

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfolda 65 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 65 mg миглустат (miglustat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърда капсула размер 2 (6,35x18,0 mm) със сиво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатано с черно мастило „AT2221“ върху тялото, съдържаща бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Orfolda (миглустат) е ензимен стабилизатор на ципаглюкозидаза алфа за дългосрочна ензимозаместителна терапия при възрастни с късно проявяваща се болест на Помпе (дефицит на кисела α -глюкозидаза [GAA]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти с болест на Помпе или други наследствени метаболитни или невромускулни заболявания.

Миглустат 65 mg твърди капсули трябва да се използва в комбинация с ципаглюкозидаза алфа. Преди прием на миглустат трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) за ципаглюкозидаза алфа.

Дозировка

Препоръчителната доза трябва да се приема перорално през седмица при възрастни на възраст 18 и повече години и е базирана на телесното тегло на пациента:

- При пациенти с тегло ≥ 50 kg препоръчителната доза е 260 mg (4 капсули от 65 mg).
- При пациенти с тегло ≥ 40 kg до < 50 kg препоръчителната доза е 195 mg (3 капсули от 65 mg).

Миглустат 65 mg твърди капсули трябва да се приема приблизително 1 час, но не повече от 3 часа преди началото на инфузията ципаглюкозидаза алфа.

Фигура 1. Схема на прилагане на дозата



* Миглустат 65 mg твърди капсули трябва да се приема приблизително 1 час, но не повече от 3 часа преди началото на инфузията ципаглюкозидаза алфа.

Отговорът на пациента към лечението трябва да се оценява рутинно на базата на цялостна оценка на всички клинични прояви на заболяването. В случай на недостатъчен отговор или неприемливи рискове, свързани с безопасността, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с миглустат 65 mg твърди капсули в комбинация с ципаглюкозидаза алфа. Приемът и на двата лекарствени продукта трябва да бъде или продължен, или прекратен.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза миглустат, лечението трябва да се поднови възможно най-скоро. Ако дозата не е приета, не трябва да се започва инфузия на ципаглюкозидаза алфа. Инфузията на ципаглюкозидаза алфа може да започне 1 час след приема на миглустат.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на терапията с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа не са оценени при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане. При приложение през седмица повишената плазмена експозиция на миглустат в резултат на умерена или тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане не се очаква да има забележимо въздействие върху експозицията на ципаглюкозидаза алфа, както и да повлияе ефикасността и безопасността на ципаглюкозидаза алфа по клинично значим начин. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не се изисква коригиране на дозата.

Старческа възраст

Има ограничен опит от прилагането на терапия с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа при пациенти на възраст над 65 години. Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на терапията с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Миглустат е за перорално приложение.

Миглустат твърда капсула е с кримп, за да се предотврати отварянето на капсулите, и трябва да се поглъща цяла и да се приема на празен стомах.

Пациентите не трябва да се хранят 2 часа преди и 2 часа след приема на миглустат 65 mg твърди капсули (вж. точка 5.2). По време на този 4-часов период без храна може да се приемат вода, краве мляко без мазнини (обезмаслено) и чай или кафе без сметана, захари или подсладители. Пациентът може да възобнови нормалната консумация на храна и напитки 2 часа след приема на миглустат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказание за ципаглюкозидаза алфа.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При употребата на миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа може да възникнат нежелани реакции, (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията, свързани с употребата на миглустат.

Взаимодействие с храна

Известно е, че миглустат има пряк ефект върху ензимната функция на основните интестинални дизахаридази. По-конкретно миглустат инхибира дизахаридазите с алфа-гликозидни връзки, включително захараза, малтаза и изомалтаза. Силата на потенциалните взаимодействия може незабавно да попречи на храносмилането на захарозата, малтозата и изомалтозата, което да доведе до лошо храносмилане, осмотичен инфлукс на вода, повишена ферментация и производство на дразнещи метаболити. Пациентите не трябва да се хранят 2 часа преди и 2 часа след приема на миглустат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват надеждни методи за контрацепция по време на лечението с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа и в продължение на 4 седмици след преустановяване на лечението (вж. точка 5.3). Лекарственият продукт не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция.

Бременност

Няма клинични данни от употребата на миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа при бременни жени. Миглустат преминава през плацентата. Проучвания при животни с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа, както и с миглустат самостоятелно, са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Терапията с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали миглустат и ципаглюкозидаза алфа се екскретират в кърмата (вж. точка 5.3). Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват секреция на миглустат и екскреция на ципаглюкозидаза алфа в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на терапията с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа върху фертилитета.

