

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Opfolda 65 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 65 mg miglustata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Tvrde kapsule veličine 2 (6,35 x 18,0 mm) sa sivom neprozirnom kapicom i bijelim neprozirnim tijelom na kojem je oznaka „AT2221“ u crnoj boji. Tvrde kapsule sadrže bijeli do gotovo bijeli prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Opfolda (miglustat) je stabilizator enzima cipaglukozidaze alfa kod dugoročne enzimske nadomjesne terapije u odraslih s Pompeovom bolesti kasnog nastupa (engl. *late-onset Pompe disease*) (bolesti nedostatka kisele α -glukozidaze [engl. *acid α -glucosidase*, GAA]).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Pompeovom bolešću ili drugim nasljednim metaboličkim ili neuromuskularnim bolestima.

Miglustat tvrde kapsule od 65 mg moraju se primjenjivati u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa. Potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za cipaglukozidazu alfa prije uzimanja miglustata.

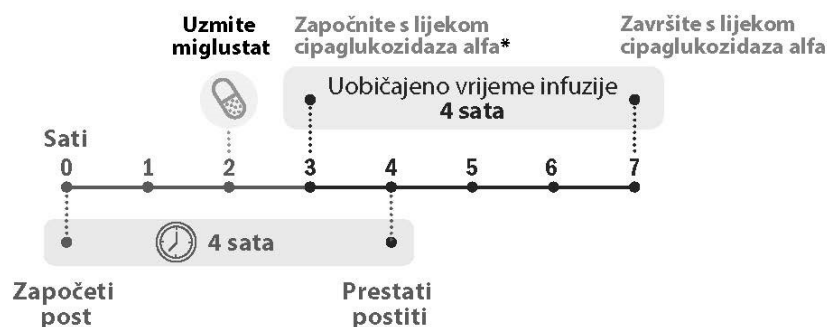
Doziranje

Preporučena doza uzima se peroralno svaki drugi tjedan u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina i temelji se na tjelesnoj težini:

- za bolesnike tjelesne težine ≥ 50 kg, preporučena doza je 260 mg (4 kapsule od 65 mg).
- za bolesnike tjelesne težine ≥ 40 kg do < 50 kg, preporučena doza je 195 mg (3 kapsule od 65 mg).

Miglustat tvrde kapsule od 65 mg treba uzeti otprilike 1 sat, ali ne više od 3 sata prije početka infuzije cipaglukozidaze alfa.

Slika 1. Vremenski slijed doziranja



* Miglustat tvrde kapsule od 65 mg treba uzeti otprilike 1 sat, ali ne više od 3 sata prije početka infuzije ciplaglukozidaze alfa.

Odgovor bolesnika na liječenje potrebno je rutinski procijeniti na temelju opsežne procjene svih kliničkih manifestacija bolesti. U slučaju nedovoljnog odgovora ili nepodnošljivih sigurnosnih rizika, treba razmotriti prekid liječenja miglustat tvrdim kapsulama od 65 mg u kombinaciji s liječenjem ciplaglukozidazom alfa. Treba nastaviti ili prekinuti primjenu oba lijeka

Propuštena doza

Ako se propusti doza miglustata, liječenje treba provesti što je prije moguće. Ako se miglustat ne uzme, nemojte započinjati infuziju ciplaglukozidaze alfa. Infuzija ciplaglukozidaze alfa može započeti 1 sat nakon uzimanja miglustata.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost i djelotvornost miglustata u kombinaciji s ciplaglukozidazom alfa nisu procijenjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre. Prilikom primjene svaki drugi tjedan, ne očekuje se da će povećana izloženost miglustatu u plazmi kao rezultat umjerenog ili teškog oštećenja funkcije bubrega ili jetre značajno utjecati na izloženost ciplaglukozidazi alfa i ne očekuje se da će utjecati na djelotvornost i sigurnost ciplaglukozidaze alfa na klinički značajan način. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Starije osobe

Postoji ograničeno iskustvo u primjeni miglustata u kombinaciji s ciplaglukozidazom alfa u bolesnika starijih od 65 godina. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost miglustata u kombinaciji s ciplaglukozidazom alfa u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Miglustat je namijenjen za peroralnu primjenu.

