

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opfolda 65 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 65 mg miglustat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård

Størrelse 2 hård kapsel (6,35 x 18,0 mm) med en grå, uigennemsigtig kapsel og hvid, uigennemsigtig bund med "AT2221" trykt i sort på bunden, der indeholder hvidt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Opfolda (miglustat) er en enzymstabilisator for cipaglucoxidase alfa langvarig enzymsubstitutionsterapi hos voksne med sent debuterende Pompes sygdom (syre- α -glucosidase [GAA]-mangel).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med Pompes sygdom eller andre arvelige metaboliske eller neuromuskulære sygdomme.

Miglustat 65 mg hårde kapsler skal anvendes i kombination med cipaglucoxidase alfa. Se produktresuméet for cipaglucoxidase alfa, før der tages miglustat.

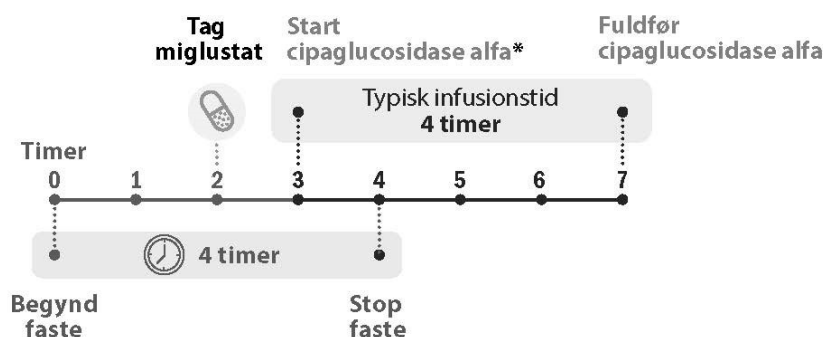
Dosering

Den anbefalede dosis skal tages oralt hver anden uge for voksne i alderen 18 år og derover og er baseret på legemsvægt:

- For patienter, der vejer ≥ 50 kg, er den anbefalede dosis 260 mg (4 kapsler med 65 mg).
- For patienter, der vejer ≥ 40 kg til < 50 kg, er den anbefalede dosis 195 mg (3 kapsler med 65 mg).

Miglustat 65 mg hårde kapsler skal tages ca 1 time men ikke mere end 3 timer før start af cipaglucoxidase alfa-infusionen.

Figur 1. Tidslinje for dosering



* Miglustat 65 mg hårde kapsler bør tages ca 1 time, men ikke mere end 3 timer, før start af cipaglucoxidase alfa-infusionen.

Patientrespons på behandling bør rutinemæssigt evalueres baseret på en omfattende evaluering af alle kliniske manifestationer af sygdommen. I tilfælde af utilstrækkeligt respons eller uacceptable sikkerhedsrisici skal det overvejes at seponere de hårde kapsler med miglustat 65 mg i kombination med behandling med cipaglucoxidase alfa. Begge lægemidler skal enten fortsættes eller seponeres.

Glemt dosis

Hvis dosen af miglustat springes over, skal behandlingen finde sted hurtigst muligt. Hvis den ikke tages, må infusionen af cipaglucoxidase alfa ikke startes. Cipaglucoxidase alfa-infusion kan starte 1 time efter indtagelse af miglustat.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af miglustat i kombination med behandling med cipaglucoxidase alfa er ikke blevet evalueret hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion. Ved administration hver anden uge forventes øget eksponering af miglustat i blodet som følge af moderat eller alvorlig nedsat nyre- eller leverfunktion ikke at påvirke eksponeringen for cipaglucoxidase alfa væsentligt og forventes ikke at påvirke virkningen og sikkerheden af cipaglucoxidase alfa på en klinisk meningsfuld måde. Dosisjustering er påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion eller leverfunktion.

Ældre

Der er begrænset erfaring med brugen af miglustat i kombination med behandling med cipaglucoxidase alfa hos patienter over 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Miglustats sikkerhed og virkning i kombination med behandling med cipaglucoxidase alfa hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Miglustat er til oral anvendelse.

