

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opfolda 65 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 65 mg miglustaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kõvakapsel suuruses 2 ($6,35 \times 18,0$ mm) halli läbipaistmatu kaane ja valge läbipaistmatu korpusega, millele on mustaga trükitud „AT2221” ja mis sisaldab valget kuni valkjat pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opfolda (miglustaat) on ensüümi stabilisaator pikaajalises alfatsipaglükosidaasiga ensüümasendusravis täiskasvanutel, kellel on hilise algusega Pompe tõbi (happelise alfaglükosidaasi [GAA] puudulikkus).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab jälgima arst, kellel on kogemusi Pompe tõve või teiste pärilike ainevahetus- või neuromuskulaarsete haigustega patsientide ravis.

Miglustaadi 65 mg kõvakapsleid tuleb kasutada kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga. Enne miglustaadi võtmist tuleb tutvuda alfatsipaglükosidaasi ravimi omaduste kokkuvõttega.

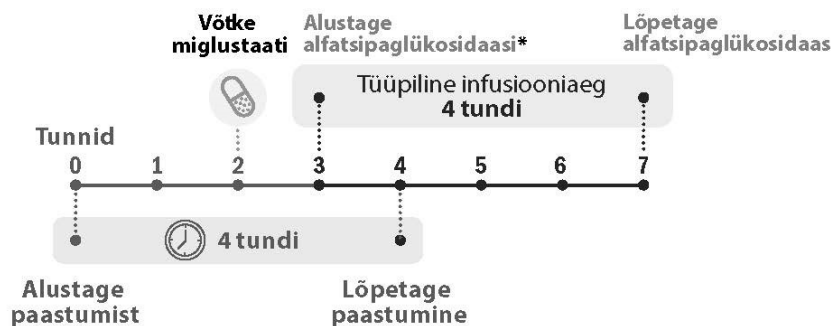
Annustamine

Soovitatav annus tuleb 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel võtta suukaudselt igal teisel nädalal ja see põhineb kehakaalul:

- patsientidele kehakaaluga ≥ 50 kg on soovitatav annus 260 mg (4 kapslit 65 mg);
- patsientidele kehakaaluga ≥ 40 kg kuni < 50 kg on soovitatav annus 195 mg (3 kapslit 65 mg).

Miglustaadi 65 mg kõvakapsleid tuleb võtta ligikaudu 1 tund, kuid mitte rohkem kui 3 tundi enne alfatsipaglükosidaasi infusiooni algust.

Joonis 1. Annuse ajajoon



* Miglustaadi 65 mg kõvakapsleid tuleb võtta ligikaudu 1 tund kuid mitte rohkem kui 3 tundi enne alfatsipaglükosidaasi infusiooni algust.

Patsiendi ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, tuginedes haiguse kõigi kliiniliste ilmingute põhjalikule hindamisele. Ebapiisava ravivastuse või talumatute ohutusriskide korral tuleb kaaluda ravi katkestamist miglustaadi 65 mg kõvakapslitega kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga. Mõlema ravimi kasutamist tuleb kas jätkata või nende kasutamine katkestada.

Vahelejäänud annus

Kui miglustaadi annus on vahele jäänud, tuleb ravimit võtta niipea kui võimalik. Kui seda ei võeta, ärge alustage alfatsipaglükosidaasi infusiooni. Alfatsipaglükosidaasi infusiooniga võib alustada 1 tund pärast miglustaadi võtmist.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Miglustaadi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga ei ole neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel hinnatud. Igal teisel nädalal manustamise korral ei mõjuta mõõduka või raske neeru- või maksakahjustusega kaasnev suurenenud miglustaadi kontsentratsioon plasmas eeldatavalt oluliselt alfatsipaglükosidaasi kontsentratsioone ning eeldatavalt ei mõjuta see alfatsipaglükosidaasi efektiivsust ja ohutust kliiniliselt olulisel määral. Neerukahjustusega või maksakahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad

Andmed miglustaadi kasutamise kohta kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga üle 65-aastastel patsientidel on piiratud. Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Miglustaadi ohutus ja efektiivsus kasutamisel kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Miglustaati on suukaudseks kasutamiseks.

Miglustaadi kõvakapslil on volt, mis takistab kapsli kesta avamist, kapsel tuleb tervelt tühja kõhuga alla neelata.

