

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Maapliv soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 500 ml de soluție conțin 26,375 g de aminoacizi.

Substanța activă	Pentru 500 ml (un flacon)
L-alanină	3,15 g
L-arginină	2,05 g
Acid L-aspartic	2,05 g
Clorhidrat de L-cisteină monohidrat (echivalent cu L-cisteină)	0,725 g (0,50 g)
Acid L-glutamic	3,55 g
Glicină	1,05 g
L-histidină	1,05 g
L-lizină monohidrat (echivalent cu L-lizină)	3,15 g (2,80 g)
L-metionină	0,65 g
L-fenilalanină	1,35 g
L-prolină	2,80 g
L-serină	1,90 g
Taurină	0,15 g
L-treonină	1,80 g
L-triptofan	0,70 g
L-tirozină	0,25 g

Valoarea calorică: 206 Kcal/l
Osmolalitate: 475 mOsmol/Kg
pH: 5,2

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, fără particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Maapliv este indicat în tratamentul bolii urinei cu miros de sirop de arțar (maple syrup urine disease - MSUD) manifestată printr-un episod de decompensare acută de la naștere la pacienții care nu sunt eligibili pentru o un medicament fără aminoacizi cu lanț ramificat (fără BCAA - branched-chain amino acids free) în formă farmaceutică cu administrare orală și enterală.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Maapliv trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a bolii MSUD.

Experiența la pacienții cu creștere severă sau critică a concentrației plasmatice de leucină este limitată și, prin urmare, este necesară precauție în cazul acestor pacienți. La acești pacienți, forma farmaceutică cu administrare intravenoasă fără BCAA poate fi insuficientă pentru a reduce corespunzător concentrațiile plasmatice de leucină, iar aceștia pot necesita alte tratamente, cum ar fi hemodializa sau hemofiltrarea.

Doze

Doza de Maapliv trebuie individualizată în funcție de capacitatea pacientului de a metaboliza corespunzător aminoacizii, în funcție de vârstă, greutatea corporală și de cerințele nutriționale/volemice, precum și de energia suplimentară administrată oral/enteral pacientului.

Concomitent cu administrarea aminoacizilor trebuie asigurat un aport caloric suficient. Acesta poate consta din perfuzii concomitente cu glucoză și soluție lipidică; trebuie să fie cel puțin egal cu aportul caloric ajustat la vârsta pacientului.

De asemenea, trebuie asigurată constant suplimentarea atentă cu izoleucină și valină; dacă nu este disponibilă o soluție perfuzabilă cu acești 2 aminoacizi, aceștia pot fi administrați oral sau enteral.

În toate cazurile, perfuzia trebuie stabilită de un medic cu experiență în MSUD și în terapia intravenoasă.

Este recomandată o perfuzie continuă.

Tratamentul cu Maapliv poate fi menținut până la remiterea episodului de decompensare (concentrația plasmatică de leucină sub 381 $\mu\text{mol/l}$).

Adulți

Intervalul recomandat de doze zilnice la adulți este indicat în Tabelul 1.

Tabelul 1: Ghid privind doza de administrat la adulți

Doza de aminoacizi per 24 de ore	Volumul per 24 de ore	Volumul per oră
1 până la 2 g/kg	19 până la 39 ml/kg	0,8 până la 1,6 ml/kg

Copii și adolescenți

Intervalul recomandat de doze zilnice la copii și adolescenți este indicat în Tabelul 2.

Tabelul 2: Ghid privind dozele de administrat la copii și adolescenți

Vârsta pacientului	Doza de aminoacizi per 24 de ore	Volumul per 24 de ore	Volumul per oră
Nou-născuți, sugari și copii mici cu vârsta până la 23 de luni	2 până la 3 g/kg	39 până la 58 ml/kg	1,6 până la 2,4 ml/kg
Copil, adolescent	1 până la 2 g/kg	19 până la 39 ml/kg	0,8 până la 1,6 ml/kg

Ajustarea dozei de Maapliv depinde de vârsta și greutatea corporală a pacientului. Concentrațiile plasmatice de leucină determină abordarea generală de tratament și regimul nutrițional total, de exemplu, dacă pacientul trebuie să efectueze hemodializă/hemofiltrare pentru valori ale concentrației plasmatice de leucină sever sau persistent crescute.