Miglustat hård kapsel er klemmt sammen for at forhindre åbning af kapselskallerne og skal sluges hel og tages på tom mave.

Patienterne skal faste 2 timer før og 2 timer efter indtagelse af miglustat 65 mg hårde kapsler (se pkt. 5.2). I løbet af denne fasteperiode på 4 timer er det tilladt at drikke vand, skummetmælk og te eller kaffe uden fløde, sukker eller sødemidler. Patienten kan genoptage normal indtagelse af mad og drikke 2 timer efter indtagelse af miglustat.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Kontraindikation mod cipaglucosidase alfa.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der kan forekomme bivirkninger ved brug af miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier i forbindelse med brugen af miglustat.

Fødevarerinteraktion

Miglustat vides at have en direkte effekt på den enzymatiske funktion af vigtige disaccharidaser i tarmepitelet. Specifikt hæmmer miglustat disaccharidaser med alfaglycosid-forbindelser, herunder sucrase, maltase og isomaltase. Styrken af potentielle interaktioner kan umiddelbart forstyrre fordøjelsesaktiviteten af sucrose, maltose og isomaltose og føre til dårlig fordøjelse, tilstrømning af vand på grund af osmose, øget fermentering og produktion af irriterende metabolitter. Patienter skal faste 2 timer før og 2 timer efter indtagelse af miglustat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention for kvinder

Pålidelige præventionsmetoder skal anvendes af kvinder i den fertile alder under behandling med miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa og i 4 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 5.3). Lægemidlet anbefales ikke til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker kontrception.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa til gravide kvinder. Miglustat krydser placenta. Dyreforsøg med miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa samt med miglustat alene har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Miglustat i kombination med behandling med cipaglucosidase alfa bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om miglustat og cipaglucosidase alfa udskilles i human mælk (se pkt. 5.3). De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at miglustat sekreteres og cipaglucosidase alfa udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om virkningerne af miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa-behandling på fertilitet.

Der sås ingen indvirkning på sædkoncentration, motilitet eller morfologi hos 7 raske voksne mænd, som fik miglustat 100 mg oralt to gange dagligt i 6 uger.

Hos hanrotter blev der ikke observeret nogen effekt på spermatogenesisen efter administration af miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa eller miglustat alene. Prækliniske data fra et studie med rotter har imidlertid vist, at miglustat påvirker sædparametrene negativt (motilitet og morfologi), hvorved fertilitet reduceres (se pkt. 5.3).

Hos hunrotter blev der observeret en stigning i præimplantationstab med miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa og med miglustat alene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Miglustat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning, som kun kunne tilskrives miglustat 65 mg, var forstoppelse (1,3 %).

Tabel over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger er baseret på forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling fra den samlede sikkerhedsanalyse af de 3 kliniske forsøg. Den samlede gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 28,0 måneder.

Bivirkninger er anført i efter systemorganklasse i henhold til MedDRA i tabel 1.

Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Sammenfatning af bivirkninger blandt patienter behandlet med miglustat

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (foretrukket term)
Immunsystemet	Almindelig	Anafylaktisk reaktion ⁷
	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Tremor, dysgeusi, paræstesi
	Ikke almindelig	Balanceforstyrrelse, migræne ⁴
Hjerte	Almindelig	Takykardi ⁶
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension
	Ikke almindelig	Blegthed
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
	Ikke almindelig	Astma
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, kvalme, mavesmerter ¹ , flatulens, udspilet mave, opkastning, forstoppelse [†]
	Ikke almindelig	Utilpashed i maven [†] , spiserørskramper, orale smerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Urticaria ³ , udslæt ² , kløe, hyperhidrose
	Ikke almindelig	Misfarvet hud
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer, myalgi, ledsmerter, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Lændesmerter, muskeltræthed, muskuloskeletal stivhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed, pyreksi, kulderystelser, perifer hævelse
	Ikke almindelig	Asteni, ansigtssmerter, nervøsitet [†] , ikke-kardielle brystmerter
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodtryk ⁵
	Ikke almindelig	Fald i lymfocytal, fald i trombocytal [†]

[†] Kun rapporteret med miglustat

¹ Mavesmerter, øvre mavesmerter og nedre mavesmerter er grupperet under mavesmerter.