Miglustat tvrda kapsula ima nabor koji sprječava otvaranje ovojnice kapsule te ju je potrebno progutati cijelu i na prazan želudac.

Bolesnici bi trebali biti natašte 2 sata prije i 2 sata nakon uzimanja miglustat tvrdih kapsula od 65 mg (vidjeti dio 5.2). Tijekom ovog četverosatnog razdoblja posta mogu se konzumirati voda, nemasno (obrano) kravlje mlijeko i čaj ili kava bez vrhnja, šećera ili zaslađivača. Bolesnik može nastaviti normalno jesti i piti 2 sata nakon uzimanja miglustata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Kontraindikacija za liječenje cipaglukozidazom alfa.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave mogu nastupiti nakon primjene miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija vezano uz primjenu miglustata.

Interakcija s hranom

Poznato je da miglustat ima izravan učinak na enzimsku funkciju glavnih disaharidaza crijevnog epitela. Konkretno, miglustat inhibira disaharidaze s alfa-glikozidnim vezama uključujući saharazu, maltazu i izomaltazu. Snaga potencijalnih interakcija može odmah ometati probavnu aktivnost saharoze, maltoze i izomaltoze, što dovodi do maldigestije, osmotskog infliksa vode, povećane fermentacije i proizvodnje nadražujućih metabolita. Bolesnici bi trebali biti natašte 2 sata prije i 2 sata nakon uzimanja miglustata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdane kontracepcijske mjere tijekom liječenja miglustatom u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa i još 4 tjedna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 5.3). Lijek se ne preporučuje ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa u trudnica. Miglustat prolazi kroz placentu. Ispitivanja miglustata na životinjama u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa, kao i samog miglustata, pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se miglustat i cipaglukozidaza alfa u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su lučenje miglustata i izlučivanje cipaglukozidaze alfa u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom cipaglukozidaza alfa u kombinaciji s miglustatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa na plodnost. Nisu primijećeni učinci na koncentraciju, pokretljivost ili morfologiju spermija u 7 zdravih odraslih muškaraca koji su primali miglustat u dozi od 100 mg, preoralno, dvaput na dan tijekom 6 tjedana.

U mužjaka štakora nije primijećen učinak na spermatogenezu nakon primjene miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa ili samog miglustata. Međutim, neklinički podaci iz jednog ispitivanja na štakorima u kojem se upotrebljavao drugi lijek s miglustatom pokazali su da miglustat nepovoljno utječe na parametre spermija (motilitet i morfologiju), čime se smanjuje plodnost (vidjeti dio 5.3).

U ženki štakora primijećeno je povećanje predimplantacijskog gubitka s miglustatom u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa i sa samim miglustatom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek miglustat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivana nuspojava, koja se može pripisati samo miglustatu u dozi od 65 mg, bila je konstipacija (1,3 %).

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava provedena je na temelju podataka ispitanika liječenih miglustatom u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa iz objedinjene analize sigurnosti iz 3 klinička ispitivanja. Ukupna srednja vrijednost trajanja izloženosti bila je 28,0 mjeseci.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava u Tablici 1. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Sažetak nuspojava u bolesnika liječenih miglustatom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (preporučeni pojam)
Poremećaji imunološkog sustava	često	Anafilaktička reakcija ⁷
	manje često	Preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	Glavobolja
	često	Tremor, disgeuzija, parestezija
	manje često	Poremećaj ravnoteže, migrena ⁴
Srčani poremećaji	često	Tahikardija ⁶
Krvožilni poremećaji	često	Hipotenzija
	manje često	Bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	često	Dispneja
	manje često	Astma
Poremećaji probavnog sustava	često	Proljev, mučnina, bol u abdomenu ¹ , flatulencija, distenzija abdomena, povraćanje, konstipacija [†]
	manje često	Nelagoda u abdomenu [†] , spazam jednjaka, bol u ustima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Urtikarija ³ , osip ² , pruritus, hiperhidroza
	manje često	Promjena boje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	Spazam mišića, mialgija, artralgija, slabost mišića
	manje često	Bol u slabinama, mišićni umor, mišićno-koštana ukočenost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	Umor, pireksija, zimica, periferno oticanje
	manje često	Astenija, bol u licu, osjećaj nervoze [†] , ne-srčana bol u prsištu
Pretrage	često	Povišen krvni tlak ⁵
	manje često	Smanjen broj limfocita, smanjen broj trombocita [†]

† Prijavljeno samo s miglustatom

¹ Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena svrstani su pod bol u abdomenu.