Patsiendid peavad 2 tundi enne ja 2 tundi pärast miglustaadi 65 mg kõvakapsli võtmist paastuma (vt lõik 5.2). Selle paastumise 4 tunni jooksul võib tarbida vett, rasvavaba (kooritud) lehmapiima ja teed või kohvi, mis ei sisalda koort, suhkruid ega magusaineid. Patsient võib jätkata normaalset söömist ja joomist 2 tundi pärast miglustaadi võtmist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Alfatsipaglükosidaas on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Miglustaadi kasutamisel kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga võib tekkida kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Miglustaadi kasutamisega seotud koostoimeid ei ole uuritud.

Koostoime toiduga

Miglustaadil on teadaolevalt vahetu toime seedetrakti epiteeli suuremate disahharidaaside ensümaatilisele funktsioonile. Miglustaat inhibeerib nimelt alfaaglükosiidide, sh sukraasi, maltaasi ja isomaltaasi sidemetega disahharidaase. Potentsiaalsete koostoimete tugevus võib kohe häirida sahharoosi, maltoosi ja isomaltoosi seedetegevust, mis viib seedehäirete, vee osmootse sissevoolu, suurenenud fermentatsiooni ja ärritavate metaboliitide tekkeni. Patsiendid peavad 2 tundi enne ja 2 tundi pärast miglustaadi võtmist paastuma.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama miglustaadi ja alfatsipaglükosidaasi kombinatsioonravi ajal ja 4 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 5.3). Seda ravimit ei soovitata viljakas eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Miglustaadi kasutamise kohta kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga kliinilised andmed puuduvad. Miglustaat läbib platsentat. Loomkatsed miglustaadiga kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga ja ka ainult miglustaadiga on näidanud reproduktsoonitoksilisust (vt lõik 5.3). Miglustaadi ja alfatsipaglükosidaasi kombinatsioonravi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas miglustaat ja alfatsipaglükosidaas erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3). Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta on näidanud miglustaadi sekretsiooni ja alfatsipaglükosidaasi ekskretsiooni piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine miglustaadi kombinatsioonravina alfatsipaglükosidaasiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised fertiilsust puudutavad andmed miglustaadi toime kohta kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga.

7 tervel täiskasvanud mehel, kes said miglustaati 100 mg suukaudselt kaks korda päevas 6 nädala jooksul, ei täheldatud mõju sperma kontsentratsioonile, motoorikale ega morfoloogiale.

Isastel rottidel ei täheldatud pärast miglustaadi manustamist kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga või ainult miglustaadi manustamist mingit toimet spermatogeneesile. Rottidega läbiviidud uuringu prekliinilised andmed, milles kasutati teist miglustaadipreparaati, on aga näidanud, et miglustaat kahjustab sperma parameetreid (liikuvust ja morfoloogiat), vähendades sellega fertiilsust (vt lõik 5.3).

Emastel rottidel täheldati miglustaadi kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga ja ainult miglustaadi kasutamisel preimplantatsioonihäirete sagenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Miglustaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime, mis on seotud ainult 65 mg miglustaadiga, oli kõhukinnisus (1,3%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimeid hinnati miglustaadi ja alfatsipaglükosidaasi kombinatsioonraviga ravitud kolmes kliinilises uuringus osalejate kombineeritud ohutusandmete analüüsi põhjal. Ravi keskmine kogukestus kokku oli 28,0 kuud.

Kõrvaltoimed on MedDRA organsüsteemi klasside kaupa loetletud tabelis 1.

Vastavad esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Miglustaadiga ravitud patsientide kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (eelistamine)
Immuunsüsteemi häired	Sage	Anafülaktiline reaktsioon ⁷
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Treemor, düsgeusia, paresteesia
	Aeg-ajalt	Tasakaaluhäire, migreen ⁴
Südame häired	Sage	Tahhükardia ⁶
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
	Aeg-ajalt	Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Astma
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu ¹ , kõhugaasid, kõhupuhitus, oksendamine, kõhukinnisus [†]
	Aeg-ajalt	Ebamugavustunne kõhus [†] , söögitoru spasm, suuvalu
Naha ja nahaaluskoe	Sage	Urtikaaria ³ , lööve ² , sügelus, liighigistamine

kahjustused	Aeg-ajalt	Naha värvuse muutused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid, müalgia, artralgia, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Küljevalu, lihaseväsimus, lihaste ja luustiku jäikus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, pürekia, külmavärinad, perifeerne turse
	Aeg-ajalt	Asteenia, näovalu, närvilisus [†] , mittekardiaalne rindkerevalu
Uuringud	Sage	Kõrgenenud vererõhk ⁵
	Aeg-ajalt	Lümfotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine [†]

[†] Teatatud ainult miglustaadi kohta

¹ Kõhuvalu, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu on rühmitatud kõhuvalu alla.