În timpul decompensării acute, luați în considerare ajustarea zilnică a dozei, după cum caz, în funcție de concentrația plasmatică de leucină. După stabilizare, luați în considerare ajustarea o dată la 2-3 zile, după caz.

Mod de administrare

Perfuzie intravenoasă continuă, centrală sau periferică.

Având în vedere osmolaritatea, calea periferică este posibilă, dar trebuie limitată la câteva zile, pentru a limita riscul de tromboflebită la locul perfuziei.

Maapliv este o soluție hipertonică cu administrare la o viteză de perfuzare lentă (vezi Tabelele 1 și 2).

A se ține flaconul protejat de lumină în timpul administrării.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul episoadelor de decompensare acută severă/critice, tratamentul cu un medicament fără BCAA în forma farmaceutică cu administrare intravenoasă poate fi insuficient și poate fi necesară luarea în considerare/implementarea altor tratamente, de exemplu, hemodializa sau hemofiltrarea.

În programul studiului clinic pentru Maapliv nu au fost raportate sistematic măsurători ale rezultatului în afara concentrațiilor plasmatice de leucină, astfel încât impactul tratamentului cu un medicament fără BCAA în forma farmaceutică cu administrare intravenoasă asupra ameliorării simptomelor sau asupra altor aspecte ale stării clinice nu este cunoscut în prezent.

Informațiile privind administrarea repetată a unui medicament fără BCAA în forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sunt limitate.

Este esențială furnizarea concomitentă a caloriilor corespunzătoare pentru ca aminoacizii administrați parenteral să fie reținuți de organism și utilizați pentru sinteza proteinelor.

Înainte de începerea perfuziei trebuie corectate dezechilibrele hidroelectrolitice severe, stările de supraîncărcare volemică severă și tulburările metabolice severe.

Este necesară monitorizarea clinică și de laborator, în special la începutul perfuziei intravenoase. Monitorizarea trebuie să includă evaluarea echilibrului hidroelectrolitic, a osmolarității serice, a echilibrului acido-bazic, a glicemiei, a amoniacului din sânge, a proteinelor serice și a funcțiilor hepatice și renale.

Maapliv este o soluție hipertonică cu administrare la o viteză de perfuzare lentă (vezi pct. 4.2).

Precauții pentru terapia prin perfuzie sau nutriție parenterală

Acestui medicament i se aplică precauțiile generale pentru terapia prin perfuzie sau nutriție parenterală (de exemplu, edem pulmonar acut, hiperhidratare, faza acută a șocului circulator).

Administrarea soluțiilor intravenoase poate provoca supraîncărcarea cu lichide și/sau soluții, ducând la diluarea concentrațiilor serice de electroliți, suprahidratare, status de congestie sau edem pulmonar. Riscul de apariție a statusului de diluție este invers proporțional cu concentrațiile de electroliți din soluții.

Afectare cardiovasculară

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă severă este necesară precauție exercitată prin menținerea unui echilibru adecvat între volumele de lichide excretate și lichidele introduse.

Insuficiență renală

Administrarea aminoacizilor în prezența insuficienței renale poate crește concentrația sanguină de azot ureic, care este deja mare. Pacienților cu azotemie din orice cauză nu trebuie să li se administreze perfuzii cu aminoacizi fără a se ține cont de aportul total de azot. Statusul lichidelor și al electroliților trebuie monitorizat îndeaproape pentru a depista retenția de apă și/sau electroliți și trebuie abordat terapeutic corespunzător. Echilibrarea volumelor totale introduse și a volumelor totale excretate trebuie realizată cu precauție.

Insuficiență hepatică

Administrarea soluțiilor cu aminoacizi la un pacient cu insuficiență hepatică severă poate duce la dezechilibre plasmaticale ale aminoacizilor, hiperamoniemie, stupor și comă. Soluțiile cu aminoacizi trebuie utilizate cu precauție în cazul pacienților cu boli hepatice preexistente sau cu insuficiență hepatică. Parametrii funcției hepatice trebuie monitorizați îndeaproape în cazul pacienților respectivi, iar aceștia trebuie monitorizați pentru eventualele simptome de hiperamoniemie. În cazul în care apar simptome de hiperamoniemie, administrarea aminoacizilor trebuie întreruptă, iar starea clinică a pacientului trebuie reevaluată.