² Osip i eritemski osip svrstani su pod osip.

³ Urtikarija, urtikarijski osip i mehanička urtikarija svrstane su pod urtikarije.

⁴ Migrena i migrena s aurom svrstane su pod migrenu.

⁵ Hipertenzija i povišeni krvni tlak svrstani su pod povišen krvni tlak.

⁶ Tahikardija i sinusna tahikardija svrstane su pod tahikardiju.

⁷ Anafilaksija, anafilaktička reakcija i anafilaktoidna reakcija svrstane su pod anafilaktičku reakciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Prilogu V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Leukopenija, granulocitopenija, neutropenija, omaglica i parestezija su primijećene u bolesnika s virusom humane imunodeficijencije (HIV) koji primaju miglustat u dozi od 800 mg/dan ili višoj.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja potrebno je odmah pružiti potpurnu medicinsku skrb. Potrebno je pratiti kompletnu krvnu sliku kako bi se vidjelo je li smanjen broj bijelih stanica.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, razni lijekovi za probavni sustav i metabolizam. ATK oznaka: A16AX06

Mehanizam djelovanja

Miglustat je farmakokinetički stabilizator enzima cipaglukozidaze alfa.

Miglustat se selektivno veže za cipaglukozidazu alfa u krvi tijekom infuzije čime se stabilizira konformacija cipaglukozidaze alfa i smanjuje gubitak aktivnosti enzima dok je u krvotoku. Ovo selektivno vezanje cipaglukozidaze alfa i miglustata je prolazno s pojavom disocijacije u lizosomu. Sam miglustat nema utjecaja na smanjenje glikogena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Opfolda u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti skladištenja glikogena tipa II (Pompeova bolest) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Brzina apsorpcije ($t_{\max}$) miglustata bila je otprilike 2 do 3 sata. Pri kliničkoj dozi od 260 mg, miglustat u plazmi postiže vrijednost $C_{\max}$ od približno 3000 ng/ml i $AUC_{0-\infty}$ od približno 25 000 ng h/ml.

Učinak hrane

Primijećen je značajan učinak hrane te je doveo do smanjenog $C_{\max}$ za 36 % i odgode apsorpcije za približno 2 sata, vidjeti dio 4.2.

Distribucija

Miglustat je u velikoj mjeri nemetaboliziran s < 5% radioaktivno obilježene doze otkrivene u obliku glukuronida.

Miglustat nije supstrat transportnih proteina OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP ili BSEP. Miglustat je slab supstrat P-glikoproteina (P-gp) i supstrat je transportnih proteina OCT1 (izražen u jetri) i OCT2 (izražen u bubrezima). Budući da se miglustat uglavnom izlučuje nemetaboliziran putem bubrega, ne očekuje se da će inhibitori OCT1 dovesti do klinički značajne interakcije. Ne očekuje se da će inhibitori OCT2 imati klinički značajan utjecaj na izlučivanje putem bubrega i izloženost miglustatu na temelju podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ne očekuje se da će inhibitori P-glikoproteina (P-gp) dovesti do klinički značajne interakcije s miglustatom u crijevima s obzirom na preporuke o uzimanju lijeka natašte i brzu apsorpciju miglustata ($t_{\max}$ od 2 sata).

Miglustat nije poznati supstrat ili inhibitor enzima citokroma P450. Stoga su značajne interakcije s lijekovima koji su supstrati enzima citokroma P450 malo vjerojatne.

Na temelju in vitro ispitivanja transportnih proteina, miglustat nije inhibitor transportnih proteina OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP. Ne očekuju se klinički značajne interakcije u crijevima sa supstratima proteina P-gp i BCRP te u jetri na portalnoj veni s transportnim proteinima OCT1, OATP1B1 i OATP1B3, s obzirom na preporuke o uzimanju lijeka natašte i brzu apsorpciju miglustata.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je približno 6 sati za miglustat. Oralni klirens bio je približno 10,5 l/h, a volumen distribucije u terminalnoj fazi bio je približno 90 l.

Linearnost

Miglustat je pokazao kinetiku proporcionalnu dozi.

