

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opfolda 65 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 65 mg de miglustat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule de taille 2 (6,35 mm x 18,0 mm) composée d'une coiffe opaque grise et d'un corps opaque blanc, portant l'inscription « AT2221 » à l'encre noire sur le corps, contenant une poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opfolda (miglustat) est un stabilisateur enzymatique de la cipaglucohydrolase alfa, traitement enzymatique substitutif à long terme des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques ou neuromusculaires héréditaires.

Le miglustat 65 mg, gélules doit être utilisé en association avec la cipaglucohydrolase alfa. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la cipaglucohydrolase alfa doit être consulté avant de prendre le miglustat.

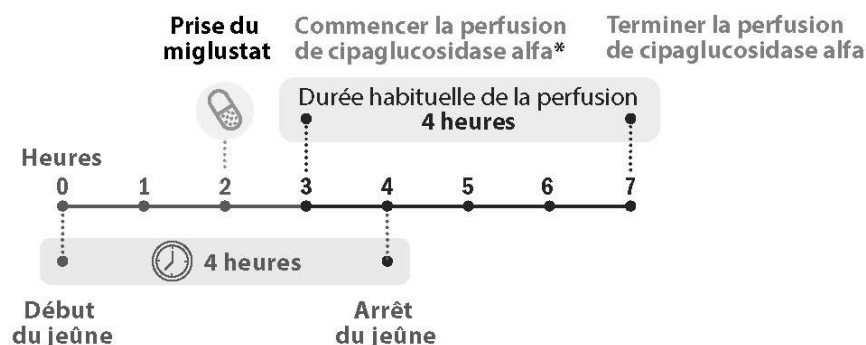
Posologie

La dose recommandée doit être prise par voie orale une fois toutes les deux semaines chez les adultes âgés de 18 ans et plus. La dose est calculée en fonction du poids corporel :

- Pour les patients pesant ≥ 50 kg, la dose recommandée est de 260 mg (4 gélules de 65 mg).
- Pour les patients pesant ≥ 40 à < 50 kg, la dose recommandée est de 195 mg (3 gélules de 65 mg).

Miglustat 65 mg, gélules doit être pris environ 1 heure avant le début de la perfusion de cipaglucohydrolase alfa mais pas plus de 3 heures avant.

Figure 1. Calendrier de dosage



* Miglustat 65 mg, gélules doit être pris environ 1 heure avant mais pas plus de 3 heures avant le début de la perfusion de cipaglucoaldase alfa.

La réponse des patients au traitement doit être évaluée systématiquement sur la base d'une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie. En cas de réponse insuffisante ou d'effets secondaires intolérables, l'arrêt du miglustat 65 mg gélules en association avec le traitement par cipaglucoaldase alfa doit être envisagé. La prise des deux médicaments doit être soit poursuivie, soit interrompue.

Dose manquée

Si la dose de miglustat est oubliée, le traitement doit être pris dès que possible. Si la dose n'est pas prise, ne commencez pas la perfusion de cipaglucoaldase alfa. La perfusion de cipaglucoaldase alfa peut commencer 1 heure après la prise de miglustat.

Populations particulières

Insuffisances rénale et hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du miglustat en association avec la cipaglucoaldase alfa n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Lors de l'administration toutes les deux semaines, l'augmentation de l'exposition plasmatique au miglustat résultant d'une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère ne devrait pas avoir d'impact appréciable sur les expositions à la cipaglucoaldase alfa et ne devrait pas affecter l'efficacité et la sécurité d'emploi de la cipaglucoaldase alfa de manière cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Personnes âgées

L'expérience relative à l'utilisation du miglustat en association avec un traitement par cipaglucoaldase alfa chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucun ajustement posologique n'est exigé chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du miglustat en association avec un traitement par la cipaglucoaldase alfa n'ont pas encore été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Miglustat est destiné à une voie orale.

Miglustat, gélules comporte un sertissage empêchant l'ouverture de l'enveloppe de la gélule et doit être avalé en entier et pris à jeun.

Les patients doivent jeûner 2 heures avant et 2 heures après la prise de miglustat 65 mg, gélules (voir rubrique 5.2). Pendant cette période de jeûne de 4 heures, le patient peut consommer de l'eau, du lait de vache sans matières grasses (écrémé), du thé ou du café sans crème, sans sucre ni édulcorant. Le patient peut recommencer à manger et à boire normalement 2 heures après la prise de miglustat.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Contre-indication à la cipaglucohydrolase alfa.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables au médicament peuvent survenir lors de l'utilisation de miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée en lien avec l'utilisation du miglustat.