Не са наблюдавани ефекти върху концентрацията, подвижността или морфологията на сперматозоидите при 7 здрави възрастни мъже, които са получавали миглустат 100 mg перорално два пъти дневно в продължение на 6 седмици.

При мъжки плъхове не е наблюдаван ефект върху сперматогенезата след прилагане на миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа или миглустат самостоятелно. Въпреки това предклиничните данни от проучване при плъхове при използването на друг продукт, съдържащ миглустат, показват, че миглустат повлиява неблагоприятно параметрите на сперматозоидите (подвижност и морфология), като по този начин намалява фертилитета (вж. точка 5.3).

При женски плъхове е наблюдавано повишена честота на предимплантационни загуби при миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа и миглустат самостоятелно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Миглустат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция, която може да се дължи само на миглустат 65 mg, е запек (1,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции е базирана на информация от участници на терапия с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа от сборния анализ за безопасност в 3 клинични изпитвания. Общата средна продължителност на експозицията е 28,0 месеца.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по системно-органен клас по MedDRA. Съответните категории по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Обобщение на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с миглустат

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция (предпочитан термин)
Нарушения на имунната система	Чести	Анафилактична реакция ⁷
	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Тремор, дисгеузия, парестезия
	Нечести	Нарушение на равновесието, мигрена ⁴
Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия ⁶
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
	Нечести	Бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
	Нечести	Астма
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене, коремна болка ¹ , флатуленция, раздуване на корема, повръщане, запек [†]
	Нечести	Коремн дискомфорт [†] , езофагеален спазъм, болка в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Уртикария ³ , обрив ² , сърбеж, хиперхидроза
	Нечести	Промяна в цвета на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия, артралгия, мускулна слабост
	Нечести	Болка в хълбока, мускулна умора, мускулно-скелетна скованост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия, втрисане, периферен оток
	Нечести	Астения, лицева болка, нервност [†] , несърдечна болка в гърдите
Изследвания	Чести	Повишено кръвно налягане ⁵
	Нечести	Намален брой лимфоцити, намален брой тромбоцити [†]

† Съобщено при самостоятелно приложение на миглустат

¹ „Коремна болка“, „болка в горната част на корема“ и „болка в долната част на корема“ са групирани под „коремна болка“.

² „Обрив“ и „еритематозен обрив“ са групирани под „обрив“.

³ „Уртикария“, „уртикариален обрив“ и „механична уртикария“ са групирани под „уртикария“.

⁴ „Мигрена“ и „мигрена с аура“ са групирани под „мигрена“.

⁵ „Хипертония“ и „повишено кръвно налягане“ са групирани под „повишено кръвно налягане“.

⁶ „Тахикардия“ и „синусова тахикардия“ са групирани под „тахикардия“.

⁷ „Анафилаксия“, „анафилактична реакция“ и „анафилактоидна реакция“ са групирани под „анафилактична реакция“.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Левкопения, гранулоцитопения, неутропения, замаяност и парестезия са наблюдавани при пациенти с човешки имунодефицитен вирус (HIV), получаващи миглустат при доза 800 mg/ден или по-висока.

Лечение

В случай на предозиране трябва незабавно да се предприемат поддържащи медицински грижи. Трябва да се следи пълната кръвна картина за намален брой бели кръвни клетки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, различни продукти на храносмилателния тракт и метаболизма. АТС код: A16AX06

Механизъм на действие

Миглустат е фармакокинетичен ензимен стабилизатор на ципаглюкозидаза алфа.

Миглустат се свързва селективно с ципаглюкозидаза алфа в кръвта по време на инфузията; по този начин, докато се намира в кръвообращението, стабилизира конформацията на ципаглюкозидаза алфа и минимизира загубата на ензимна активност. Това селективно свързване между ципаглюкозидаза алфа и миглустат е преходно с дисоциация, настъпваща в лизозомите. Миглустат самостоятелно няма ефект върху намаляването на количеството гликоген.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Orfolda в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на болест на натрупване на гликоген тип II (болест на Pompe) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Скоростта на абсорбция (t_{max}) на миглустат е приблизително 2 до 3 часа. При клиничната доза 260 mg миглустат в плазмата достига C_{max} приблизително 3000 ng/ml и $AUC_{0-\infty}$ приблизително 25 000 ng h/ml.