Reacții anafilactice

Au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoidale la soluții cu aminoacizi administrate ca o componentă a nutriției parenterale (vezi pct. 4.8). Perfuzia trebuie oprită imediat dacă apar semne sau simptome de reacție de hipersensibilitate.

Tromboembolism

În cazul pacienților la care se administrează nutriție parenterală au fost raportate precipitate vasculare pulmonare, care au provocat embolii vasculare pulmonare și insuficiență pulmonară. Dacă apar semne de insuficiență pulmonară, perfuzia trebuie oprită și trebuie inițiată evaluarea medicală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent, nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Soluțiile cu aminoacizi pot precipita deficitul acut de folat și trebuie administrat zilnic acid folic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice provenind din utilizarea Maapliv la femeile gravide sunt inexistente. Nu au fost efectuate studii la animale cu Maapliv privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Maapliv nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune în mod clar acest tratament și numai după o analiză atentă a raportului risc-beneficiu.

Alăptarea

Aminoacizii/metaboliții acestora se excretă în laptele uman. La dozele terapeutice ale Maapliv nu se așteaptă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Totuși, Maapliv poate fi utilizat în timpul alăptării numai după o analiză atentă a raportului risc-beneficiu.

Există informații insuficiente cu privire la excreția componentelor Maapliv/metaboliților acestora în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date adecvate. La dozele terapeutice nu se anticipează apariția de efecte.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Maapliv nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse pe clase enumerate mai jos au fost identificate din literatura medicală disponibilă în legătură cu administrarea parenterală a soluțiilor fără aminoacizi cu lanț ramificat și nutriția parenterală.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt rezumate în tabelul de mai jos. Aceste reacții adverse sunt prezentate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile frecvențelor sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice/anafilactoidice, hipersensibilitate.
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperamoniemie.
Tulburări vasculare	Tromboembolism cu embolie pulmonară, tromboembolism venos și detresă respiratorie).
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale bilirubinemiei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, colestază, colecistită, colelitiază.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Azotemie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboflebită la locul perfuziei; iritație venoasă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La fel ca în cazul altor soluții cu aminoacizi, supradozajul poate induce următoarele reacții adverse:

- Simptome de retenție de lichide: supradozajul sau viteza mare de perfuzare pot duce la supraîncărcare/retenție a lichidelor, tulburări electrolitice și edem pulmonar acut.
- Simptome de supradozaj cu aminoacizi: supradozajul sau viteza mare de perfuzare pot duce la reacții adverse precum frisoane, vărsături, cefalee, greață, hiperamoniemie și creștere a pierderilor renale de aminoacizi.

Dacă există semne de supradozaj, perfuzia trebuie oprită imediat și poate fi reluată cu o doză redusă sau cu o viteză de perfuzare mai mică.

Nu există niciun antidot specific în cazul supradozajului. Procedurile de urgență trebuie să includă măsuri corective adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Substitute sanguine și soluții perfuzabile. Soluții pentru administrare parenterală, codul ATC: B05BA01

Maapliv este o soluție de aminoacizi fără aminoacizi cu lanț ramificat destinată furnizării a 7 aminoacizi esențiali și a 9 aminoacizi neesențiali ca substraturi fiziologice pentru sinteza proteinelor.

În cazul pacienților cu decompensare MSUD, soluția fără BCAA în asociere cu suplimentarea cu carbohidrați și lipide previne sau inversează catabolismul proteinelor și promovează anabolismul, reducând valorile corespondente de alfa-cetoacizi.

Programul studiului clinic pentru Maapliv se bazează pe 4 studii retrospective care au inclus pacienți cu boala urinei cu miros de sirop de arțar (MSUD) cărora li s-a administrat soluție intravenoasă fără aminoacizi cu lanț ramificat (BCAA) pentru episoade acute de decompensare.

