

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Maapliv infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 500 ml lösning innehåller 26,375 g aminosyror.

Aktiv substans	För 500 ml (en flaska)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-asparaginsyra	2,05 g
L-cysteinhydrokloridmonohydrat (motsvarande L-cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminsyra	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lysinmonohydrat (motsvarande 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

Kalorivärde: 206 Kcal/l

Osmolalitet: 475 mOsmol/Kg

pH: 5,2

En fullständig förteckning över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

.

Klar lösning som är fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Maapliv är avsett för behandling av akuta dekomensationsepisoder hos patienter från födseln med Maple Syrup Urine Disease (MSUD) där oral och enteral BCAA-fri (grenade aminosyror) beredning är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Maapliv ska inledas under övervakning av en läkare som har erfarenhet av hantering av MSUD-sjukdom.

Erfarenheten med patienter som har en allvarlig eller kritisk höjning av leucinnivåer är begränsad, och därför ska försiktighet iakttas för sådana patienter. För dessa patienter kan den intravenösa BCAA-fria beredningen vara otillräcklig för en adekvat sänkning av leucinnivåerna. De behöver eventuellt andra behandlingar såsom hemodialys eller hemofiltration.

Dosering

Dosen av Maapliv ska individanpassas efter patientens förmåga att adekvat metabolisera aminosyror samt efter patientens ålder, kroppsvikt, krav på näring/vätskeintag samt ytterligare energi som ges till patienten oralt/enteralt.

Tillräckligt kaloriintag måste ges tillsammans med administreringen av aminosyror. Sådan kan bestå av samtidiga infusioner av glukos- och lipidlösning och måste vara minst likvärdig med kaloriintaget justerat efter patientens ålder.

Noggrant kontrollerad tillförsel av isoleucin och valin ska också ske. Om ingen lösning för infusion finns tillgänglig med dessa två aminosyror kan de administreras oralt eller enteralt.

I samtliga fall ska infusionen avgöras av läkare med erfarenhet av MSUD och intravenös behandling.

Kontinuerlig infusion rekommenderas.

Behandlingen med Maapliv kan upprätthållas fram till upphörandet av dekompositionsepisoden (leucinplasmanivå under 381 $\mu\text{mol/l}$).

Vuxen population

Rekommenderad daglig dos hos vuxna anges i tabell 1.

Tabell 1: vägledning om dos för administrering hos vuxna

Aminosyrados per 24 timmar	Volym per 24 timmar	Volym per timme
1 till 2 g/kg	19 till 39 ml/kg	0,8 till 1,6 ml/kg

Pediatrik population

Rekommenderad daglig dos i den pediatrika populationen beskrivs i tabell 2.

Tabell 2: vägledning om doser för administrering hos pediatrika patienter

Patientens ålder	Aminosyrados per 24 timmar	Volym per 24 timmar	Volym per timme
Nyfödda spädbarn, spädbarn och små barn upp till 23 månader	2 till 3 g/kg	39 till 58 ml/kg	1,6 till 2,4 ml/kg
Barn, ungdom	1 till 2 g/kg	19 till 39 ml/kg	0,8 till 1,6 ml/kg

Dosjustering av Maapliv beror av patientens ålder och kroppsvikt. Leucinnivåer avgör det övergripande tillvägagångssättet för behandlingen och den totala näringsregimen, exempelvis om patienten behöver genomgå hemodialys/hemofiltration för allvarliga eller ihållande förhöjda leucinnivåer.

Under akut dekomposition bör man överväga att justera dosen dagligen efter behov, baserat på leucinnivåer. När tillståndet har stabiliserats kan man justera varannan eller var tredje dag efter behov.

Administreringssätt

Kontinuerlig central eller perifer intravenös infusion.

Vad gäller osmolaritet är en perifer administrering möjlig men måste begränsas till ett fåtal dagar i syfte att begränsa risken för tromboflebit vid infusionsstället.

Maapliv är en hyperton lösning som ska administreras med låg infusionshastighet (se tabell 1 och 2).