Ефект на храната

Наблюдаван е значим ефект на храната, който води до намаляване на C_{max} с 36% и забавяне на абсорбцията с приблизително 2 часа (вж. точка 4.2).

Метаболизъм

Миглустат се метаболизира в ниска степен, като < 5% от изотопно белязаната доза се възстановява под формата на глюкурониди.

Миглустат не е субстрат на OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP или BSEP. Миглустат е слаб субстрат на Р-гликопротеина (Р-gr) и субстрат на тъптейк транспортерите OCT1 (експресиран в черния дроб) и OCT2 (експресиран в бъбреците). Тъй като миглустат до голяма степен се екскретира чрез бъбреците неметаболизиран, не се очаква инхибиторите на OCT1 да доведат до клинично значимо взаимодействие. Не се очаква инхибиторите на OCT2 да имат клинично значимо въздействие върху бъбречната екскреция и експозицията на миглустат въз основа на данни от пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Не се очаква инхибиторите на Р-гликопротеина (Р-gr) да доведат до клинично значимо взаимодействие с миглустат в червата въз основа на препоръките за приемане на храна и бързата абсорбция на миглустат (t_{max} от 2 часа).

Миглустат не е известен субстрат или инхибитор на цитохром Р450 изоензимите, следователно са малко вероятни значителни взаимодействия с лекарства, които са субстрати на цитохром Р450 изоензимите.

Въз основа на *инвитро* проучване за транспортерите миглустат не е инхибитор на транспортерите OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP. Клинично значими взаимодействия в червата със субстрати на Р-gr и BCRP и в черния дроб при порталната вена с OCT1, OATP1B1 и OATP1B3 не се очакват въз основа на препоръките за приемане на храна и бързата абсорбция на миглустат.

Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на миглустат е приблизително 6 часа. Пероралният клирънс е приблизително 10,5 l/h, а обемът на разпределение в терминалната фаза е приблизително 90 l.

Линейност

Миглустат демонстрира пропорционална на дозата кинетика.

Специални популации

Пол, старческа възраст и расова/етническа принадлежност

На базата на данните от сборен популационен фармакокинетичен анализ полът, възрастта (18 до 74 години) и расовата/етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху експозицията на миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при терапия с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа не е оценявана при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

AUC_{0-24 h} на миглустат се увеличава с 21%, 32% и 41% съответно при пациенти с лека по (креатининов клирънс [CL_{cr}] 60 до 89 ml/минута, оценен по Cockcroft-Gault), умерена (CL_{cr} 30 до 59 ml/минута) и тежка (CL_{cr} 15 до 29 ml/минута) степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Ефектът на терминален стадий на бъбречна болест върху фармакокинетиката на миглустат е неизвестен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, генотоксичност и мутагенност.

Карциноми в дебелото черво на мишки понякога възникват след перорално лечение с миглустат при 210, 420 и 840/500 mg/kg/ден за период от 2 години. Тези дози са съответно 8, 16

и 33/19 пъти по-високи от дозата при хора 200 mg три пъти дневно. Значимостта на тези находки за хората, приемащи миглустат, е неизвестна при значително по-ниските проучвани дози 195 до 260 mg през седмица при болестта на Pompe.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучване сегмент I при мъжки плъхове не са установени ефекти на терапията с миглустат в комбинация с ципаглюкозидаза алфа или с миглустат самостоятелно върху сперматогенезата.

В проучване на друг продукт, съдържащ миглустат при плъхове миглустат, прилаган перорално води до атрофия/дегенерация на семенните тубули и тестисите при експозиция, 2,0 пъти максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) на база на телесна повърхност (mg/m²). Намалена сперматогенеза с променена морфология и подвижност на сперматозоидите и понижен фертилитет също са наблюдавани при плъхове при 0,6-кратни експозиции на база на телесна повърхност (mg/m²). Намалената сперматогенеза е обратима при плъхове 6 седмици след спиране на прилагането на активното вещество.

В проучване сегмент I за фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове пре-имплантационна загуба е наблюдавана в компонента на проучването, свързан със фертилитета на женските екземпляри, и в двете групи на лечение – с миглустат, прилаган самостоятелно, и на комбинирано лечение, и се счита за свързана с миглустат. При комбинираното лечение границите при MRHD за ципаглюкозидаза алфа и миглустат са съответно 27-кратни и 4-кратни въз основа на плазмената експозиция (AUC).