Studiul 1. Servais et al. 2013

Protocolul studiului: studiu comparativ retrospectiv. **Populație:** 4 pacienți adulți cu MSUD (17 episoade de decompensare tratate cu amestec de aminoacizi cu administrare parenterală, comparativ cu 18 episoade anterioare tratate prin nutriție enterală). **Tratament:** amestec de aminoacizi cu administrare parenterală (grupul P), comparativ cu nutriție enterală (grupul E). **Obiectiv primar:** evaluarea eficacității amestecului de aminoacizi cu administrare parenterală în reducerea concentrației plasmatice de leucină. **Rezultate:** concentrația plasmatică medie de leucină la prezentare: 1 196,9 $\mu\text{mol/l}$ (grupul P), comparativ cu 1 212,2 $\mu\text{mol/l}$ (grupul E). Scăderea concentrației plasmatice medii de leucină în primele 3 zile a fost semnificativ mai mare în grupul P ($p = 0,0026$). Durata medie a spitalizării: 4 zile (grupul P), comparativ cu 4,5 zile (grupul E) ($p = \text{NS}$). Nu s-au raportat reacții adverse în grupul P. Un pacient din grupul E a necesitat dializă, în timp ce niciun pacient din grupul P nu a prezentat deteriorare.

Studiul 2. de Lonlay et al. 2021

Protocolul studiului: studiu observațional retrospectiv. **Populație:** 54 de pacienți cu MSUD (126 de episoade de decompensare) din 5 centre din Franța și Germania (2010-2016). **Tratament:** medicament fără BCAA în forma farmaceutică cu administrare enterală/orală, comparativ cu medicament fără BCAA în forma farmaceutică cu administrare intravenoasă. **Obiectiv primar:** descrierea episoadelor și rezultatelor în cazul pacienților cărora li se administrează medicament fără BCAA în forma farmaceutică cu administrare enterală/orală sau intravenoasă. **Rezultate:** durata medie a spitalizării: 6,6 zile (oral/enteral), comparativ cu 5,4 zile (i.v.). Scăderea concentrației plasmatice medii de leucină: 548,5 $\mu\text{mol/l}$ (69,3%) în grupul cu administrare orală/enterală, comparativ cu 657,2 $\mu\text{mol/l}$ (71,3%) în grupul cu administrare intravenoasă. În subgrupul de adulți, timpul mediu până la remiterea episodului a fost de 15,8 zile (oral/enteral), comparativ cu 7,7 zile (intravenos) ($p = 0,008$), iar durata medie a spitalizării a fost de 6 zile (oral/enteral), comparativ cu 4,6 zile (intravenos) ($p = \text{NS}$). Au fost raportate șapte evenimente adverse grave la doi pacienți; numai greața și vărsăturile au fost asociate cu tratamentul.

Studiul 3. Sánchez-Pintos et al. 2022

Protocolul studiului: serie de cazuri pediatrice. **Populație:** 5 pacienți pediatrici cu MSUD (5 episoade de decompensare + 1 utilizare profilactică pentru intervenție chirurgicală). **Tratament:** soluție intravenoasă fără BCAA. **Obiectiv primar:** evaluarea abordării terapeutice a episoadelor de decompensare cu soluția intravenoasă fără BCAA. **Rezultate:** concentrații plasmatice de leucină la acceptare: 699-3 296 $\mu\text{mol/l}$. Normalizarea concentrației plasmatice a leucinei a fost realizată în toate cazurile. Durata administrării: 3-20 de zile. Nu au fost observate evenimente adverse asociate.