Posebne populacije

Spol, starije osobe i rasa/etnička pripadnost

Na temelju objedinjene populacijske farmakokinetičke analize, spol, dob (od 18 do 74 godine) i rasa/etnička pripadnosti nisu imali klinički značajan učinak na izloženost miglustatu u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa nije procijenjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

AUC_{0-24hr} miglustata povećao se za 21 %, 32 % odnosno 41 % u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CLcr] od 60 do 89 ml/minuta, procijenjeno prema Cockcroft-Gaultu), umjerenim (CLcr od 30 do 59 ml/minuta) odnosno teškim (CLcr od 15 do 29 ml/minuta) oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Učinak završne faze bubrežne bolesti na farmakokinetiku miglustata nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti i mutagenosti.

Karcinomi u debelom crijevu miševa povremeno su se javljali nakon peroralne terapije miglustatom u dozi od 210, 420 i 840/500 mg/kg/dan u razdoblju od 2 godine. Ove doze odgovaraju dozi 8, 16 i 33/19 puta većoj od doze za ljude od 200 mg triput dnevno. Relevantnost ovih nalaza za ljude koji uzimaju miglustat nije poznata u pogledu značajno nižih ispitivanih doza od 195 do 260 mg svaki drugi tjedan za liječenje Pompeove bolesti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U I. fazi ispitivanja na mužjacima štakora nije primijećen učinak miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa ili samog miglustata na spermatogenezu.

U ispitivanju jednog drugog lijeka s miglustatom na štakorima, miglustat primijenjen peroralno doveo je do atrofije/degeneracije sjemenih kanalića i testisa pri izloženosti dvostruko (2,0) većoj dozi, tj. maksimalno preporučenoj dozi za ljude (MRHD) na temelju površine tijela (mg/m²). Također, smanjena spermatogeneza s promijenjenom morfologijom i pokretljivošću spermija te smanjenom plodnošću uočena je kod štakora pri izloženosti dozama koje su iznosile 0,6 puta maksimalne preporučene doze za ljude na temelju površine tijela. Smanjena spermatogeneza bila je reverzibilna u štakora nakon 6 tjedana od prestanka primjene djelatne tvari.

U I. fazi ispitivanja na štakorima u kojem se ispitivala plodnost i rani embrionalni razvoj, opažen je preimplantacijski gubitak u komponenti plodnosti ženki u ispitivanju u skupini koja je primala samo miglustat kao i u skupini koja je primala kombinaciju te se smatra povezanim s miglustatom. Za kombiniranu terapiju granice prema maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (MRHD) za cipaglukozidazu alfa i miglustat bile su 27-struke odnosno 4-struke na temelju izloženosti lijeku u plazmi (AUC).

U II. fazi ispitivanja na štakorima, u kojem se ispitivao embrio-fetalni razvoj nisu primijećeni nikakvi štetni nalazi koji su izravno pripisani cipaglukozidazi alfa ili miglustatu kod skotnih ženki štakora ili njihovog potomstva.

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na kunićima primijećeni su učinci na skotne ženke, uključujući smanjeno uzimanje hrane i smanjen porast tjelesne mase, kako za primjenu samog miglustata, tako i za kombiniranu skupinu. Kombinacija cipaglukozidaze alfa s miglustatom (ali ne cipaglukozidaza alfa bez miglustata) rezultirala je povećanim kardiovaskularnim malformacijama (zatvoreno deblo plućne arterije, defekt ventrikularnog septuma i dilatirani aortni luk) kod kunića pri izloženosti 16 puta i 3 puta većoj od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi (MRHD) cipaglukozidaze alfa odnosno miglustata na temelju jednokratne doze ili 112 puta odnosno 21 put na temelju kumulativnog doziranja. Međutim, nije moguće isključiti da su uočeni štetni učinci na embrio-fetalni razvoj kod kunića mogli nastati nakon jednokratne izloženosti kombiniranoj terapiji. Nije se mogla utvrditi razina bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) za kombiniranu skupinu jer je ispitana samo jedna doza kombinirane terapije.