В проучване сегмент II за ембриофеталното развитие не са наблюдавани неблагоприятни резултати, пряко свързани с ципаглюкозидаза алфа или миглустат, при бременни плъхове или тяхното потомство.

В проучване за ембриофетално развитие при зайци ефектите върху майката, включително намалена консумация на храна и наддаване на телесно тегло, са очевидни както в групата на миглустат самостоятелно, така и в групата на комбинацията. Комбинацията на ципаглюкозидаза алфа с миглустат (но не и ципаглюкозидаза алфа без миглустат) води до повишени сърдечносъдови малформации (атрезия на белодробния ствол, дефект на камерната преграда и разширена аортна дъга) при зайци при експозиция съответно 16 пъти и 3 пъти тази при MRHD на ципаглюкозидаза алфа и миглустат на базата на единична доза, или съответно 112 пъти и 21 пъти на база кумулативна доза. Въпреки това не е възможно да се изключи, че ембриофеталните неблагоприятни ефекти, наблюдавани при зайци, биха могли да се появят след еднократна експозиция на комбинацията. Нивото, при което не се наблюдава неблагоприятен ефект (NOAEL), не може да бъде установено за групата на комбинацията, тъй като е изследвана само една доза на комбинацията.

В проучване сегмент III за пре- и постнатално развитие при плъхове не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху майката или постнаталното развитие, пряко приписвани на ципаглюкозидаза алфа или миглустат. Оценката на млякото при плъхове в групата на комбинирано лечение показва секреция на миглустат и екскреция на ципаглюкозидаза алфа в млякото при плъхове. 2,5 часа след прилагане на дозата съотношението мляко/плазма на експозицията на ципаглюкозидаза алфа при плъхове е 0,038.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Магнезиев стеарат (E470b)
Микрокристална целулоза (E460i)

Сукралоза (E955)
Силициев диоксид, колоиден безводен

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)

Ядивно печатно мастило

Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид (E525)
Пропиленгликол (E1520)
Шеллак (E904)
Силен амонячен разтвор (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка 40 ml от полиетилен с висока плътност (HDPE) с 33 mm бяла полипропиленова капачка, защитена от деца, с етикет. Гърлото на бутилката е индукционно запечатано с фолио.

Бутилки по 4 и 24 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1, Ирландия
имейл: info@amicusrx.co.uk

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1737/001

EU/1/23/1737/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 юни 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfolda 65 mg твърди капсули
миглустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 65 mg миглустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

4 твърди капсули
24 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ВНИМАНИЕ: Използвайте Orfolda само с ципаглюкозидаза алфа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park,
Ballycoolin Road, Blanchardstown,
Dublin D15 AKK1, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1737/001 4 твърди капсули
EU/1/23/1737/002 24 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

opfolda

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orfolda 65 mg твърди капсули
миглустат

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Всяка твърда капсула съдържа 65 mg миглустат.

4 твърди капсули
24 твърди капсули

6. ДРУГО

ВНИМАНИЕ: Използвайте Orfolda само с ципаглюкозидаза алфа.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Ирландия

EU/1/23/1737/001 4 твърди капсули
EU/1/23/1737/002 24 твърди капсули

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Opfolda 65 mg твърди капсули миглустат (miglustat)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opfolda и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opfolda
3. Как да приемате Opfolda
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opfolda
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opfolda и за какво се използва

Какво представлява Opfolda

Opfolda е лекарство, което се използва за лечение на болест на Помпе с късно начало, при възрастни. Това лекарство съдържа активното вещество миглустат.

За какво се използва

Opfolda се използва винаги с друго лекарство, наречено „ципаглюкозидаза алфа“, вид ензимозаместителна терапия (ЕЗТ). Ето защо е много важно да прочетете също и листовката на ципаглюкозидаза алфа.

Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как действа Opfolda

Хората с болест на Помпе имат дефицит на ензима кисела алфа-глюкозидаза. Този ензим помага да се контролират нивата на гликоген (вид въглехидрат) в организма.

При болестта на Помпе в мускулите на тялото се натрупват високи нива на гликоген. Това пречи на правилната работа на мускулите, като например на мускулите, които Ви помагат да ходите, дихателните мускули и сърдечния мускул.