Studiul 4. Alili et al. 2022

Protocolul studiului: studiu prospectiv observațional. **Populație:** 24 de pacienți cu MSUD (16 bărbați, 8 femei; 126 de episoade de decompensare: 39 la copii, 87 la adulți). **Tratament:** soluție intravenoasă fără BCAA. **Obiectiv primar:** evaluarea eficacității și a siguranței soluției intravenoase fără BCAA în abordarea terapeutică a decompensărilor metabolice. **Rezultate:** la prezentare, concentrația plasmatice medie de leucină a fost $\geq 381 \mu\text{mol/l}$ în 113/126 (89,7%) de episoade. Normalizarea concentrației plasmatice a leucinei (sub 381 $\mu\text{mol/l}$): 82% (18/22) din episoade la copii, 84% (67/80) din episoade la adulți. Timpul mediu până la normalizarea concentrației plasmatice a leucinei: 3,0 zile (semnificativ mai scurt decât timpul preconizat cu metodele convenționale, $p < 0,001$). Durata medie a spitalizării: 7,1 zile (copii), comparativ cu 5,2 zile (adulți) ($p = 0,012$). Nu au fost raportate evenimente adverse asociate tratamentului. Doză: copii tratați cu 0,8 până la 2,0 g/kg/zi timp de 4,8 zile; adulți tratați cu 0,5 până la 2,6 g/kg/zi timp de 3,8 zile.

În studiile clinice de mai sus nu au fost raportate măsurătorile rezultatului, altele decât concentrațiile plasmatice de leucină, astfel încât impactul tratamentului cu Maapliv asupra ameliorării simptomelor sau asupra altor aspecte ale stării clinice nu este cunoscut. Majoritatea covârșitoare a pacienților tratați în cadrul programului de dezvoltare clinică a Maapliv aveau o formă clasică de MSUD. Nu există nicio experiență cu alte subtipuri de MSUD.

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a susține o eficacitate mai bună în comparație cu formele farmaceutice cu administrare orală și enterală fără BCAA. Studiile comparative între medicamentele fără BCAA în formele farmaceutice cu administrare intravenoasă și orală/enterală nu au demonstrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește eficacitatea.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Maapliv este administrat intravenos. Prin urmare, biodisponibilitatea sistemică a aminoacizilor liberi din soluție este de 100%.

Distribuție

Distribuția inițială a majorității aminoacizilor are loc prin intermediul compartimentului vascular central și al apei extravasculare. Aminoacizii sunt transportați în celule, unde au loc încorporarea acestora în proteine, conversia în alți aminoacizi, degradarea pentru combustibil sau dezaminarea.

Metabolizare

Soluția cu aminoacizi oferă o sursă de 7 aminoacizi esențiali și 9 aminoacizi neesențiali pentru procesele metabolice implicate în sinteza proteinelor. Aminoacizii în exces față de necesitățile imediate fie sunt metabolizați pe căi alternative, fie sunt catabolizați și/sau excretați în transpirație și urină.

Eliminare

Aminoacizii sunt excretați în tubulii renali, un mecanism de transportare activă fiind responsabil pentru resorbția aminoacizilor din filtratul glomerular (în principal în tubulii proximali) și readucerea acestora în circulație. Acest sistem de transportare activă are o limită superioară dincolo de care aminoacizii în exces sunt excretați în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date preclinice pentru Maapliv.

Aminoacizii și electroliții reprezintă elemente fundamentale și foarte răspândite în metabolismul mamiferelor și, prin urmare, studiile convenționale cu Maapliv nu au fost efectuate pentru a evalua potențialul carcinogen, potențialul mutagen sau efectele asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se păstra la frigider sau congelă.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip II, de 500 ml.
Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flaconul care conține soluția perfuzabilă trebuie inspectat vizual, pentru verificarea limpezimii soluției și integrității (fără scurgeri) înainte de utilizare.

A se utiliza numai dacă soluția este limpede, fără particule vizibile, și numai dacă recipientul nu este deteriorat.

Administrați imediat după introducerea setului de perfuzie cu filtru în linie de 0,2 microni.

Respectând condițiile stricte de asepsie, soluția trebuie administrată cu echipament steril, utilizând o tehnică aseptică. Echipamentul trebuie amorsat cu soluție pentru a preveni pătrunderea aerului în sistem.

Pentru o singură utilizare. Nu reutilizați conținutul unui flacon deschis anterior.

A se ține flaconul protejat de lumină în timpul administrării.