² Udslæt og erytematøst udslæt er grupperet under udslæt.

³ Urticaria, urticaria med udslæt og mekanisk urticaria er grupperet under urticaria.

⁴ Migræne og migræne med aura er grupperet under migræne.

⁵ Hypertension og forhøjet blodtryk er grupperet under forhøjet blodtryk.

⁶ Takykardi og sinustakykardi er grupperet under takykardi.

⁷ Anafylaksi, anafylaktisk reaktion og anafylaktoid reaktion er grupperet under anafylaktisk reaktion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Leukopeni, granulocytopeni, neutropeni, svimmelhed og paræstesi er blevet observeret hos patienter med human immundefekt virus (hiv), der fik miglustat i en dosis på 800 mg/dag eller højere.

Behandling

I tilfælde af en overdosis skal der straks ydes understøttende lægebehandling. Det samlede blodbillede skal overvåges for reduktion i hvide blodlegemer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskanal- og stofskifteprodukter, forskellige fordøjelseskanal- og stofskifteprodukter. ATC-kode: A16AX06

Virkningsmekanisme

Miglustat er en farmakokinetisk enzymstabilisator af cipaglucoxidase alfa.

Miglustat binder selektivt med cipaglucoxidase alfa i blodet under infusionen og stabiliserer derved strukturen af cipaglucoxidase alfa og minimerer tabet af enzymaktivitet, mens det er i kredsløbet. Denne selektive binding mellem cipaglucoxidase alfa og miglustat er forbigående, og adskillelse finder sted i lysosomet. Miglustat alene har ingen indvirkning på reduktionen af glykogen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Opfolda i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af glykogenaflejrings sygdom type II (Pompes sygdom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorptions hastigheden ($t_{\max}$) for miglustat var ca. 2 til 3 timer. Ved den kliniske dosis på 260 mg, nåede plasma miglustat et $C_{\max}$ på ca. 3000 ng/ml og et $AUC_{0-\infty}$ på ca. 25.000 ng t/ml.

Virkningen af mad

Der blev observeret en signifikant effekt af fødeindtagelse, som resulterede i et fald i $C_{\max}$ på 36 % og forsinket absorption på ca. 2 timer (se pkt. 4.2).

Metabolisme

Miglustat er stort set umetaboliseret med < 5 % af en radioaktivt mærket dosis genfundet som glucuronider.

Miglustat er ikke et substrat for OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP eller BSEP. Miglustat er et svagt substrat for P-glykoprotein (P-gp) og et substrat for optagelsestransportørerne OCT1 (udtrykt i leveren) og OCT2 (udtrykt i nyrerne). Da miglustat stort set udskilles uomdannet i nyrerne, forventes OCT1-hæmmere ikke at resultere i en klinisk meningsfuld interaktion. OCT2-hæmmere forventes ikke at have en klinisk meningsfuld indvirkning på den renale udskillelse og eksponering af miglustat baseret på data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion. P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere forventes ikke at resultere i en klinisk meningsfuld interaktion med miglustat i tarmen baseret på faste anbefalinger og den hurtige absorption af miglustat ($t_{\max}$ på 2 timer).

Miglustat er ikke et kendt substrat eller hæmmer af cytokrom P450-enzym; derfor er signifikante interaktioner usandsynlige med lægemidler, der er substrater af cytokrom P450-enzym.