Skydda flaskan från ljus under administreringen.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Vid allvarliga/kritiska akuta dekompenationsepisoder kan behandling med intravenös BCAA-fri aminosyraberedning vara otillräcklig. Andra behandlingar, exempelvis hemodialys eller hemofiltration, kan behöva övervägas/implementeras.

Utfallsmått utöver leucinnivåer rapporterades inte systemiskt i det kliniska studieprogrammet för Maapliv. Därmed är inverkan av behandling med intravenös BCCA-fri beredning på symtomförbättring eller andra aspekter av det kliniska tillståndet för närvarande okänd.

Det finns begränsad information om upprepad administrering av intravenös BCAA-fri beredning.

Det är mycket viktigt att ge tillräckligt med kalorier samtidigt för att parenteralt administrerade aminosyror ska behållas av kroppen och utnyttjas för proteinsyntes.

Allvarliga vatten- och elektrolytsjukdomar, allvarliga vätskeöverskottstillstånd och allvarliga metaboliska rubbningar ska åtgärdas innan infusion påbörjas.

Klinisk och laboratoriemässig övervakning krävs, särskilt i början av den intravenösa infusionen. Övervakning ska omfatta bedömning av vätske- och elektrolytbalans, serumosmolalitet, syra-bas-balans, blodglukos, blodammoniak, serumproteiner samt lever- och njurfunktioner.

Maapliv är en hyperton lösning som ska administreras med låg infusionshastighet (se avsnitt 4.2).

Försiktighetsåtgärder för infusionsbehandling eller parenteral näring

Allmänna försiktighetsåtgärder för infusionsbehandling eller parenteral näring gäller för detta läkemedel (exempelvis akut lungödem, hyperhydration eller akut fas av cirkulationssvikt).

Administrering av intravenösa lösningar kan orsaka överbelastning av vätska och lösta ämnen, vilket leder till utspädning av serumelektrolytkoncentrationer, övervätskning, överbelastning av cirkulationen eller lungödem. Risken för kliniskt betydelsefull utspädning är omvänt proportionell mot lösningarnas elektrolytkoncentrationer.

Hjärt- och kärlnedsättning

Försiktighet ska iakttas med patienter som har allvarlig hjärtsvikt genom att upprätthålla lämplig balans mellan de volymer av vätskor som utsöndras samt introduceras.

Renal nedsättning

Administrering av aminosyror vid förekomst av nedsatt njurfunktion kan öka redan förhöjt blodureakväve. Patienter med azotemi oavsett orsak ska inte infunderas med aminosyror utan beaktande av det totala kväveintaget. Vätske- och elektrolytstatus ska övervakas noggrant med avseende på vatten- eller elektrolytretention och hanteras på lämpligt sätt. Försiktighet ska iaktas i syfte att balansera de totala volymer som introduceras samt utsöndras.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av aminosyralösningar till en patient med allvarlig leverinsufficiens kan resultera i plasmaaminosyraobalans, hyperammonemi, stupor och koma. Aminosyralösningar ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig leversjukdom eller leverinsufficiens. Leverfunktionsparametrar ska övervakas noggrant hos dessa patienter, och patienterna ska övervakas med avseende på möjliga symtom på hyperammonemi. Om symtom på hyperammonemi utvecklas ska administreringen av aminosyror sättas ut, och patientens kliniska tillstånd ska utvärderas på nytt.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats för aminosyralösningar administrerade som en komponent av parenteral näring (se avsnitt 4.8). Infusionen måste stoppas omedelbart om tecken eller symtom på överkänslighetsreaktion utvecklas.

Tromboembolism

Pulmonella kärlutfällningar som orsakar pulmonell kårlemboli och pulmonell distress har rapporterats hos patienter som får parenteral näring. Om tecken på pulmonell distress uppstår ska infusionen stoppas och medicinsk utvärdering påbörjas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills har inga interaktionsstudier utförts. Aminosyralösningar kan orsaka akut folatbrist. Folsyra bör ges dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data gällande användning av Maapliv hos gravida kvinnor. Inga djurstudier av fortplantning har genomförts med Maapliv (se avsnitt 5.3).

Maapliv rekommenderas inte vid graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd krår sådan behandling, och då endast efter en noggrann utvärdering av risk och nytta.