Opfolda се свързва с ципаглюкозидаза алфа по време на лечението. Това прави формата на ципаглюкозидаза алфа по-стабилна, така че мускулните клетки, засегнати от болестта на Помпе, да могат по-лесно да я усвоят от кръвта. Когато се намира в клетките, ципаглюкозидаза алфа действа като GAA, подпомагайки разграждането на гликогена и контрола на неговите нива.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opfolda

Не използвайте Opfolda

- ако сте алергични към миглустат или към някоя от останалите съставки на това лекарство

(изброени в точка 6).

- ако сте алергични към ципаглюкозидаза алфа.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Orfolda.

Следете за сериозни нежелани реакции

Orfolda се използва заедно с ципаглюкозидаза алфа, вид ензимозаместителна терапия (ЕЗТ), така че трябва да прочетете също и листовката на ципаглюкозидаза алфа. Тези лекарства могат да причинят нежелани реакции, за които трябва веднага да кажете на Вашия лекар. Това включва алергични реакции. Признаците на алергични реакции са изброени в точка 4 „Алергични реакции“. Те могат да бъдат тежки и може да се възникнат, докато Ви прилагат лекарството или няколко часа след това. Трябва да кажете веднага на лекар или медицинска сестра, ако получите алергични реакции, свързани с инфузията, или считате, че може да ги получавате. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако някога сте имали такава реакция при друга ЕЗТ, преди да Ви бъде приложен Orfolda.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се дава на пациенти под 18-годишна възраст. Това е така, защото ефектите на Orfolda, приложен заедно с ципаглюкозидаза алфа, при тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Orfolda

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, включително билкови лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не приемайте това лекарство, а се посъветвайте веднага с Вашия лекар или фармацевт.

Няма опит от употребата на Orfolda в комбинация с ципаглюкозидаза алфа по време на бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от приема на тези лекарства.

- Не трябва да приемате Orfolda и/или да Ви прилагат ципаглюкозидаза алфа, ако сте бременна. Не забравяйте веднага да кажете на Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Може да има рискове за бебето преди да бъде родено.
- Orfolda, в комбинация с ципаглюкозидаза алфа, не трябва да прилага на жени, които кърмят. Трябва да се вземе решение дали да се спре лечението или да се преустанови кърменето.

Контрацепция и фертилитет

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват надеждни методи за контрол на раждаемостта по време на употребата на тези лекарства и 4 седмици след спиране и на двете лекарства.

Шофиране и работа с машини

Orfolda не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Трябва да прочетете също и листовката на ципаглюкозидаза алфа, тъй като това лекарство може да окаже влияние.

3. Как да приемате Orfolda

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как се приема лекарството, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Opfolda да приемате

- Opfolda (миглустат) капсули трябва да се прилага с ципаглюкозидаза алфа. Вижте също листовката на ципаглюкозидаза алфа.
- Ако тежите 50 kg или повече, препоръчителната доза е 4 капсули, всяка съдържаща 65 mg миглустат.
- Ако тежите между 40 kg и 50 kg, препоръчителната доза е 3 капсули.

Колко често да приемате Opfolda

- Ще получавате Opfolda и ципаглюкозидаза алфа през седмица. И двете лекарства се прилагат в един и същи ден.
- Приемайте и двете лекарства точно както Ви е казал Вашият лекар, вижте Фигура 1. Това се прави, за да може Вашето лечение да има възможно най-добро действие.

Opfolda с храна

Трябва да приемате Opfolda през устата на празен стомах.

- Не се хранете 2 часа преди и 2 часа след приема на това лекарство.
- По време на този 4-часов период без храна може да се консумира вода, краве мляко без мазнини (обезмаслено), и чай или кафе. Не използвайте сметана, пълномаслено/полуобезмаслено краве мляко, млека от растителен произход, захар или подсладители. Можете да пиете краве мляко без мазнини (обезмаслено) с чая или кафето си.
- Два часа след приема на Opfolda можете да възобновите нормалната консумация на храна и напитки.

Фигура 1. Схема на прилагане на дозата



* Миглустат 65 mg твърди капсули трябва да се приема приблизително 1 час, но не повече от 3 часа преди началото на инфузията на ципаглюкозидаза алфа.

Преминаване от друга ензимозаместителна терапия (ЕЗТ)

Ако в момента се лекувате с друга ЕЗТ:

- Вашият лекар ще Ви каже кога да спрете другата ЕЗТ, преди да започнете лечение с Opfolda.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, когато е завършило приложението на последната Ви доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Opfolda

Трябва веднага да кажете на Вашия лекар или да отидете в болницата, ако случайно приемете повече капсули, отколкото са Ви предписани. С това лекарство може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани реакции (вижте точка 4). Вашият лекар ще осигури подходяща поддържаща грижа.