Baseret på in-vitro-transportørstudier er miglustat ikke en hæmmer af OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP-transportører. På baggrund af faste anbefalinger og den hurtige absorption af miglustat forventes der ikke klinisk betydningsfulde interaktioner i tarmen med P-gp- og BCRP-substrater og i leveren i portvenen med OCT1, OATP1B1 og OATP1B3.

Elimination

Den terminale halveringstid var ca. 6 timer for miglustat. Oral clearance var ca. 10,5 l/t, og distributionsvolumen i den afsluttende fase var ca. 90 l.

Linearitet

Miglustat udviste dosisproportional kinetik.

Særlige populationer

Køn, ældre patienter og race/etnicitet

Baseret på en samlet farmakokinetisk populationsanalyse havde køn, alder (18 til 74 år) og race/etnicitet ingen klinisk meningsfuld effekt på eksponeringen for miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af miglustat i kombination med behandling med cipaglucosidase alfa er ikke blevet evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

AUC_{0-24 t} miglustat steg med henholdsvis 21 %, 32 % og 41 % hos patienter med mild (kreatinin-clearance [CLcr] 60 til 89 ml/minut, estimeret ved Cockcroft-Gault), moderat (CLcr 30 til 59 ml/minut) og svær (CLcr 15 til 29 ml/minut) nedsat nyrefunktion, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Virkningen af nyresygdom i slutstadiet på farmakokinetikken af miglustat er ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser, genotoksicitet og mutagenicitet.

Karcinomer i tyktarmen hos mus forekom lejlighedsvis efter oral behandling med miglustat ved 210, 420 og 840/500 mg/kg/dag i en periode på 2 år. Disse doser svarer til 8, 16 og 33/19 gange en human dosis på 200 mg tre gange dagligt. Relevansen af disse fund for mennesker, der tager miglustat, kendes ikke ved de væsentligt lavere undersøgte doser på 195 til 260 mg hver anden uge for Pompes sygdom.

Reproduktions- og udviklingstoksikologi

I et segment I-studie med hanrotter var der ingen virkning af miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa-behandling eller miglustat alene på spermatogenesisen.

I et andet miglustat-produktstudie med rotter resulterede miglustat indgivet oralt i atrofi/degeneration i sædkanaler og testikler ved en eksponeringsmultipel på 2,0 ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på kropsoverfladeareal (mg/m²). Nedsat spermatogenese med ændret sædcellemorfologi og -motilitet og nedsat fertilitet blev også observeret hos rotter ved doser med eksponeringer ved eksponeringsmultiple på 0,6 baseret på sammenligninger af legemsoverflader. Reduceret spermatogenese var reversibel hos rotter efter 6 ugers seponering af det aktive stof.

I et segment I-fertilitetsstudie og et studie med tidlig embryonal udvikling hos rotter blev der observeret tab før implantation i fertilitetsstudiekomponenten hos hunner i både miglustat alene og kombinationsgrupperne) og blev anset for at være relateret til miglustat. For kombinationsbehandlingen var margenerne ved MRHD for cipaglucosidase alfa og miglustat henholdsvis 27 gange og 4 gange, baseret på plasma AUC-eksponering.

I et segment II-studie med embryoføtal udvikling blev der ikke observeret negative resultater, der direkte kunne tilskrives cipagluco­sidase alfa eller miglustat, hos drægtige rotter eller deres afkom.

I et studie med embryoføtal udvikling hos kaniner var maternelle virkninger, herunder nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, tydelige for både miglustat alene og kombinationsgruppen. Kombinationen af cipagluco­sidase alfa med miglustat (men ikke cipagluco­sidase alfa uden miglustat) resulterede i øgede kardiovaskulære misdannelser (atretisk pulmonal truncus, ventrikelseptumdefekt og udvidet aortabue) hos kaniner ved 16 gange og 3 gange eksponeringen ved MRHD for henholdsvis cipagluco­sidase alfa og miglustat, baseret på en enkelt dosis, eller henholdsvis 112 gange og 21 gange, baseret på kumulativ dosering. Det er dog ikke muligt at udelukke, at de embryoføtale bivirkninger, der blev observeret hos kaninerne, kunne være opstået efter en enkelt eksponering for kombinationen. Der kunne ikke fastsættes et NOAEL-niveau (niveau uden observerede skadelige virkninger) for kombinationsgruppen, da der kun blev testet én kombinationsdosis.