² Lööve ja erüteemsed lööbed on rühmitatud lööbe alla.

³ Urtikaaria, urtikaaria lööve ja mehaaniline urtikaaria on rühmitatud urtikaaria alla.

⁴ Migreen ja auraga migreen on rühmitatud migreeni alla.

⁵ Hüpertensioon ja vererõhu tõus on rühmitatud kõrgenenud vererõhu alla.

⁶ Tahhükardia ja siinustahhükardia on rühmitatud tahhükardia alla.

⁷ Anafülaksia, anafülaktiline reaktsioon ja anafülaktoidne reaktsioon on rühmitatud anafülaktilise reaktsiooni alla.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) patsientidel, kes on saanud miglustaati annuses 800 mg ööpäevas või rohkem, on täheldatud leukopeeniat, granulotsütopeeniat, neutropeeniat, pearinglust ja paresteesiat.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb kohe pakkuda toetavat meditsiinilist abi. Täisvererakkude arvu tuleb jälgida valgeliiblede arvu vähenemise suhtes.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained. ATC-kood: A16AX06

Toimemehhanism

Miglustaat on alfatsipaglükosidaasi farmakokineetiline ensüümi stabilisaator.

Miglustaat seondub infusiooni ajal vere kaudu selektiivselt alfatsipaglükosidaasiga, stabiliseerides seega alfatsipaglükosidaasi toimet ja vähendades vereringes ensüümi aktiivsuse kadu. Selektiivne seondumine alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi vahel on mööduv ning lüsoosoomis sidemed kaovad. Miglustaat üksinda ei mõjuta glükogeeni vähenemist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Opfoldaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta II tüüpi glükogeeni ladestumise haiguse (Pompe tõbi) ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Miglustaadi imendumise kiirus ($t_{\max}$) oli ligikaudu 2...3 tundi. Kliinilise annuse 260 mg korral oli plasmas sisalduva miglustaadi kontsentratsioon $C_{\max}$ ligikaudu 3000 ng/ml ja $AUC_{0-\infty}$ ligikaudu 25 000 ng h/ml.

Toidu mõju

Täheldati olulist toidu mõju, mille tulemusena vähenes $C_{\max}$ 36% ja aeglustus imendumine ligikaudu 2 tunni võrra, vt lõik 4.2.

Metabolism

Miglustaat jäi suures osas metaboliseerimata, < 5% radioaktiivselt märgistatud annusest väljus glükuroniididena.

Miglustaat ei ole OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP ega BSEP substraat. Miglustaat on P-glükoproteiini (P-gp) nõrk substraat ning omastamistransporterite OCT1 (ekspresseeritakse maksas) ja OCT2 (ekspresseeritakse neerudes) substraat. Kuna miglustaat eritub suures osas neerude kaudu metaboliseerimata, ei põhjusta OCT1-inhibiitorid eeldatavasti kliiniliselt olulisi koostoimeid. Raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmete põhjal ei ole OCT2 inhibiitoritel eeldatavasti kliiniliselt olulist mõju miglustaadi ekskretsioonile ja ekspositsioonile neerude kaudu. Tühja kõhu soovitude ja miglustaadi kiire imendumise ($t_{\max}$ 2 tundi) põhjal ei eeldata, et P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid põhjustavad soolestikus kliiniliselt olulist koostoimet miglustaadiga.

Miglustaat ei ole tsütokroom P450 ensüümide teadaolev substraat ega inhibiitor; järelikult on olulised koostoimed ravimitega, mis on tsütokroom P450 ensüümide substraadid, ebatõenäolised.

In vitro transporterite uuringu põhjal ei ole miglustaat OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ega BSEP transporterite inhibiitor. Kliiniliselt olulisi koostoimeid soolestikus P-gp ja BCRP substraatidega ning maksas portaalveenis OCT1, OATP1B1 ja OATP1B3-ga tühja kõhu soovitude ja miglustaadi kiire imendumise põhjal ei eeldata.