Amning

Aminosyror/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av Maapliv förväntas inga effekter på ammande neonatal/spädbarn. Dock ska Maapliv endast användas vid amning om en noggrann utvärdering av risk och nytta har genomförts.

Informationen om utsöndring av komponenter/metaboliter av Maapliv i bröstmjölk är inte tillräcklig. Det kan inte uteslutas att risk för nyfödda/spädbarn föreligger.

Fertilitet

Inga tillräckliga data finns tillgängliga. Vid terapeutiska doser förväntas inga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Maapliv har ingen eller försumbar inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De klassliknande biverkningar som anges nedan har identifierats utifrån tillgänglig medicinsk litteratur med parenteral administrering av BCAA-fria (grenade aminosyror) lösningar och parenteral näring.

Tabulerad lista över biverkningar

Biverkningar sammanfattas i tabellen nedan. Dessa biverkningar presenteras efter systemorganklass och frekvens från MedDRA. Frekvenskategorier definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), ovanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar i ordning efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Sammanfattning av biverkningar

Systemorganklass	Ovanliga
Immunsystemet	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, överkänslighet.
Metabolism och nutrition	Hyperammonemi.
Blodkärll	Tromboembolism, pulmonell embolism, venös tromboembolism och andningspåverkan.
Lever och gallvägar	Förhöjt bilirubin i blod, förhöjda leverenzymmer, gallstas, kolecystit, kolelitiatis.
Njurar och urinvägar	Azotemi.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Tromboflebit vid infusionsställe, venös irritation

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosis

Liksom med andra aminosyralösningar kan överdos leda till följande biverkningar:

- Symtom på vätskeretention: Överdosis eller hög infusionshastighet kan leda till vätskeöverskott/-retention, elektrolytrubbningar och akut lungödem.
- Symtom på aminosyraöverdos: Överdosis eller hög infusionshastighet kan leda till biverkningar som frossa, kräkningar, huvudvärk, illamående, hyperammonemi och ökad aminosyraförlust.

Om det uppstår tecken på överdos ska infusionen stoppas omedelbart. Den kan återupptas med minskad dos eller lägre infusionshastighet.

Det finns inget specifikt motgift vid överdos. Nödsituationsprocedurer ska omfatta lämpliga korrigerande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodersättning och infusionsvätskor. Lösningar för parenteral användning, ATC-kod: B05BA01

Maapliv är en BCAA-fri (grenade aminosyror) lösning som är avsedd att ge sju essentiella och nio icke-essentiella aminosyror som fysiologiska substrat för proteinsyntes.

Hos patienter med MSUD-dekompensation förhindrar eller reverserar BCAA-fri lösning i kombinationen med kolhydrat- och lipidtillskott proteinkatabolism och främjar anabolism, vilket minskar motsvarande alfaketosyranivåer.

Det kliniska studieprogrammet för Maapliv bygger på fyra retrospektiva studier med patienter som har Maple Syrup Urine Disease (MSUD) och som fick intravenös BCAA-fri (grenade aminosyror) lösning för akuta dekompositionsepisoder.

Studie 1. Servais et al. 2013

Studiens utformning: retrospektiv jämförelsestudie. **Population:** Fyra vuxna MSUD-patienter (17 dekompositionsepisoder som behandlades med parenteral aminosyrablandning kontra 18 tidigare episoder som behandlades med enteral matning). **Behandling:** parenteral aminosyrablandning (grupp P) kontra enteral matning (grupp E). **Primärt mål:** att utvärdera effektiviteten för parenteral aminosyrablandning vad gäller att minska leucinkoncentrationen. **Resultat:** medelvärde för leucinkoncentration vid presentation: 1 196,9 $\mu\text{mol/l}$ (grupp P) kontra 1 212,2 $\mu\text{mol/l}$ (grupp E). Medelvärdesminskning av leucin under de första tre dagarna var betydligt högre i grupp P ($p = 0,0026$). Medelvärdesvaraktighet för sjukhusinläggning: 4 dagar (grupp P) kontra 4,5 dagar (grupp E) ($p = \text{NS}$). Inga biverkningar rapporterades i grupp P. En patient i grupp E behövde dialys, medan inga patienter i grupp P blev sämre.