I et segment III pre- og postnatal udviklingsstudie i rotter blev der ikke observeret nogen negative maternelle eller postnatale udviklingseffekter, der direkte kunne tilskrives cipagluco­sidase alfa eller miglustat. Evaluering af mælk hos rotter fra kombinationsbehandlingsgruppen viste udskillelse af miglustat og udskillelse af cipagluco­sidase alfa i rottemælk. 2,5 timer efter dosis var forholdet mellem cipagluco­sidase alfa-eksponering i rottemælk og plasma 0,038.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Kapselindhold

Prægelatineret stivelse (majs)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E-460i)

Sucralose (E955)

Kolloid siliciumdioxid

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

Spiseligt blæk

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

Propylenglykol (E1520)

Shellac (E904)

Stærk ammoniakopløsning (E527)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

40 ml beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med en 33 mm hvid, børnesikret polypropylenhætte med etikette. Beholderåbningen er forseglet med et induktionsforseglet folielag.

Flasker med 4 og 24 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1737/001

EU/1/23/1737/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opfolda 65 mg hårde kapsler
miglustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 65 mg miglustat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

4 hårde kapsler
24 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

BEMÆRK: Brug kun Opfolda med cipaglucosidase alfa.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1737/001 4 hårde kapsler
EU/1/23/1737/002 24 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

opfolda

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BEHOLDERETIKETTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opfolda 65 mg hårde kapsler
miglustat

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Hver hård kapsel indeholder 65 mg miglustat.

4 hårde kapsler
24 hårde kapsler

6. ANDET

BEMÆRK: Brug kun Opfolda med cipaglucosidase alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Irland

EU/1/23/1737/001 4 hårde kapsler
EU/1/23/1737/002 24 hårde kapsler

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Opfolda 65 mg hårde kapsler miglustat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Opfolda
3. Sådan skal du tage Opfolda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Opfolda

Opfolda er et lægemiddel, der anvendes til behandling af sent debuterende Pompes sygdom hos voksne. Dette lægemiddel indeholder det aktive stof "miglustat".

Hvad anvendes det til

Opfolda anvendes altid sammen med et andet lægemiddel kaldet "cipaglucosidase alfa", en type enzymsubstitutionsbehandling (ERT). Det er derfor meget vigtigt, at du også læser indlægssedlen for cipaglucosidase alfa.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din medicin.

Sådan virker Opfolda

Personer med Pompes sygdom har lave niveauer af enzymet sur alfa-glucosidase (GAA). Dette enzym hjælper med at kontrollere niveauet af glykogen (en type kulhydrater) i kroppen.

Ved Pompes sygdom ophobes høje niveauer af glykogen i kroppens muskler. Det forhindrer musklerne, såsom de muskler, der hjælper dig med at gå, musklerne under lungerne, der hjælper dig med at trække vejret, og hjertemusklen i at fungere korrekt.

Opfolda binder sig til cipaglucosidase alfa under behandlingen. Det gør formen af cipaglucosidase alfa mere stabil, så den lettere kan absorberes fra blodet af de muskelceller, der er påvirket af Pompes sygdom. Når cipaglucosidase alfa er i cellerne, virker det som GAA og hjælper med at nedbryde glykogen og kontrollere niveauet af glykogen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Opfolda

Tag ikke Opfolda

- hvis du er allergiske over for miglustat eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergiske over for cipaglucosidase alfa.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Opfolda.