Pentru modul de administrare și precauțiile care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului, vezi și pct. 4.2.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du général De gaulle

92800 Puteaux

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1955/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du général De Gaulle
92800 Puteaux
Franța

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Franța

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau

ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu non-intervențional post-autorizare: Pentru a caracteriza mai departe eficacitatea și siguranța Maapliv în tratamentul pacienților cu boala urinei cu miros de sirop de arțar (MSUD) care prezintă episoade de decompensare acută, DAPP trebuie să desfășoare un studiu non-intervențional post-autorizare și să depună rezultatele acestuia, conform unui protocol convenit	Depunerea protocolului: T1 2026 Rapoarte anuale care urmează să fie trimise cu reevaluare anuală
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și a eficacității Maapliv în tratamentul pacienților cu boala urinei cu miros de sirop de arțar (MSUD) care prezintă episoade de decompensare acută, DAPP trebuie să furnizeze actualizări anuale la orice informații noi referitoare la siguranța și eficacitatea Maapliv.	Anual (cu reevaluare anuală)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Maapliv soluție perfuzabilă

L-alanină, L-arginină, acid L-aspartic, clorhidrat de L-cisteină monohidrat, acid L-glutamic, glicină, L-histidină, L-lizină monohidrat, L-metionină, L-fenilalanină, L-prolină, L-serină, Taurină, L-treonină, L-triptofan, L-tirozină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare 500 ml de soluție conține 26,375 g de aminoacizi.

Substanța activă	Pentru 500 ml (un flacon)
L-alanină	3,15 g
L-arginină	2,05 g
Acid L-aspartic	2,05 g
Clorhidrat de L-cisteină monohidrat (echivalent cu L-cisteină)	0,725 g (0,50 g)
Acid L-glutamic	3,55 g
Glicină	1,05 g
L-histidină	1,05 g
L-lizină monohidrat (echivalent cu L-lizină)	3,15 g (2,80 g)
L-metionină	0,65 g
L-fenilalanină	1,35 g
L-prolină	2,80 g
L-serină	1,90 g
Taurină	0,15 g
L-treonină	1,80 g
L-triptofan	0,70 g
L-tirozină	0,25 g

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. [Vezi prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

A se ține flaconul protejat de lumină în timpul administrării.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la frigider sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du général De gaulle

92800 Puteaux

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1955/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

maapliv

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON DIN STICLĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Maapliv soluție perfuzabilă

L-alanină, L-arginină, acid L-aspartic, clorhidrat de L-cisteină monohidrat, acid L-glutamic, glicină, L-histidină, L-lizină monohidrat, L-metionină, L-fenilalanină, L-prolină, L-serină, Taurină, L-treonină, L-triptofan, L-tirozină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare 500 ml de soluție conține 26,375 g de aminoacizi.

Substanța activă	Pentru 500 ml (un flacon)
L-alanină	3,15 g
L-arginină	2,05 g
Acid L-aspartic	2,05 g
Clorhidrat de L-cisteină monohidrat (echivalent cu L-cisteină)	0,725 g
Acid L-glutamic	(0,50 g)
Glicină	3,55 g
L-histidină	1,05 g
L-lizină monohidrat (echivalent cu L-lizină)	1,05 g
L-metionină	3,15 g
L-fenilalanină	(2,80 g)
L-prolină	0,65 g
L-serină	1,35 g
Taurină	2,80 g
L-treonină	1,90 g
L-triptofan	0,15 g
L-tirozină	1,80 g
	0,70 g
	0,25 g

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
500 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrație intravenoasă.
A se ține flaconul protejat de lumină în timpul administrării.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se păstra la frigider sau congelă.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1955/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Maapliv soluție perfuzabilă

L-alanină, L-arginină, acid L-aspartic, clorhidrat de L-cisteină monohidrat, acid L-glutamic, glicină, L-histidină, L-lizină monohidrat, L-metionină, L-fenilalanină, L-prolină, L-serină, Taurină, L-treonină, L-triptofan, L-tirozină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Maapliv și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Maapliv
3. Cum să utilizați Maapliv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Maapliv
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Maapliv și pentru ce se utilizează

Maapliv conține aminoacizi, care aparțin unui grup de medicamente denumite aminoacizi pentru administrare parenterală. Acesta conține următorii aminoacizi:

L-alanină, L-arginină, acid L-aspartic, clorhidrat de L-cisteină monohidrat, acid L-glutamic, glicină, L-histidină, L-lizină monohidrat, L-metionină, L-fenilalanină, L-prolină, L-serină, Taurină, L-treonină, L-triptofan, L-tirozină.