Studie 2. de Lonlay et al. 2021

Studiens utformning: retrospektiv observationsstudie. **Population:** 54 MSUD-patienter (126 dekompositionsepisoder) från 5 kliniker i Frankrike och Tyskland (2010–2016). **Behandling:** enteral/oral kontra intravenös BCAA-fri beredning. **Primärt mål:** att beskriva episoder och utfall för patienter som fick enteral/oral eller intravenös BCAA-fri beredning. **Resultat:** Medelvärdesvaraktighet för sjukhusinläggning: 6,6 dagar (oral/enteral) kontra 5,4 dagar (IV). Medelvärdesminskning av leucinnivå: 548,5 $\mu\text{mol/l}$ (69,3 %) i den orala/enterala gruppen kontra 657,2 $\mu\text{mol/l}$ (71,3 %) i den intravenösa gruppen. I undergruppen med vuxna var medelvärdetiden till episodens upphörande 15,8 dagar (oral/enteral) kontra 7,7 dagar (intravenös) ($p = 0,008$), och medelvärdesvaraktigheten för sjukhusinläggning var 6 dagar (oral/enteral) kontra 4,6 dagar (intravenös) ($p = \text{NS}$). Sju allvarliga biverkningar rapporterades hos två patienter. Endast illamående och kräkning var behandlingsrelaterade.

Studie 3: Sánchez-Pintos et al. 2022

Studieutformning: pediatrik fallserie. **Population:** 5 pediatrika MSUD-patienter (5 dekompositionsepisoder + 1 profylaktisk användning för kirurgi). **Behandling:** intravenös BCAA-fri lösning. **Primärt mål:** att utvärdera hanteringen av dekompositionsepisoder med den intravenösa BCAA-fria lösningen. **Resultat:** leucinnivåer vid inskrivning: 699–3 296 $\mu\text{mol/l}$. Leucinnormalisering uppnåddes i alla fall. Varaktighet för administrering: 3–20 dagar. Inga biverkningar observerades.

Studiens utformning: prospektiv observationsstudie. **Population:** 24 MSUD-patienter (16 män, 8 kvinnor, 126 dekomensationsepisoder: 39 hos barn, 87 hos vuxna). **Behandling:** intravenös BCAA-fri lösning. **Primärt mål:** att utvärdera effektiviteten och säkerheten för intravenös BCAA-fri lösning vid hantering av metabola dekomensationer. **Resultat:** Vid presentation var medelvärdeskoncentrationen av leucin i plasma $\geq 381 \mu\text{mol/l}$ i 113/126 (89,7 %) episoder. Leucinnormalisering (till under $381 \mu\text{mol/l}$): 82 % (18/22) av episoder hos barn, 84 % (67/80) av episoder hos vuxna. Medelvärdestid till leucinnormalisering: 3,0 dagar (betydligt mindre än den förväntade tiden med traditionella metoder, $p < 0,001$). Medelvärdesvaraktighet för sjukhusinläggning: 7,1 dagar (barn) kontra 5,2 dagar (vuxna) ($p = 0,012$). Inga behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades. Dos: Barn behandlades med 0,8 till 2,0 g/kg/dag i 4,8 dagar. Vuxna behandlades med 0,5 till 2,6 g/kg/dag i 3,8 dagar.

Utfallsmått utöver leucinnivåer rapporterades inte systemiskt i de kliniska studierna ovan. Därmed är inverkan av behandling med Maapliv på symtomförbättring eller andra aspekter av det kliniska tillståndet okänd. Den överväldigande majoriteten av patienter som behandlats i det kliniska utvecklingsprogrammet för Maapliv hade en klassisk form av MSUD. Det finns ingen erfarenhet av andra undertyper av MSUD.

Tillgängliga data är inte tillräckliga för att hävda bättre effektivitet jämfört med orala och enterala BCAA-fria formler. Jämförelsestudierna mellan intravenösa och orala/enterala BCAA-fria formler har inte uppvisat statistiskt signifikanta skillnader gällande effektivitet.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maapliv administreras intravenöst. Den systemiska biotillgängligheten för de fria aminosyrorerna i lösningen är därför 100 %.