Interactions alimentaires

Le miglustat est connu pour avoir un effet direct sur la fonction enzymatique des principales disaccharidases de l'épithélium intestinal. Plus précisément, le miglustat inhibe les disaccharidases avec des liaisons alfa-glycosidiques, incluant la sucrase, la maltase et l'isomaltase. L'impact des interactions potentielles pourrait être l'interférence immédiate avec l'activité digestive du saccharose, du maltose et de l'isomaltose, entraînant une mauvaise digestion, un afflux osmotique d'eau, une fermentation accrue et la production de métabolites irritants. Les patients doivent jeûner 2 heures avant et 2 heures après la prise de miglustat.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes

Des mesures de contraception efficaces doivent être utilisées par les femmes en âge de procréer pendant le traitement par miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3). Ce médicament n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception efficace.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa chez la femme enceinte. Le miglustat traverse le placenta. Les études effectuées chez l'animal avec le miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa ainsi qu'avec le miglustat seul ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le miglustat et la cipaglucohydrolase alfa sont excrétés dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence la sécrétion du miglustat et l'excrétion de la cipaglucohydrolase alfa dans le lait. Un risque pour

les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par le miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets du traitement par le miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa sur la fertilité.

Aucun effet sur la concentration du sperme, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'a été observé chez 7 hommes adultes en bonne santé ayant reçu le miglustat 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 6 semaines.

Chez les rats mâles, aucun effet sur la spermatogenèse n'a été observé après l'administration du miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa ou du miglustat seul. Cependant, les données précliniques d'une étude chez le rat sur l'utilisation d'un autre produit contenant du miglustat ont montré que le miglustat affecte négativement les caractéristiques du sperme (motilité et morphologie), réduisant ainsi la fertilité (voir rubrique 5.3).

Chez les rats femelles, une augmentation de la perte pré-implantatoire a été observée avec le miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa et avec le miglustat seul (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le miglustat n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté imputable au miglustat 65 mg était la constipation (1,3 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

L'évaluation des effets indésirables du miglustat a été réalisée à partir des effets indésirables rapportés par les patients traités par miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa sur la base d'une analyse de sécurité groupée dans les 3 études cliniques. Au total, la durée moyenne de l'exposition était de 28,0 mois.

Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes (MedDRA) dans le Tableau 1. Les catégories de fréquence correspondantes sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables chez des patients traités par le miglustat

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effet indésirable (terme préférentiel)
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réaction anaphylactique ⁷
	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Tremblements, dysgueusie, paresthésie
	Peu fréquent	Troubles de l'équilibre, migraine ⁴
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie ⁶
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
	Peu fréquent	Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Asthme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées, douleurs abdominales ¹ , flatulences, distension abdominale, vomissements, constipation [†]
	Peu fréquent	Gêne abdominale [†] , spasmes œsophagiens, douleur buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Urticaire ³ , éruption cutanée ² , prurit, hyperhidrose
	Peu fréquent	Altération de la couleur cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires, myalgie, arthralgie, faiblesse musculaire
	Peu fréquent	Douleur au flanc, fatigue musculaire, raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, fièvre, frissons, gonflement périphérique
	Peu fréquent	Asthénie, douleur faciale, sensation de nervosité [†] , douleur thoracique non cardiaque
Investigations	Fréquent	Pression artérielle augmentée ⁵
	Peu fréquent	Numération lymphocytaire diminuée, numération plaquettaire diminuée [†]

[†] Rapportés avec le miglustat uniquement

¹ Les douleurs abdominales, les douleurs abdominales supérieures et les douleurs abdominales inférieures sont regroupées sous « douleurs abdominales ».

² Les rash, rash érythémateux et rash maculeux sont regroupées sous « éruption cutanée ».

³ L'urticaire, le rash urticarien et l'urticaire mécanique sont regroupées sous « urticaire ».

⁴ La migraine et la migraine avec aura sont regroupées sous « migraine ».

⁵ L'hypertension et la pression augmentée sont regroupées sous « pression artérielle augmentée ».

⁶ La tachycardie et la tachycardie sinusale sont regroupées sous « tachycardie ».

⁷ L'anaphylaxie, les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes sont regroupées sous la rubrique « réactions anaphylactiques ».

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de leucopénie, granulocytopenie, neutropénie, étourdissements, et paresthésie ont été observés chez des patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) recevant du miglustat à une posologie d'au moins 800 mg/jour.

Prise en charge

En cas de surdosage, des soins médicaux de soutien doivent être prodigués immédiatement. Les hémogrammes doivent être surveillés pour détecter une éventuelle réduction de la numération leucocytaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, divers médicaments des voies digestives et du métabolisme. Code ATC : A16AX06

Mécanisme d'action

Le miglustat est un stabilisateur enzymatique pharmacocinétique de la cipaglucohydrolase alfa.

Le miglustat se lie sélectivement à la cipaglucohydrolase alfa dans le sang pendant la perfusion, ce qui stabilise la conformation de la cipaglucohydrolase alfa et minimise la perte d'activité enzymatique dans la circulation. La liaison sélective entre la cipaglucohydrolase alfa et le miglustat est transitoire, elle se dissocie dans le lysosome. Le miglustat seul n'a aucun effet sur la réduction du glycogène.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Opfolda dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la glycogénose de type II (maladie de Pompe) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le délai d'obtention de la concentration maximale (t_{max}) du miglustat était d'environ 2 à 3 heures. À la dose clinique de 260 mg, la concentration de miglustat plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 3 000 ng/ml et l' $ASC_{0-\infty}$ d'environ 25 000 ng h/ml.