Maapliv este utilizat pentru a trata boala urinei cu miros de sirop de arțar (MSUD) la pacienți, de la naștere. Acesta este utilizat atunci când pacienții au o agravare bruscă a MSUD și nu pot urma o dietă specială fără anumiți aminoacizi. MSUD este o tulburare genetică rară, în care organismul nu poate descompune anumiți aminoacizi care se regăsesc în proteine. Acest lucru duce la acumularea substanțelor nocive în sânge și urină, care poate cauza probleme grave de sănătate.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Maapliv

Nu utilizați Maapliv

- dacă sunteți alergic la unul dintre aminoacizi sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți:

- insuficiență cardiacă
- reducere a funcției renale

- reducere a funcției hepatice
- predispoziție la tromboembolism

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă va efectua teste, în special la începutul perfuziei (picurării). Acestea includ:

- verificarea nivelului de lichide și electroliți;
- osmolaritatea serică (măsurarea apei și a substanțelor dizolvate din sânge, cum ar fi glucoza, azotul ureic și sodiul);
- echilibrul acido-bazic (cantitățile corecte de acizi și baze în sânge și în alte fluide corporale);
- glucoza din sânge;
- amoniacul din sânge (un produs rezidual normal în organism);
- proteinele din sânge;
- funcționarea ficatului și a rinichilor.

Dacă aveți dezechilibre severe ale apei și electroliților, prea mult lichid în organism sau o tulburare metabolică severă, acestea vor fi corectate înainte de a vi se administra perfuzia.

În cazul soluțiilor cu aminoacizi, cum ar fi Maapliv, utilizate pentru nutriția intravenoasă, pot apărea reacții anafilactice severe și bruște. Dacă prezentați semne sau simptome ale unei reacții alergice în timpul tratamentului, anunțați imediat medicul sau asistenta medicală. Acestea includ:

- urticarie
- erupții trecătoare pe piele
- mâncărime
- amețală
- respirație șuierătoare
- dificultăți la respirație
- umflare a limbii

Pacienții cărora li se administrează nutriție intravenoasă pot dezvolta blocaje în vasele de sânge de la nivelul plămânilor. Dacă prezentați semne sau simptome ale unui blocaj în timpul tratamentului, anunțați imediat medicul sau asistenta medicală. Acestea includ:

- respirație întretăiată
- dificultăți la respirație
- tuse
- disconfort în piept
- bătăi rapide ale inimii
- culoare albastruie în jurul gurii, buzelor sau unghiilor, din cauza nivelului scăzut de oxigen din sânge.

În cazul pacienților cu decompensări acute severe sau critice, cu niveluri foarte mari de leucină în sânge, poate fi necesară administrarea Maapliv intravenos concomitent cu hemodializa sau hemofiltrarea.

Studiile clinice s-au axat în principal pe nivelurile de leucină. Impactul asupra ameliorării simptomelor sau asupra altor aspecte ale stării clinice nu este cunoscut.

Informațiile privind administrarea repetată a formulei intravenoase fără BCAA sunt limitate.

Maapliv împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Soluțiile cu aminoacizi pot precipita deficitul acut de folat și trebuie administrat zilnic acid folic.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu există date adecvate privind utilizarea Maapliv la femeile gravide sau care alăptează.

Dacă sunteți gravidă, vi se va administra acest medicament numai dacă medicul dumneavoastră consideră că este absolut necesar pentru recuperarea dumneavoastră. Maapliv trebuie administrat femeilor gravide numai după o analiză atentă.

La dozele terapeutice ale Maapliv nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Totuși, Maapliv trebuie administrat femeilor care alăptează numai după o analiză atentă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Maapliv nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Maapliv

Maapliv va fi administrat sub formă de perfuzie (picurare) într-o venă.

Doza de Maapliv va fi ajustată în funcție de capacitatea dumneavoastră de a procesa aminoacizii, precum și în funcție de vârstă, greutate și nevoile nutriționale.