Distribution

Inledande distribution av de flesta aminosyror sker via det centrala kärlutrymmet och extravaskulärt vatten. Aminosyror transporteras till celler där de ingår i proteiner, konverteras till andra aminosyror, degraderas till bränsle eller deamineras.

Biotransformation

Aminosyralösningen tillhandahåller en källa till sju essentiella och nio icke-essentiella aminosyror för metabola processer som ingår i proteinsyntes. Aminosyror i mängder som överstiger omedelbara behov metaboliseras antingen i alternativa vägar eller kataboliseras och/eller utsöndras i svett och urin.

Eliminering

Aminosyror utsöndras i njurtubuli. En aktiv transportmekanism ser till att resorbera aminosyror från den glomerulära filtrationen (primärt i proximala tubuli) och returnera dem till cirkulationen. Det finns en övre gräns för kapaciteten i detta aktiva transportsystem. Över denna gräns utsöndras överflödiga aminosyror i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Inga prekliniska säkerhetsdata finns tillgängliga för Maapliv.

Aminosyror och elektrolyter är fundamentala och vanligt förekommande element i däggdjurs ämnesomsättning. Därför har konventionella studier med Maapliv inte utförts i syfte att utvärdera karcinogen potential, mutagen potential eller effekter på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda försiktighetsåtgärder för förvaring

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får inte kylas eller frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

500 ml färglös glasflaska av typ II glas.
Varje kartong innehåller en flaska.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för kassering och övrig hantering

Den flaska som innehåller lösningen för infusion ska inspekteras visuellt med avseende på klarhet och integritet (inga läckor) före användning.

Får endast användas om lösningen är klar och inte har synliga partiklar samt om behållaren inte är skadad.

Administrera omedelbart efter införeling av infusionssats med ledningsfilter på 0,2 mikrometer.

Upprätthåll strikt aseptiska förhållanden. Lösningen ska administreras med steril utrustning med hjälp av aseptisk teknik. Utrustningen ska fyllas med lösningen i syfte att förhindra luftintrång i systemet.

Endast för engångsbruk. Återanvänd inte innehåll i en flaska som öppnats tidigare.

Skydda flaskan från ljus under administreringen.

Information om administreringssätt och försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet finns i avsnitt 4.2.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du général De gaulle

92800 Puteaux

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1955/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER
EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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)
Italien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter (PSUR)**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Eftersom detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004 ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Icke-interventionell studie efter godkännande: För att ytterligare karakterisera Maaplivs effekt och säkerhet vid behandling av patienter med Maple Syrup Urine Disease (MSUD) som uppvisas med akuta dekomensationsepisoder ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och inlämna resultatet av en icke-interventionell studie efter godkännandet för försäljning enligt ett överenskommet protokoll.	Inlämning av protokoll: Q1 2026 Årliga rapporter som ska skickas med årlig omprövning
För att säkerställa adekvat övervakning av Maaplivs säkerhet och effekt vid behandling av patienter med Maple Syrup Urine Disease (MSUD) som uppvisas med akuta dekomensationsepisoder ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla årliga uppdateringar om eventuell ny information gällande Maaplivs säkerhet och effekt.	Årligen (med årlig omprövning)

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELST NAMN

Maapliv infusionsvätska, lösning

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 500 ml lösning innehåller 26,375 g aminosyror.

Aktiv substans	För 500 ml (en flaska)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-asparaginsyra	2,05 g
L-cysteinhydrokloridmonohydrat (motsvarande L-cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminsyra	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lysinmonohydrat (motsvarande 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. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Ättiksyra eller natriumhydroxid (för pH-justerings), vatten för injektionsvätskor. Mer information finns i bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
1 flaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.
Skydda flaskan från ljus under administreringen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får inte kylas eller frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1955/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

maapliv

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

GLASFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Maapliv infusionsvätska, lösning

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 500 ml lösning innehåller 26,375 g aminosyror.

