disease (MSUD) som har akutte episoder med dekompenisering, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og fremlegge resultatene av en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring, i henhold til en avtalt protokoll. .	Fremleggelse av protokoll: 1.kvartal 2026 Årlige rapporter skal fremlegges med revurdering hvert år
For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av Maapliv ved behandling av pasienter med maple syrup urine disease (MSUD) som har akutte episoder med dekompenisering, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen legge frem årlige oppdateringer om all ny informasjon om sikkerhet og effekt for Maapliv.	Årlig (med revurdering hvert år)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Maapliv infusjonsvæske, oppløsning

L-alanin, L-arginin, L-asparbinsyre, L-cysteinhydrokloridmonohydrat, L-glutaminsyre, glycin, L-histidin, L-lysinmonohydrat, L-metionin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 500 ml oppløsning inneholder 26,375 g aminosyrer.

Virkestoff	For 500 ml (én flaske)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-asparbinsyre	2,05 g 0,725 g (0,50 g)
L-cysteinhydrokloridmonohydrat (tilsvarer L-cystein)	3,55 g
L-glutaminsyre	1,05 g
Glycin	1,05 g 3,15 g (2,80 g)
L-histidin	0,65 g
L-lysinmonohydrat (tilsvarer L-lysin)	1,35 g
L-metionin	2,80 g
L-fenylalanin	1,90 g
L-prolin	0,15 g
L-serin	1,80 g
Taurin	0,70 g
L-treonin	0,25 g
L-tryptofan	
L-tyrosin	

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 flaske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.
Hold flasken beskyttet mot lys under administrering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du général De gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1955/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

maapliv

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**GLASSFLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Maapliv infusjonsvæske, oppløsning

L-alanin, L-arginin, L-asparbinsyre, L-cysteinhydrokloridmonohydrat, L-glutaminsyre, glycin, L-histidin, L-lysinmonohydrat, L-metionin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 500 ml oppløsning inneholder 26,375 g aminosyrer.

Virkestoff	For 500 ml (én flaske)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-asparbinsyre	2,05 g
L-cysteinhydrokloridmonohydrat (tilsvarer L-cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminsyre	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lysinmonohydrat (tilsvarer L-lysin)	3,15 g (2,80 g)
L-metionin	0,65 g
L-fenylalanin	1,35 g
L-prolin	2,80 g
L-serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-treonin	1,80 g
L-tryptofan	0,70 g
L-tyrosin	0,25 g

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjon. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
500 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.
Hold flasken beskyttet mot lys under administrering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du général De gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1955/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Maapliv infusjonsvæske, oppløsning

L-alanin, L-arginin, L-asparginsyre, L-cysteinhydrokloridmonohydrat, L-glutaminsyre, glycin, L-histidin, L-lysinmonohydrat, L-metionin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Maapliv er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Maapliv
3. Hvordan du bruker Maapliv
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Maapliv
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Maapliv er og hva det brukes mot

Maapliv inneholder aminosyrer, som tilhører en gruppe legemidler som kalles aminosyrer for parenteral ernæring. Det inneholder følgende aminosyrer:

L-alanin, L-arginin, L-asparginsyre, L-cysteinhydrokloridmonohydrat, L-glutaminsyre, glycin, L-histidin, L-lysinmonohydrat, L-metionin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin.

Maapliv brukes til å behandle maple syrup urine disease (MSUD) hos pasienter fra fødselen. Det brukes når pasienter plutselig blir verre på grunn av MSUD og ikke tåler et eget kosthold uten visse aminosyrer. MSUD er en sjelden genetisk sykdom der kroppen ikke kan bryte ned visse aminosyrer som finnes i protein. Dette fører til at det bygger seg opp skadelige stoffer i blodet og urinen, noe som kan forårsake alvorlige helseproblemer.

2. Hva du må vite før du bruker Maapliv

Bruk ikke Maapliv

- dersom du er allergisk overfor én av aminosyrene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege hvis du har

- hjertesvikt
- nedsatt nyrefunksjon
- nedsatt leverfunksjon
- predisposisjon for tromboemboli

Før du starter behandling, vil legen følge deg opp og gjennomføre tester, særlig i begynnelsen av infusjonen (dryppet). Det er blant annet snakk om følgende:

- kontroll av væske- og elektrolyttnivåer
- osmolaritet i serum (mål for vann og oppløste stoffer som glukose, ureanitrogen og natrium i blodet)
- syre-base-balansen (riktig mengde syrer og baser i blodet og andre kroppsvæsker)
- blodsukker
- ammoniakk i blodet (et vanlig avfallsprodukt i kroppen)
- proteiner i blodet
- lever- og nyrefunksjon

Hvis du har alvorlige vann- og elektrolyttubalanser, for mye væske i kroppen eller en alvorlig stoffskiftesykdom, vil de bli korrigert før du får infusjonen.