Eritumine

Lõplik eritumise poolväärtusaeg oli miglustaadi puhul ligikaudu 6 tundi. Suukaudse kliirensi näit oli ligikaudu 10,5 l/h ja lõppfaasi jaotusruumala ligikaudu 90 l.

Lineaarsus

Miglustaadi kineetika oli annusega proportsionaalne.

Patsientide erirühmad

Sugu, eakad ja rass/rahvus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei omanud sugu, vanus (18...74 aastat) ja rass/rahvus kliiniliselt olulist mõju miglustaadi ja alfatsipaglükosidaasi ekspositsioonile kombinatsioonravis.

Maksakahjustus

Miglustaadi ja alfatsipaglükosidaasi kombinatsioonravi farmakokineetikat ei ole maksakahjustusega patsientidel hinnatud.

Neerukahjustus

Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega suurenes miglustaadi $AUC_{0-24\text{ h}}$ vastavalt 21%, 32% ja 41% kerge (kreatiini kliirensiga [CLcr] 60...89 ml/min, hinnanguliselt Cockcroft-Gault' järgi), mõõduka (CLcr 30...59 ml/min) ja raske (CLcr 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientidel. Lõppstaadiumis neerukahjustuse mõju miglustaadi farmakokineetikale ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja mutageensuse mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Hiirte jämesoole kartsinoome esines aeg-ajalt pärast suukaudset ravi miglustaadiga annuses 210, 420 ja 840/500 mg/kg ööpäevas manustusperioodiga 2 aastat. Need annused vastavad 8-, 16- ja 33-/19-kordsele inimese annusele 200 mg manustatuna kolm korda ööpäevas. Nende leidude asjakohasus Pompe tõve raviks miglustaati võtvatele inimestele on teadmata oluliselt madalamate uuritud annuste puhul vahemikus 195...260 mg manustatuna igal teisel nädalal.

Reproduktiiv- ja arengutoksikoloogia

Segmentis, mida uurin isastel rottidel, ei mõjutanud miglustaadi kombinatsioonravi alfatsipaglükosidaasiga või ainult miglustaat spermatogeneesi.

Teises miglustaadi ravimiuuringus rottidel põhjustas suukaudselt manustatud miglustaat seemnejuha ja munandi atroofiat/degeneratsiooni 2,0-kordse ekspositsiooni korral maksimaalse soovitatava inimese annuse (MRHD) kasutamisel kehapindalast (mg/m^2) lähtuvalt. Samuti täheldati rottidel spermatogeneesi vähenemist koos muutunud sperma morfoloogia ja liikuvuse ning fertiilsuse vähenemist 0,6-kordsete ekspositsioonide korral, arvestades kehapindala. Vähenenud spermatogeneesi oli rottidel pöörduv pärast toimeainete 6-nädalast ärajätmist.

I segmendi fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus rottidel täheldati emasloomade fertiilsuse osas täheldatud implantatsioonielset kadu nii ainult miglustaadi kui ka kombineeritud ravi rühmas ning seda seostati miglustaadiga. Kombineeritud ravi puhul olid alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi MRHD-i marginaalid vastavalt 27- ja 4-kordsed, võttes aluseks plasma AUC ekspositsiooni.

II segmendi embrüo-loote arengu uuringus ei täheldatud tiinetel rottidel ega nende järglastel otseselt alfatsipaglükosidaasi või miglustaadiga seotud kõrvaltoimeid.

Embrüo-loote arengu uuringus küülikutega ilmnes nii miglustaadi monoteeraapia kui ka kombinatsioonravi korral mõju emasloomadele, sealhulgas toidutarbimise vähenemist ja kehakaalu tõusu. Alfatsipaglükosidaasi kombinatsioon miglustaadiga (kuid mitte alfatsipaglükosidaas ilma miglustaadita) põhjustas kardiovaskulaarsete väärengute sagenemist (atreetne kopsutüvi, vatsakeste vaheseina defekt ja laienenud aordikaar) küülikutel vastavalt 16-kordselt ja 3-kordselt alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi MRHD-ga võrreldes, ühekordsel annustamisel, või 112- ja 21-kordselt, kumulatiivsel annustamisel. Siiski ei saa välistada, et küülikutel täheldatud embrüo-loote kõrvaltoimed võisid ilmned pärast ühekordset kokkupuudet kombinatsiooniga. Kombineeritud ravi rühma puhul ei olnud võimalik täheldada kõrvaltoimete puudumise taset (NOAEL), kuna testiti ainult ühte kombinatsiooni annust.