Aktiv substans	För 500 ml (en flaska)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-asparaginsyra	2,05 g
L-cysteinhydrokloridmonohydrat (motsvarande L-cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-glutaminsyra	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lysinmonohydrat (motsvarande 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. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Ättiksyra eller natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor. Mer information finns i bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
500 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.
Skydda flaskan från ljus under administreringen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får inte kylas eller frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1955/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till patienten

Maapliv, infusionsvätska, lösning

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänder du dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar talar du med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Maapliv är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Maapliv
3. Hur du använder Maapliv
4. Eventuella biverkningar
5. Hur du förvarar Maapliv
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Maapliv är och vad det används för

Maapliv innehåller aminosyror och tillhör en grupp läkemedel som kallas aminosyror för parenteral användning. Det innehåller följande aminosyror:

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

Maapliv används för att behandla Maple Syrup Urine Disease (MSUD) hos patienter från födseln. Det används när patienter upplever plötsligt förvärrad MSUD och inte tolererar en specialdiet som är fri från vissa aminosyror. MSUD är en sällsynt genetisk sjukdom som gör att kroppen inte kan bryta ned vissa aminosyror som finns i protein. Detta leder till en ansamling av skadliga ämnen i blod och urin, vilket kan orsaka allvarliga hälsoproblem.

2. Vad du behöver veta innan du använder Maapliv

Använd inte Maapliv

- om du är allergisk mot någon av aminosyrorna eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Informera läkare om du har:

- hjärtsvikt
- nedsatt njurfunktion
- nedsatt leverfunktion
- ökad risk för blodproppar

Innan du påbörjar behandlingen kommer läkaren undersöka dig och utföra tester, särskilt i början av infusionen (dropp). Dessa omfattar:

- kontroll av vätske- och elektrolytnivåer
- serumosmolaritet (mått på vatten och lösta ämnen såsom glukos, ureakväve och -natrium i blodet)
- syra-bas-balans (att ha rätt mängd syror och baser i blodet och andra kroppsvätskor)
- blodglukos
- blodammoniak (en normal avfallsprodukt i kroppen)
- blodproteiner
- lever- och njurfunktion.

Om du har allvarliga vatten- och elektrolytrubbningar, för mycket vätska i kroppen eller en allvarlig metabolisk rubbning kommer dessa att korrigeras innan du får infusionen.

Plötsliga, allvarliga anafylaktiska (allergiska) reaktioner kan ske med aminosyralösningar, exempelvis Maapliv, som används för intravenös näring. Om du utvecklar tecken eller symtom på en allergisk reaktion under behandlingen ska du omedelbart berätta det för läkare eller sjuksköterska. Dessa omfattar:

- nässelfeber
- hudutslag
- klåda
- yrsel
- väsning
- andningssvårigheter
- tungan svullnar

Patienter som får intravenös näring kan utveckla blockering i lungornas blodkärl. Om du utvecklar tecken eller symtom på blockering under behandlingen ska du omedelbart berätta det för läkare eller sjuksköterska. Dessa omfattar:

- andfåddhet
- andningssvårigheter
- hosta
- obehag i bröstkorgen
- snabb hjärtfrekvens
- blå färg runt mun, läppar eller fingernaglar på grund av låga syrenivåer i blodet.

Hos patienter med allvarliga eller kritiska akuta dekomensationer, med mycket höga nivåer av leucin i blodet, kan intravenöst Maapliv behöva administreras tillsammans med hemodialys eller hemofiltration.

De kliniska studierna fokuseras huvudsakligen på leucinnivåer. Inverkan på symtomförbättring eller andra aspekter av det kliniska tillståndet är okänd.

Det finns begränsad information om upprepad administrering av intravenös BCAA-fri beredning.

Andra läkemedel och Maapliv

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Aminosyralösningar kan orsaka akut folatbrist. Du kan ordinerats folsyra av din läkare.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn ska du rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Det finns inte tillräckliga data gällande användning av Maapliv hos gravida eller ammande kvinnor.