U III. fazi ispitivanja na štakorima u kojem se ispitivao prenatalni i postnatalni razvoj nisu primijećeni nikakvi štetni učinci na skotne ženke ili postnatalni razvoj koji bi se izravno pripisali cipaglukozidazi alfa ili miglustatu. Procjena mlijeka kod štakora iz kombinirane skupine pokazala je sekreciju miglustata i izlučivanje cipaglukozidaze alfa u mlijeko štakora. Dva i pol sata nakon primjene doze omjer izloženosti cipaglukozidazi alfa u mlijeku štakora u odnosu na plazmu iznosio je 0,038.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Prethodno geliran škrob (kukuruzni)

Magnezijev stearat (E470b)

Mikrokristalična celuloza, (E460i)

Sukraloza (E955)

Koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule

Želatina

Titanijev dioksid (E171)

Crni željezov oksid (E172)

Jestiva tinta za označavanje

Crni željezov oksid (E172)

Kalijev hidroksid (E525)

Propilenglikol (E1520)

Šelak (E904)

Jaka otopina amonijaka (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od 40 ml od polietilena visoke gustoće (engl. *high density polyethylene*, HDPE) s bijelim polipropilenskim zatvaračem od 33 mm sigurnim za djecu i naljepnicom. Otvor bočice indukcijski je zatvoren zaštitnom folijom.

Bočice s 4 i 24 kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irska
e-mail: info@amicusrx.co.uk

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/23/1737/001
EU/1/23/1737/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Manufacturing Packaging Farmaca
Neptunus 12, Heerenveen, Nizozemska, 8448CN

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Opfolda 65 mg tvrde kapsule
miglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 65 mg miglustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

4 tvrde kapsule

24 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

PAŽNJA: Lijek Opfolda upotrebljavajte samo s lijekom cipaglukozidaza alfa.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/23/1737/001 4 tvrde kapsule
EU/1/23/1737/002 24 tvrde kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

opfolda

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Opfolda 65 mg tvrde kapsule
miglustat

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna tvrda kapsula sadrži 65 mg miglustata.

4 tvrde kapsule

24 tvrde kapsule

6. DRUGO

PAŽNJA: Lijek Opfolda upotrebljavajte samo s lijekom cipaglukozydaza alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Irska

EU/1/23/1737/001 4 tvrde kapsule

EU/1/23/1737/002 24 tvrde kapsule

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Opfolda 65 mg tvrde kapsule miglustat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Opfolda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Opfolda
3. Kako uzimati lijek Opfolda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Opfolda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Opfolda i za što se koristi

Što je Opfolda

Opfolda je lijek koji se primjenjuje u liječenju odraslih s Pompeovom bolesti kasnog nastupa. Ovaj lijek sadrži djelatnu tvar „miglustat“.

Za što se koristi

Opfolda se uvijek koristi s drugim lijekom pod nazivom „cipaglukozidaza alfa“, vrstom enzimске nadomjesne terapije (ERT). Stoga je vrlo važno da pročitate i uputu o lijeku za cipaglukozidazu alfa.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako imate bilo kakvih pitanja o Vašim lijekovima.

Kako Opfolda djeluje

Osobe koje boluju od Pompeove bolesti imaju niske razine enzima kisele alfa glukozidaze (GAA). Ovaj enzim pomaže u kontroli razine glikogena (vrsta ugljikohidrata) u tijelu.

Kod Pompeove bolesti, visoke razine glikogena se nakupljaju u mišićima tijela. To sprječava pravilan rad mišića, poput mišića koji Vam pomažu pri hodanju, mišića ispod pluća koji vam pomažu pri disanju i srčanog mišića.

Opfolda se veže na cipaglukozidazu alfa tijekom liječenja. To čini oblik cipaglukozidaze alfa stabilnijim pa je mišićne stanice koje su zahvaćene Pompeovom bolešću mogu lakše apsorbirati iz krvi. Kad je u stanicama, cipaglukozidaza alfa djeluje kao GAA enzim i tako pomaže u razgradnji glikogena i kontroli njegove razine.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Opfolda

Nemojte uzimati lijek Opfolda

- Ako ste alergični na miglustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste alergični na cipaglukozidazu alfa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Opfolda.