Ако сте пропуснали да приемете Opfolda

Ако пропуснете доза Opfolda, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра. Свържете се незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра за пренасрочване на часа за прием на миглустат в комбинация с ципаглукозидаза алфа възможно най-скоро.

Ако сте спрели приема на Opfolda

Говорете с Вашия лекар, ако желаете да спрете лечението с Opfolda. Симптомите на Вашето заболяване може да се влошат, ако спрете лечението.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Opfolda се прилага заедно с ципаглукозидаза алфа и могат да възникнат нежелани реакции при приема на всяко от тези лекарства.

Може да възникнат следните нежелани реакции:

Алергични реакции

Алергичните реакции може да включват симптоми като обрив навсякъде по тялото, подпухнали очи, продължително затруднено дишане, кашлица, подуване на устните, езика или гърлото, сърбеж по кожата и копривна треска.

Трябва веднага да кажете на лекар или медицинска сестра, ако получавате или смятате, че получавате алергични реакции. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако някога сте имали такава реакция.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- Тремор
- Нарушение на вкуса
- Усещане за изтръпване, мравучкване, иглички (парестезия)
- Бърз сърдечен ритъм
- Ниско кръвно налягане
- Задух (диспнея)
- Диария
- Чувство на прилошаване (гадене)
- Болка в корема
- Изпускане на газове
- Подуване на корема
- Повръщане
- Запек
- Копривна треска със силен сърбеж (уртикария)
- Обрив
- Сърбяща кожа

- Прекомерно изпотяване
- Болезнени мускулни контракции
- Мускулна болка
- Мускулна слабост
- Болка в ставите
- Умора
- Треска
- Втрисане
- Подуване на ръцете, ходилата, глезените, краката
- Повишаване на кръвното налягане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергична реакция
- Неспособност да се пази или поддържа равновесие
- Мигрена
- Необичайна бледност на кожата
- Астма
- Стомашен дискомфорт
- Болезнени контракции в гърлото
- Болка в устата
- Промяна в цвета на кожата
- Болка в областта между бедрото и реброто
- Мускулна умора
- Мускулна скованост
- Слабост
- Болка в бузата, венците, устните, брадичката
- Чувство на нервност
- Болка в гърдите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opfolda

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opfolda

- Активно вещество: миглустат. Всяка твърда капсула съдържа 65 mg миглустат.

- Други съставки:

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Магнезиев стеарат (E470b)
Микрокристална целулоза (E460i)
Сукралоза (E955)
Колоиден безводен силициев диоксид

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)

Ядивно печатно мастило

Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид (E525)
Пропиленгликол (E1520)
Силен амонячен разтвор (E527)
Шеллак (E904)

Как изглежда Opfolda и какво съдържа опаковката

Бутилки по 4 и 24 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Твърда капсула размер 2 със сиво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатано с черно мастило „AT2221“ върху тялото, съдържаща бял до почти бял прах.

Притежател на разрешението за употреба

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1, Ирландия
тел.: +353 (0) 1 588 0836
факс: +353 (0) 1 588 6851
имейл: info@amicusrx.co.uk

Производител

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+370) 8800 33167
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics Europe Limited
Тел.: (+359) 00800 111 3214
имейл: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+420) 800 142 207
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf.: (+45) 80 253 262
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: (+49) 0800 000 2038
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+372) 800 0111 911
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+30) 00800 126 169
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

España

Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: (+34) 900 941 616
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+358) 0800 222 452
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+353) 1800 936 230
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+36) 06 800 21202
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+356) 800 62674
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: (+31) 0800 022 8399
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf: (+47) 800 13837
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+43) 0800 909 639
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Polska

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+48) 0080 012 15475
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+351) 800 812 531
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

România

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+40) 0808 034 288
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Slovenija

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+386) 0800 81794
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics Europe Limited
Sími: (+354) 800 7634
Netfang: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: (+39) 800 795 572
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+357) 800 97595
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+371) 800 05391
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+421) 0800 002 437
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics Europe Limited
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780
sähköposti/e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tfn: (+46) 020 795 493
e-post: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Amicus Therapeutics, UK Limited
Tel: (+44) 08 0823 46864
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.