III segmendi pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei täheldatud otseselt alfatsipaglükosidaasile või miglustaadile omistatud kõrvaltoimeid emasloomadele ega postnataalsele arengule. Kombineeritud ravi saanud rottide piima hindamine näitas miglustaadi sekretsiooni ja alfatsipaglükosidaasi

ekskretsiooni rotipiima. 2,5 tundi pärast manustamist oli alfatsipaglükosidaasi ekspositsiooni suhe rotipiimas ja plasmas 0,038.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Eelželatiniseeritud tärklis (mais)
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Sukraloos (E955)
Kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)

Söödav trükitint

Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid (E525)
Propüleenglükool (E1520)
Šellak (E904)
Tugev ammoniaagilahus (E527)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 ml suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel 33 mm valge lapsekindla luku ja sildiga polüpropüleenkorgiga. Pudeli avaus on pitseeritud kattekilega.

4 ja 24 kapsliga pudelid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park

Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Iirimaa
E-post: info@amicusrx.co.uk

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1737/001

EU/1/23/1737/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuni 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusuande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Opfolda 65 mg kõvakapslid
miglustaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 65 mg miglustaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

4 kõvakapslit
24 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TÄHELEPANU! Kasutage Opfoldat ainult koos alfatsipaglükosidaasiga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Exp

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1737/001 4 kõvakapslit
EU/1/23/1737/002 24 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

opfolda

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opfolda 65 mg kõvakapslid
miglustaat

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üks kõvakapsel sisaldab 65 mg miglustaati.

4 kõvakapslit
24 kõvakapslit

6. MUU

TÄHELEPANU! Kasutage Opfoldat ainult koos alfatsipaglükosidaasiga.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Iirimaa

EU/1/23/1737/001 4 kõvakapslit
EU/1/23/1737/002 24 kõvakapslit

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Opfolda 65 mg kõvakapslid miglustaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Opfolda ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Opfolda võtmist
3. Kuidas Opfoldat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Opfoldat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Opfolda ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Opfolda

Opfolda on ravim, mida kasutatakse hilise algusega Pompe tõve ravis täiskasvanutel. Selle ravimi toimeaine on miglustaat.

Milleks seda kasutatakse

Opfoldat kasutatakse alati koos teise ravimiga nimega alfatsipaglükosidaas ehk ensüümasendusraviga. Seetõttu on väga oluline, et loeksite ka alfatsipaglükosidaasi pakendi infolehte.

Kui teil on küsimusi oma ravimite kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas Opfolda toimib

Pompe tõvega inimestel on ensüümi happelise alfa-glükosidaasi (GAA) tase madal. See ensüüm aitab kontrollida glükogeeni (teatud tüüpi süsivesikute) tasemeid organismis.

Pompe tõve korral koguneb organismi lihastesse suur glükogeenisisaldus. See ei võimalda sellistel lihastel, mis aitavad teil kõndida ja hingata, ning kopsualustel lihastel ja südamelihastel korralikult töötada.

Opfolda seondub ravi ajal alfatsipaglükosidaasiga. See muudab alfatsipaglükosidaasi kuju stabiilsemaks, nii et Pompe tõvest mõjutatud lihasrakud absorbeerivad seda verest kergemini. Rakkudes toimib alfatsipaglükosidaas nagu GAA, aidates lagundada glükogeeni ja selle kontsentratsiooni kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne Opfolda võtmist

Ärge kasutage Opfoldat

- Kui olete miglustaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui olete alfatsipaglükosidaasi suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Opfolda kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Opfoldat kasutatakse koos alfatsipaglükosidaasiga, mis on teatud tüüpi ensüümi-asendusravi, seega lugege ka alfatsipaglükosidaasi pakendi infolehte. Need ravimid võivad põhjustada kõrvaltoimeid, millest peate arstile kohe rääkima. See hõlmab ka allergilisi reaktsioone. Allergiliste reaktsioonide nähud on loetletud lõigus 4 „Allergilised reaktsioonid“. Need võivad olla rasked ja võivad tekkida ravimi saamisel või järgnevate tundide jooksul.