Hold øje med alvorlige bivirkninger

Opfolda bruges sammen med cipaglucosidase alfa, en type enzymsubstitutionsbehandling (ERT), så du bør også læse indlægssedlen til cipaglucosidase alfa. Disse lægemidler kan give bivirkninger, som du straks skal fortælle din læge om. Dette omfatter allergiske reaktioner. Tegn på allergiske reaktioner er anført i pkt. 4 "Allergiske reaktioner". Disse kan være alvorlige og kan forekomme, når du får medicinen eller i timerne derefter.

Fortæl det straks til en læge eller sygeplejerske, hvis du oplever infusionsrelaterede eller allergiske reaktioner eller tror, at du oplever dem. Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du nogensinde har haft en sådan reaktion med en anden ERT, før du får Opfolda.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til patienter under 18 år. Det skyldes, at virkningerne af Opfolda i forbindelse med cipaglucosidase alfa i denne aldersgruppe ikke kendes.

Brug af anden medicin sammen med Opfolda

Fortæl lægen eller sygeplejerske det, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturlægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er ingen erfaring med anvendelse af Opfolda i kombination med cipaglucosidase alfa under graviditet. Din læge vil tale med dig om risici og fordele ved at tage disse lægemidler.

- Du må ikke tage Opfolda og/eller tage cipaglucosidase alfa, hvis du er gravid. Sørg for straks at fortælle din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Der kan være risici for det ufødte barn.
- Opfolda i kombination med cipaglucosidase alfa bør ikke gives til kvinder, som ammer. Det skal beslutes, om amning eller behandling skal ophøre.

Prævention og frugtbarhed

Kvindelige patienter i den fødedygtige alder skal bruge pålidelige præventionsmidler, mens de tager disse lægemidler, og i 4 uger efter, at de er holdt op med at tage begge lægemidler.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Opfolda påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør også læse indlægssedlen til cipaglucosidase alfa, da dette lægemiddel kan have en indvirkning.

3. Sådan skal du tage Opfolda

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Opfolda skal du tage

- Opfolda (miglustat) kapsler skal bruges sammen med cipaglucosidase alfa. Se også indlægssedlen til cipaglucosidase alfa.
- Hvis du vejer 50 kg eller mere, er den anbefalede dosis 4 kapsler, der hver indeholder 65 mg miglustat.
- Hvis du vejer mellem 40 kg og 50 kg, er den anbefalede dosis 3 kapsler.

Hvor ofte skal du tage Opfolda

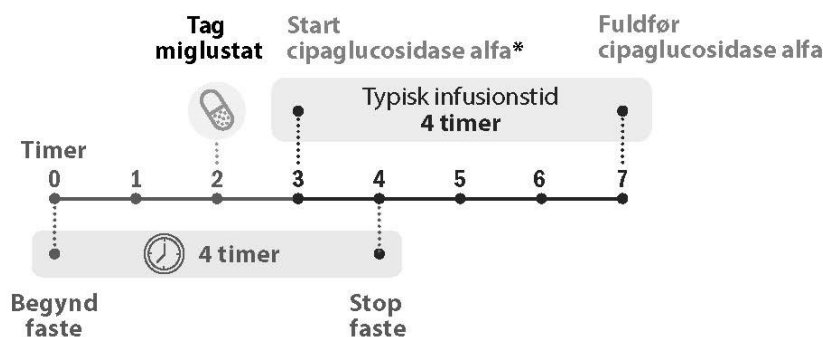
- Du vil få Opfolda og cipaglucosidase alfa én gang hver anden uge. Begge anvendes samme dag.
- Tag begge lægemidler nøjagtigt efter lægens anvisning, se figur 1. Det er for at sikre, at din behandling virker så godt som muligt.

Brug af Opfolda sammen med mad

Du skal tage Opfolda gennem munden på tom mave.

- Du skal faste i 2 timer før og 2 timer efter, at du har taget dette lægemiddel.
- I løbet af denne fasteperiode på 4 timer må du gerne drikke vand, skummetmælk, og te eller kaffe. Brug ikke fløde, sødmælk, letmælk, vegetabilsk mælk, sukker eller sødestoffer. Du kan komme skummetmælk i din te eller kaffe.
- To timer efter du har taget Opfolda, kan du genoptage normal indtagelse af mad og drikke.