Det kan oppstå plutselige, kraftige allergisk sjokk-reaksjoner med aminosyreoppløsninger, som Maapliv, som brukes til intravenøs ernæring. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever tegn eller symptomer på en allergisk reaksjon under behandling. Det er blant annet snakk om følgende:

- elveblest
- utslett
- kløe
- svimmelhet
- pipende pust
- pustevansker
- hevelse i tungen

Pasienter som får intravenøs ernæring, kan utvikle blokkeringer i blodkarene i lungene. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever tegn eller symptomer på en blokkering under behandling. Det er blant annet snakk om følgende:

- kortpustethet
- pustevansker
- hoste
- ubehag i brystet
- rask hjerterytme
- blålig farge rundt munn, lepper, negler på grunn av lave oksygennivåer i blodet

Hos pasienter med alvorlige eller kritiske akutte episoder med dekompenisering, med svært høye leucinnivåer i blodet, kan det hende at Maapliv intravenøst må gis samtidig med hemodialyse eller hemofiltrering.

De kliniske studiene fokuserte primært på leucinnivåer. Betydningen for symptomforbedring eller andre sider ved den kliniske statusen er ukjent.

Det foreligger begrenset med informasjon om gjentatt administrering av den intravenøse, BCAA-frie formuleringen.

Andre legemidler og Maapliv

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Aminosyreoppløsninger kan fremskynde akutt folatmangel, og folsyre bør gis daglig.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du gis dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det foreligger ingen tilstrekkelige data om bruk av Maapliv hos gravide eller ammende kvinner.

Hvis du er gravid, vil du få dette legemidlet bare hvis legen anser det som absolutt nødvendig for at du skal bli frisk. Maapliv bør bare gis til gravide kvinner etter grundig overveielse. Ved terapeutiske doser av Maapliv er det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. Maapliv bør likevel bare gis til ammende kvinner etter grundig overveielse.

Kjøring og bruk av maskiner

Maapliv påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Maapliv

Maapliv vil bli gitt som en infusjon (drypp) i en vene.

Maapliv-dosen vil bli justert i samsvar med din evne til å bearbeide aminosyrer, alder, vekt og ernæringsbehov.

Den anbefalte dosen er mellom 39 og 58 ml/kg/24 t for nyfødte, spedbarn opp til 2 år og mellom 19 og 39 ml/kg/24 t for barn, ungdom og voksne.

Hold flasken beskyttet mot lys under administrering.

Dersom du tar for mye av Maapliv

Det er svært usannsynlig at du vil få mer av dette legemidlet i infusjonen enn du bør, ettersom en lege eller sykepleier vil følge med på behandlingen.

Effektene av en overdosering kan blant annet være symptomer på væskeoverbelastning/-retensjon, elektrolyttforstyrrelser og akutt lungeødem, symptomer på overdosering av aminosyrer med skjelvinger, oppkast, hodepine, kvalme, hyperammonemi (for mye ammoniakk i blodet) og forhøyede tap av aminosyrer via nyrene.

Ved overdosering bør infusjonen avbrytes umiddelbart før den kan gjenopptas med en redusert dose eller langsommere infusjonshastighet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Frekvensen av disse bivirkningene er «mindre vanlig» (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Alvorlige bivirkninger

- Allergiske reaksjoner (allergiske sjokkreaksjoner, anafylaktoide reaksjoner). Overfølsomhet. Symptomer kan omfatte feber eller frysninger, skjelvinger, kraftig svette, hudutslett, ødem i ansiktet eller øyelokkene, pustevansker, unormalt høy hjerterefrekvens, unormalt lavt eller høyt blodtrykk. Ved slike tegn på en allergisk reaksjon bør infusjonen avbrytes umiddelbart.
- Stoffskifte-/ernæringssykdommer med hyperammonemi som følgesykdom. Ved hyperammonemi bør infusjonen avbrytes umiddelbart, og behandlende lege bør sette i gang spesifikk behandling.
- Nyre- og urinveisforstyrrelser med påfølgende azotemi.
- Dannelse av blodpropper som blokkerer blodkar i lungene (pulmonal tromboembolisme) eller venene (venøs tromboembolisme). Dette kan forårsake brystmerter, kortpustethet og besvimelse. Ved slike tegn bør infusjonen stoppes og medisinsk utredning innledes.

Andre bivirkninger

- Unormal blodprøve for nedsatt leverfunksjon. Bilirubinnivået i blodet og enzymnivået i leveren kan være forhøyet, og kolecystitt og nyrestein kan forekomme.
- Betennelse i galleblæren, gallesteiner og problemer med gallestrømmen.
- Venebetennelse på infusjonsstedet, venøs irritasjon, smerter, varme, hevelse og herding av venegangen kan forekomme

Hvis du merker endringer i hvordan du føler deg under eller etter behandlingen, skal du umiddelbart si fra til helsepersonell eller annet medlem av behandlingsteamet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Maapliv

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP.
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet skal ikke brukes hvis flasken lekker, eller hvis du oppdager partikler i oppløsningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Maapliv

- Virkestoffer er L-alanin, L-arginin, L-asparbinsyre, L-cysteinhydrokloridmonohydrat, L-glutaminsyre, glycin, L-histidin, L-lysinmonohydrat, L-metionin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin.
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre, natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Maapliv ser ut og innholdet i pakningen

Maapliv er en infusjonsvæske, oppløsning som fås i 500 ml fargeløse glassflasker. Hver flaske er pakket i en eske.

Klar løsning uten partikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du général De gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

Tilvirker

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Frankrike

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général De Gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

Recordati bv
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Recordati bv
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-rikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).