Infusiooniga seotud või allergiliste reaktsioonide tekkimisel või kui arvate, et teil esineb infusiooniga seotud reaktsioone, öelge seda kohe arstile või meditsiiniõele. Teavitage oma arsti või meditsiiniõde enne kui teile Opfoldat manustatakse, kui teil on kunagi esinenud selliseid reaktsioone mõne teise ensüümasendusraviga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda alla 18-aastastele patsientidele. Põhjuseks on, et Opfolda toimed koos alfatsipaglükosidaasiga ei ole selles vanuserühmas teada.

Muud ravimid ja Opfolda

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See puudutab ka vabamüügiravimeid ja taimseid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ärge võtke seda ravimit, vaid pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga.

Opfolda ja alfatsipaglükosidaasi kombinatsiooni kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad. Teie arst arutab teiega nende ravimite kasutamisega seotud riske ja kasu.

- Ärge võtke Opfoldat ja/või ärge manustage alfatsipaglükosidaasi, kui olete rase. Kui rasestute, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest kindlasti viivitamata oma arsti. Võivad esineda riskid sündimata lapsele.
- Opfolda ja alfatsipaglükosidaasi kombinatsiooni ei tohi manustada imetavatele naistele. Tuleb otsustada, kas lõpetada ravi või lõpetada rinnaga toitmine.

Rasestumisvastased vahendid ja viljakus

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad kasutama nende ravimite kasutamise ajal ja 4 nädalat pärast mõlema ravimi võtmise lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Opfolda ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Lugege ka alfatsipaglükosidaasi pakendi infolehte, sest see ravim võib avaldada mõju.

3. Kuidas Opfoldat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas peate oma ravimit võtma, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Opfoldat võtta

- Opfolda (miglustaat) kapsleid tuleb kasutada koos alfatsipaglükosidaasiga. Vt ka alfatsipaglükosidaasi pakendi infolehte.
- Kui kaalute 50 kg või rohkem, on soovitatav annus 4 kapslit, millest igaüks sisaldab 65 mg miglustaati.
- Kui kaalute vahemikus 40 kg...50 kg, on soovitatav annus 3 kapslit.

Kui tihti Opfoldat võtta

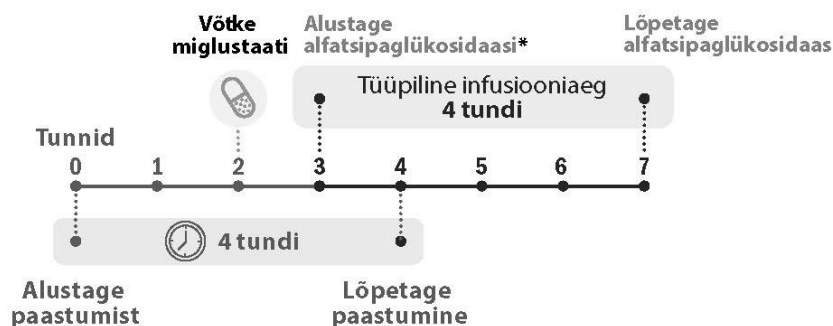
- Te saate Opfoldat ja alfatsipaglükosidaasi üks kord üle nädala. Mõlemat kasutatakse samal päeval.
- Võtke mõlemat ravimit täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud, vt joonis 1. See on vajalik selleks, et teie ravi saaks võimalikult hästi toimida.

Opfolda koos toiduga

Te peate võtma Opfoldat suukaudselt tühja kõhuga.

- Paastuge 2 tundi enne ja 2 tundi pärast selle ravimi võtmist.
- Selle 4 tunni jooksul võib tarbida vett, rasvavaba (kooritud) lehmapiima, ning teed või kohvi. Ärge kasutage koort, täis- ega kooritud lehmapiima, taimseid piimaseid, suhkrut ega magusaineid. Tee või kohvi võite lisada rasvavaba (kooritud) lehmapiima.
- Kaks tundi pärast Opfolda võtmist võite jätkata normaalset söömist ja joomist.

Joonis 1. Annuse ajajoon



* Miglustaadi 65 mg kõvakapsleid tuleb võtta ligikaudu 1 tund, kuid mitte rohkem kui 3 tundi enne alfatsipaglükosidaasi infusiooni algust.

Ületoomine teiselt ensüümasendusravilt

Kui teid ravitakse teise ensüümasendusraviga:

- Teie arst ütleb teile, millal peate enne Opfoldaga ravi alustamist teise ensüümasendusravi katkestama.
- Õelge oma arstile, kui olete viimase annuse saanud.