Pazite na ozbiljne nuspojave

Opfolda se koristi zajedno s cipaglukozidazom alfa, vrstom enzimske nadomjesne terapije (ERT), stoga biste trebali pročitati i uputu o lijeku za cipaglukozidazu alfa. Ti lijekovi mogu uzrokovati nuspojave koje morate odmah prijaviti liječniku. To uključuje alergijske reakcije. Znakovi alergijskih reakcija navedeni su u dijelu 4. „Alergijske reakcije“. Te reakcije mogu biti teške i mogu se dogoditi dok primete lijek ili tijekom sljedećih sati nakon primanja lijeka.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako osjetite reakcije povezane s infuzijom ili alergijske reakcije ili mislite da ih možda osjećate. Obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako ste ikada imali takvu reakciju s drugim ERT-om prije nego primite lijek Opfolda.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina. To je zato što učinak lijeka Opfolda zajedno s cipaglukozidazom alfa u toj dobnoj skupini nije poznati.

Drugi lijekovi i Opfolda

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta, kao i biljne lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, nemojte uzeti ovaj lijek i odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Nema zabilježenih iskustva s primjenom lijeka Opfolda u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa tijekom trudnoće. Liječnik će s Vama porazgovarati o rizicima i koristima uzimanja tih lijekova.

- Nemojte uzimati lijek Opfolda ili primati cipaglukozidazu alfa ako ste trudni. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako planirate zatrudnjeti. Mogu postojati rizici za nerođeno dijete.
- Opfolda u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa ne smije se davati dojiljama. Trebat će donijeti odluku hoćete li prekinuti liječenje ili dojenje.

Kontracepcija i plodnost

Bolesnice moraju koristiti pouzdane metode kontracepcije prije primjene i tijekom primjene ovih lijekova te još 4 tjedna nakon prestanka primjene oba lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Opfolda ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Također biste trebali pročitati uputu o lijeku za cipaglukozidazu alfa, jer bi taj lijek mogao imati određeni učinak.

3. Kako uzimati lijek Opfolda

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako biste trebali uzimati Vaš lijek.

Koliko lijeka Opfolda uzeti

- Opfolda (miglustat) kapsule moraju se koristiti s cipaglukozidazom alfa. Vidjeti i uputu o lijeku za cipaglukozidazu alfa.
- Ako težite 50 kg ili više, preporučena doza je 4 kapsule od kojih svaka sadrži 65 mg miglustata.
- Ako težite između 40 i 50 kg, preporučena doza je 3 kapsule.

Koliko često uzimati lijek Opfolda

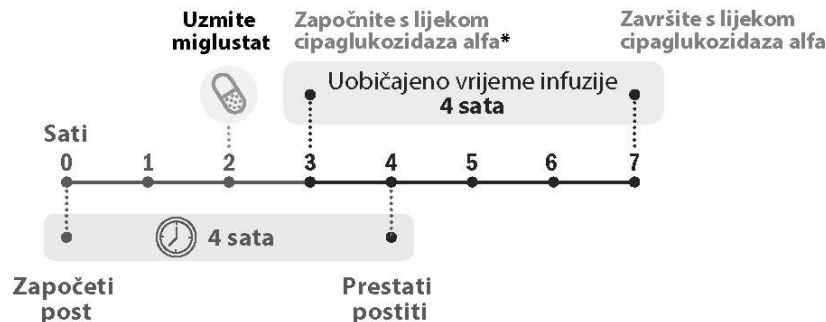
- Uzimat ćete lijek Opfolda i primati cipaglukozidazu alfa jedanput svaka dva tjedna. Oba lijeka se koriste istoga dana.
- Oba lijeka uzimajte točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik, vidjeti sliku 1. To je zato da bi Vaše liječenje djelovalo što je najbolje moguće.

Opfolda s hranom

Lijek Opfolda morate uzimati kroz usta na prazan želudac.

- Trebate biti natašte 2 sata prije uzimanja ovog lijeka i 2 sata nakon njegova uzimanja.
- Tijekom ovog četverosatnog razdoblja posta možete konzumirati vodu, nemasno (obrano) kravlje mlijeko, čaj ili kavu. Nemojte koristiti šlag, punomasno/poluobrano kravlje mlijeko, zamjene za mlijeko, šećer ili zaslađivače. Uz čaj ili kavu možete popiti nemasno (obrano) kravlje mlijeko.
- Dva sata nakon uzimanja lijeka Opfolda možete nastaviti s uobičajenim jelom i pićem.