Om du är gravid får du bara detta läkemedel om läkaren anser att det är absolut nödvändigt för din återhämtning. Maapliv ska endast ges till gravida kvinnor efter noggrant övervägande. Vid terapeutiska doser av Maapliv förväntas inga effekter på ammande nyfödda/spädbarn. Maapliv ska dock endast ges till ammande kvinnor efter noggrant övervägande.

Körförmåga och användning av maskiner

Maapliv påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du använder Maapliv

Maapliv ges som infusion (dropp) i en ven.

Dosen av Maapliv justeras efter din förmåga att bearbeta aminosyror samt din ålder, din vikt och ditt näringsbehov.

Den rekommenderade dosen är mellan 39 och 58 ml/kg/24 timmar för nyfödda och spädbarn upp till 2 år, och mellan 19 och 39 ml/kg/24 timmar för barn, ungdomar och vuxna.

Skydda flaskan från ljus under administreringen.

Om du har tagit för stor mängd av Maapliv

Det är mycket osannolikt att du får för mycket av detta läkemedel i din infusion eftersom en läkare eller sjuksköterska övervakar behandlingen.

Effekterna av en överdos kan omfatta symtom på vätskeöverskott/vätskeretention, elektrolytrubbningar och akuta lungödem (vätska samlas i lungorna), symtom på aminosyraöverdos med frossa, kräkningar, huvudvärk, illamående, hyperammonemi (för mycket ammoniak i blodet) samt ökad förlust av aminosyror i njurarna.

I fall av överdos ska infusionen stoppas omedelbart. Den kan återupptas med minskad dos eller lägre infusionshastighet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel bör du kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men inte alla användare får sådana. Frekvensen för dessa biverkningar är ”mindre vanliga” (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Allvarliga biverkningar

- Allergiska (anafylaktiska, anafylaktoida) reaktioner. Överkänslighet. Symtom kan omfatta feber eller frossa, överdriven svettning, hudutslag, vätskeansamling i ansikte eller ögonlock, andningssvårigheter, onormalt hög hjärtfrekvens och onormalt lågt eller högt blodtryck. Om sådana tecken på en allergisk reaktion uppstår ska infusionen stoppas omedelbart.
- Metaboliska/näringsmässiga rubbningar med påföljande hyperammonemi (för mycket ammoniak i blodet). Om hyperammonemi uppstår ska infusion stoppas omedelbart, och specifik behandling ska påbörjas av behandlade läkare.
- Njur- och urinvägssjukdomar med åtföljande azotemi (ökning av avfallsprodukter i blodet).
- Bildandet av blodproppar som blockerar blodkärl i lungorna (pulmonell tromboembolism) eller vener (venös tromboembolism). Detta kan orsaka bröstsmärta, andfåddhet och svimning. Om sådana tecken uppstår ska infusionen stoppas och medicinsk utvärdering påbörjas.

Övriga biverkningar

- Onormalt blodtest för leverfunktion. Bilirubinnivån i blod och leverenzymmer kan vara förhöjda, och gallblåseinflammationer och gallstenar kan ske.
- Inflammation av gallblåsan, gallstenar och problem med gallflödet.
- Veninflammation vid infusionsstället, venös irritation, smärta, värme, svullnad och förhårdnad i huden kan ske.

Om du märker av skillnader i hur du känner dig under eller efter behandlingen ska omedelbart du berätta det för läkare eller annan vårdpersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar talar du med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan även rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystem som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur du förvarar Maapliv

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får inte kylas eller frysas.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte om flaskan läcker eller om du ser partiklar i lösningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Maapliv innehåller

- De aktiva substanserna är L-alanin, L-arginin, L-asparaginsyra, L-cysteinhydrokloridmonohydrat, L-glutaminsyra, glycin, L-histidin, L-lysinmonohydrat, L-metionin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin.
- Övriga ingredienser är ättiksyra eller natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Utseende och förpackningsstorlekar för Maapliv

Maapliv är en lösning för infusion som är tillgänglig i färglösa glasflaskor på 500 ml. Varje flaska är förpackad i en kartong.

Klar lösning utan partiklar.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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)
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.
Sími: +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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.
Detta innebär att det har varit omöjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns även länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

BILAGA IV

SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.