Figur 1. Tidslinje for dosering



* Miglustat 65 mg hårde kapsler bør tages ca. 1 time, men ikke mere end 3 timer, før start af cipaglucosidase alfa-infusionen.

Skift fra en anden enzymsubstitutionsbehandling (ERT)

Hvis du i øjeblikket behandles med en anden ERT:

- Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal stoppe den anden ERT, inden du starter Opfolda.
- Fortæl din læge, når du har afsluttet din sidste dosis.

Hvis du har taget for meget Opfolda

Fortæl det straks til lægen eller tag på hospitalet, hvis du ved et uheld kommer til at tage flere kapsler, end du fik ordineret. Du kan have øget risiko for at få bivirkninger af dette lægemiddel (se punkt 4). Din læge vil yde passende støttebehandling.

Hvis du har glemt at tage Opfolda

Hvis du glemmer en dosis af Opfolda, skal du tale med din læge eller sygeplejerske. Kontakt straks lægen eller sygeplejersken for at aftale et nyt tidspunkt for miglustat i kombination med cipaglucosidase alfa så hurtigt som muligt.

Hvis du holder op med at tage Opfolda

Tal med din læge, hvis du ønsker at stoppe behandlingen med Opfolda. Symptomerne på din sygdom kan forværres, hvis du stopper behandlingen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Opfolda anvendes sammen med cipaglucosidase alfa, og der kan forekomme bivirkninger med begge disse lægemidler.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner kan omfatte symptomer såsom udslæt hvor som helst på kroppen, hævede øjne, længerevarende vejrtrækningsbesvær, hoste, hævelse af læber, tunge eller hals, kløende hud og nældefeber.

Fortæl det straks til en læge eller sygeplejerske, hvis du oplever eller tror, at du oplever allergiske reaktioner. Informer din læge eller sygeplejerske, hvis du nogensinde har haft en sådan reaktion.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Alvorlige livstruende allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- Tremor
- Smagsforstyrrelser
- Følelsesløshed, prikken, stikken, prikken og stikken (paræstesi)
- Hjertebanken
- Lavt blodtryk
- Kortåndethed
- Diarré
- Utilpashed (kvalme)
- Mavesmerter
- Øget dannelse og afgang af tarmluft
- Oppustethed
- Opkastning
- Forstoppelse
- Nældefeber
- Udslæt
- Hudkløe
- Øget svedtendens
- Smertefulde muskelsammentrækninger
- Muskelsmerter
- Muskelsvækkelse
- Ledsmerter
- Træthed
- Feber
- Kulderystelser
- Hævelser på hænder, fødder, ankler, ben
- Forhøjet blodtryk

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Allergisk reaktion
- Balanceforstyrrelser
- Migræne
- Usædvanlig hudbleghed
- Astma

- Urolig mave
- Smertefulde sammentrækninger i spiserøret
- Smerter i munden
- Hudmisfarvninger
- Smerter i området mellem hofte og ribben
- Muskeltræthed
- Muskelstivhed
- Svækkelse
- Smerter i kinder, tandkød, læber, hage
- Nervøsitet
- Smerter i brystet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Opfolda indeholder:

- Aktivt stof: miglustat. Hver hård kapsel indeholder 65 mg miglustat.
- Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold

Prægelatineret stivelse (majs)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E-460i)

Sucralose (E955)

Kolloid siliciumdioxid

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

Spiseligt blæk

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

Propylenglykol (E1520)

Stærk ammoniakopløsning (E527)

Shellac (E904)

Udseende og pakningsstørrelser

Flasker med 4 og 24 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Størrelse 2 hård kapsel med en grå, uigennemsigtig kapsel og hvid, uigennemsigtig bund med "AT2221" trykt i sort på bunden, der indeholder hvidt til off-white pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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
e-post: MedInfo@amicusrx.com

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-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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret den

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.