Kui te võtate Opfoldat rohkem, kui ette nähtud

Õelge kohe oma arstile või pöörduge haiglasse, kui võtate kogemata rohkem kapsleid, kui ette nähtud. Teil võib olla selle ravimi kõrvaltoimete tekkeks suurenenud risk (vt lõik 4). Teie arst annab teile sobivat toetavat ravi.

Kui te unustate Opfoldat võtta

Kui olete ühe Opfolda annuse vahele jätnud, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, et määrata võimalikult kiiresti aeg miglustaadi manustamiseks kombinatsioonis alfatsipaglükosidaasiga.

Kui te lõpetate Opfolda võtmise

Kui soovite ravi Opfoldaga lõpetada, öelge seda oma arstile. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid süveneda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Opfoldat kasutatakse koos alfatsipaglükosidaasiga ning kõrvaltoimed võivad esineda kummalgi nendest ravimitest.

Teil võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Allergilised reaktsioonid

Allergiliste reaktsioonide hulka võivad kuuluda sellised sümptomid nagu lööve ükskõik kus kehal, silmade turse, pikaajalised hingamisraskused, kõha, huulte, keele või kõri turse, sügelev nahk ja nõgestõbi.

Kui teil tekivad allergilised reaktsioonid või kui teil on see kahtlus, öelge seda kohe arstile või meditsiiniõele. Kui teil on kunagi esinenud selliseid reaktsioone, teavitage sellest oma arsti või meditsiiniõde.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Peavalu

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Raske eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- Värin
- Maitsetundlikkuse häire
- Tuimus, surisemine, torkimise tunne (paresteesia)
- Südame löögisageduse kiirenemine
- Madal vererõhk
- Hingeldus
- Kõhulahtisus
- Iiveldustunne
- Kõhuvalu
- Kõhugaasid
- Puhitus
- Oksendamine
- Kõhukinnisus
- Nõgestõbi
- Lööve
- Nahasügelus
- Suurenenud higistamine
- Valulikum lihaskrambid
- Lihasvalu
- Lihasnõrkus
- Liigesevalu
- Väsimus
- Palavik
- Kül mavärinad
- Paistetud kätes, labajalgades, pahkludes, säärtes
- Vererõhu tõus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Allergiline reaktsioon
- Tasakaalu puudumine
- Migreen
- Tavatu naha kahvatus
- Astma
- Kõhuvaevused
- Valulikud krambid neelus
- Valu suus
- Naha kahvatus
- Valu puusa ja roiete vahelises piirkonnas
- Lihasväsimum
- Lihaste jäikus
- Nõrkus
- Valu põses, igemetes, huultes, lõuas
- Ärevustunne
- Valu rinnus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Opfoldat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Opfolda sisaldab

- Toimeaine on miglustaat. Üks kõvakapsel sisaldab 65 mg miglustaati.
- Muud koostisosad on:

Kapsli sisu

Eelželatiniseeritud tärklis (mais)
 Magneesiumstearaat (E470b)
 Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
 Sukraloos (E955)
 Kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Želatiin
 Titaandioksiid (E171)
 Must raudoksiid (E172)

Söödav trükitint

Must raudoksiid (E172)

Butüülalkohol

Kaaliumhüdroksiid (E525)

Propüleenglükool (E1520)

Tugev ammoniaagilahus (E527)

Šellak (E904)

Kuidas Opfolda välja näeb ja pakendi sisu

4 ja 24 kapsliga pudelid .

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Kõvakapsel suuruses 2 halli läbipaistmatu korgi ja valge läbipaistmatu korpusega, millele on mustaga trükitud „AT2221” ja mis sisaldab valget kuni valkjat pulbrit.

Müügiloo hoidja

Amicus Therapeutics Europe Limited

Block 1, Blanchardstown Corporate Park

Ballycoolin Road

Blanchardstown, Dublin

D15 AKK1

Iirimaa

Tel: +353 (0) 1 588 0836

Faks: +353 (0) 1 588 6851

E-post: info@amicusrx.co.uk

Tootja

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12

Heerenveen, 8448CN

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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. pastas: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics Europe Limited

Тел.: (+359) 00800 111 3214

имейл: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tél/Tel: (+352) 800 27003

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tel.: (+420) 800 142 207

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tel.: (+36) 06 800 21202

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tlf.: (+45) 80 253 262

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tel: (+356) 800 62674

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH

Nederland

Amicus Therapeutics BV

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.