Doza recomandată este cuprinsă între 39 și 58 ml/kg/24 ore pentru nou-născuți, sugari cu vârsta până la 2 ani și între 19 și 39 ml/kg/24 ore pentru copii, adolescenți și adulți.

A se ține flaconul protejat de lumină în timpul administrării.

Dacă utilizați mai mult Maapliv decât trebuie

Este foarte puțin probabil să vi se administreze în perfuzie mai mult decât trebuie din acest medicament, deoarece un medic sau o asistentă medicală vă va monitoriza tratamentul.

Efectele unui supradozaj pot include simptome de supraîncărcare/retenție a lichidelor, tulburări electrolitice și edem pulmonar acut; simptome de supradozaj cu aminoacizi: frisoane, vărsături, durere de cap, greață, hiperamoniemie (prea mult amoniac în sânge) și pierdere crescută de aminoacizi prin intermediul rinichilor.

În cazul supradozajului, perfuzia trebuie oprită imediat și poate fi reluată cu o doză redusă sau cu o viteză de perfuzare mai mică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Frecvența acestor reacții adverse este „mai puțin frecvente” (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).

Reacții adverse grave

- Reacții alergice (anafilactice, anafilactoide). Hipersensibilitate. Simptomele pot include febră sau frisoane, tremurături, transpirație excesivă, erupții trecătoare pe piele, edem la nivelul feței sau pleoapelor, dificultăți la respirație, bătăi anormal de rapide ale inimii, tensiune arterială anormal de mică sau mare.
Dacă apar astfel de semne ale unei reacții alergice, perfuzia trebuie oprită imediat.
- Tulburări metabolice/nutriționale cu hiperamoniemie consecutivă.
În cazul apariției hiperamoniemiei, perfuzia trebuie oprită imediat, urmând ca medicul curant să inițieze tratamentul specific.
- Tulburări renale și urinare care duc la azotemie.

- Formare a cheagurilor de sânge care blochează vasele de sânge din plămâni (tromboembolism pulmonar) sau venele (tromboembolism venos). Aceasta poate provoca dureri în piept, senzație de lipsă a aerului și leșin.
Dacă apar astfel de semne, perfuzia trebuie oprită și trebuie inițiată evaluarea medicală.

Alte reacții adverse

- Valori anormale la analiza de sânge pentru afectarea funcției ficatului. Valorile bilirubinei din sânge și ale enzimelor hepatice pot fi crescute și pot determina colecistită și colelitiază.
- Inflamare a vezicii biliare, apariție a calculilor biliari și probleme cu fluxul biliar.
- Pot apărea inflamație venoasă la locul perfuziei, iritație venoasă, durere, căldură, umflare și întărire anormală pe traiectul venos

Dacă observați schimbări în modul în care vă simțiți în timpul tratamentului sau după acesta, anunțați imediat medicul sau un alt membru al echipei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Maapliv

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la frigider sau congelă.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă flaconul prezintă scurgeri sau dacă observați particule în soluție.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Maapliv

- Substanțele active sunt L-alanină, L-arginină, acid L-aspartic, clorhidrat de L-cisteină monohidrat, acid L-glutamic, glicină, L-histidină, L-lizină monohidrat, L-metionină, L-fenilalanină, L-prolină, L-serină, taurină, L-treonină, L-triptofan, L-tirozină.
- Celelalte componente sunt acid acetic sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Maapliv și conținutul ambalajului

Maapliv este o soluție perfuzabilă disponibilă în flacoane din sticlă incoloră de 500 ml. Fiecare flacon este ambalat într-o cutie.

Soluție limpede fără particule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du général De Gaulle

92800 Puteaux

Franța

Fabricantul

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Franța

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général De Gaulle

92800 Puteaux

Franța

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

Via Cassia Nord, 351,

53014 Monteroni d'Arbia (SI)

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Irlanda

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN
CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

CHMP luând în considerare cererea este de părere că raportul risc-beneficiu este favorabil pentru a recomanda acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, așa cum este explicat în continuare în Raportul public european de evaluare.