Slika 1. Vremenski slijed doziranja



* Miglustat 65 mg tvrde kapsule treba uzeti otprilike 1 sat, ali ne više od 3 sata prije početka infuzije cipaglukozidaze alfa.

Prelazak s druge enzimske nadomjesne terapije (ERT)

Ako ste se trenutno liječite drugim ERT-om:

- Liječnik će vam reći kada trebate prekinuti liječenje drugim ERT-om prije nego što počnete uzimati lijek Opfolda.
- Obavijestite svog liječnika kada završite sa svojom posljednjom dozom.

Ako uzmete više lijeka Opfolda nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ili otiđite u bolnicu ako ste slučajno uzeli više kapsula nego Vam je propisano. Možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4). Vaš liječnik će Vam pružiti odgovarajuću skrb.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Opfolda

Ako propustite dozu lijeka Opfolda, posavjetujte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom. Odmah kontaktirajte svog liječnika ili medicinsku sestru kako biste što je prije moguće zakazali novi termin za primjenu miglustata u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa.

Ako prestanete uzimati lijek Opfolda

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite prekinuti liječenje lijekom Opfolda. Simptomi Vaše bolesti mogu se pogoršati ako prekinete liječenje.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Opfolds se primjenjuje s cipaglukoizidazom alfa, a oba lijeka mogu imati nuspojave.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije mogu uključivati simptome kao što su osip na bilo kojem dijelu tijela, natečene oči, dugotrajno otežano disanje, kašalj, oticanje usana, jezika ili grla, svrbež kože i koprivnjača.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako osjetite ili mislite da biste mogli imati alergijske reakcije. Obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru ako ste ikada imali takvu reakciju.

Vrlo često (može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- Glavobolja

Često (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- Ozbiljna, po život opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- Nevoljno drhtanje
- Poremećaj okusa
- Osjećaj utrnulosti, trnaca i bockanja (parestezija)
- Ubrzani srčani otkucaji
- Nizak krvni tlak
- Nedostatak zraka
- Proljev
- Mučnina
- Bol u trbuhu
- Puštanje vjetrova
- Nadutost
- Povraćanje
- Zatvor
- Koprivnjača
- Osip
- Svrbež kože
- Prekomjerno znojenje
- Bolno stezanje mišića
- Bol u mišićima
- Slabost u mišićima
- Bol u zglobovima
- Umor
- Vrućica
- Zimica
- Oticanje šaka, stopala, gležnjeva, nogu
- Povišenje krvnog tlaka

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Alergijska reakcija
- Nemogućnost držanja ili održavanja ravnoteže
- Migrena
- Neuobičajeno bljedilo kože

- Astma
- Nelagoda u trbuhu
- Bolno stezanje i abnormalno stezanje u jednjaku
- Bol u ustima
- Promjena boje kože
- Bol u području između kuka i rebra
- Mišićni umor
- Ukočenost mišića
- Slabost
- Bol u obrazu, desnim, usnama, bradi
- Osjećaj nervoze
- Bol u prsnom košu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Opfolda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži lijek Opfolda

- Djelatna tvar je miglustat. Jedna tvrda kapsula sadrži 65 mg miglustata.
- Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule

Prethodno geliran škrob (kukuruzni)
 Magnezijev stearat (E470b)
 Mikrokristalična celuloza (E460i)
 Sukraloza (E955)
 Koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule

Želatina
 Titanijev dioksid (E171)
 Crni željezov oksid (E172)

Jestiva tinta za označavanje

Crni željezov oksid (E172)
 Kalijev hidroksid (E525)
 Propilenglikol (E1520)

Jaka otopina amonijaka (E527)
Šelak (E904)

Kako Opfolda izgleda i sadržaj pakiranja

Bočice s 4 i 24 kapsule.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Tvrde kapsule veličine 2 sa sivom neprozirnom kapicom i bijelim neprozirnim tijelom na kojem je oznaka „AT2221“ u crnoj boji. Tvrda kapsula sadrži bijeli do gotovo bijeli prah.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irska
Tel: + 353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
e-mail: info@amicusrx.co.uk

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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
Tel: (+49) 0800 000 2038
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

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

Eesti

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+372) 800 0111 911

Norge

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf: (+47) 800 13837

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-mail: 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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.