Effet des aliments

Un effet significatif des aliments a été observé, avec une diminution de la C_{max} de 36 % et un retard de l'absorption d'environ 2 heures (voir rubrique 4.2).

Métabolisme

Le miglustat est largement non métabolisé, < 5 % d'une dose radiomarquée étant retrouvée sous forme de glucuronides.

Le miglustat n'est pas un substrat de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de MATE1, de MATE2-K, de la BCRP ou de la BSEP. Le miglustat est un substrat faible de la P-glycoprotéine (P-gp) et un substrat des transporteurs d'absorption OCT1 (exprimés dans le foie) et OCT2 (exprimés dans le rein). Le miglustat étant en grande partie excrété par voie rénale sans être métabolisé, les inhibiteurs de l'OCT1 ne devraient pas entraîner d'interaction cliniquement significative. Les inhibiteurs de l'OCT2 ne devraient pas avoir d'impact cliniquement significatif sur l'excrétion et l'exposition rénales du miglustat, d'après les données recueillies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Les inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) ne devraient pas

entraîner d'interaction cliniquement significative avec le miglustat dans l'intestin, d'après les recommandations de jeûne et l'absorption rapide du miglustat ($t_{\max}$ de 2 heures).

Le miglustat n'est pas un substrat ou un inhibiteur connu des enzymes du cytochrome P450 ; par conséquent, des interactions significatives sont peu probables avec les médicaments qui sont des substrats des enzymes du cytochrome P450.

Selon une étude in vitro sur les transporteurs, le miglustat n'est pas un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. On n'attend pas d'interactions cliniquement significatives dans l'intestin avec les substrats de la P-gp et de la BCRP et dans le foie au niveau de la veine porte avec OCT1, OATP1B1 et OATP1B3 d'après les recommandations de jeûne et l'absorption rapide du miglustat.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale était d'environ 6 heures pour le miglustat. La clairance orale était d'environ 10,5 l/h et le volume de distribution en phase terminale était d'environ 90 l.

Linéarité

Le miglustat a démontré une cinétique proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Sexe, personnes âgées et origine ethnique/ethnicité

D'après l'analyse pharmacocinétique de population groupée, le sexe, l'âge (18-74 ans) et l'origine ethnique/ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du miglustat en association avec la cipaglucohydrolase alfa n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

L' $ASC_{0-24\text{ h}}$ du miglustat a augmenté de 21 %, 32 % et 41 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (ClCr) de 60 à 89 ml/minute, estimée par Cockcroft-Gault), modérée (ClCr de 30 à 59 ml/minute) et sévère. (ClCr de 15 à 29 ml/minute), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'effet de la maladie rénale au stade terminal sur la pharmacocinétique du miglustat est inconnu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique et répétée, de génotoxicité et de mutagénicité.

Chez la souris, des carcinomes du gros intestin se sont produits occasionnellement après un traitement oral par le miglustat à 210, 420 et 840/500 mg/kg/jour pendant une période de 2 ans. Ces doses correspondent à 8, 16 et 33/19 fois une dose humaine de 200 mg trois fois par jour. La pertinence de ces résultats chez l'homme pour la prise du miglustat n'est pas connue aux doses considérablement plus faibles étudiées de 195 à 260 mg toutes les deux semaines pour la maladie de Pompe.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Dans une étude de segment I chez des rats mâles, il n'a été observé aucun effet du miglustat sur la spermatogenèse en association avec un traitement par cipaglucohydrolase alfa ou du miglustat seul.

Dans une étude avec un autre produit contenant du miglustat chez le rat, le miglustat administré par voie orale a entraîné une atrophie/dégénérescence du tube séminifère et des testicules à une exposition multipliée par 2,0, à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) en fonction de la surface corporelle (mg/m²). De plus, une diminution de la spermatogenèse avec altération de la morphologie et de la motilité du sperme, et une diminution de la fertilité ont été observées chez des rats à des expositions multipliées par 0,6, d'après la surface corporelle. La diminution de la spermatogenèse était réversible chez les rats 6 semaines après le retrait de la substance active.

Dans une étude du segment I sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, la perte préimplantatoire a été observée dans la composante fertilité des femelles étudiées dans le groupe miglustat seul et le groupe de traitement combiné, et a été considérée comme liée au miglustat. Pour le traitement combiné, les marges à la DMRH de la cipaglucohydrolase alfa et du miglustat étaient respectivement 27 et 4 fois supérieures, d'après l'exposition à l'ASC plasmatique.

Dans une étude de développement embryo-fœtal de segment II, aucun effet indésirable directement attribué à la cipaglucohydrolase alfa ou au miglustat n'a été observé chez les rates gravides ou leur progéniture.

Dans une étude de développement embryo-fœtal chez le lapin, des effets maternels, notamment une diminution de la consommation alimentaire et des gains de poids corporel, ont été observés à la fois pour le miglustat seul et pour le groupe de traitement combiné. L'association de cipaglucohydrolase alfa avec le miglustat (mais pas avec la cipaglucohydrolase alfa sans miglustat) a entraîné une augmentation des malformations cardiovasculaires (tronc pulmonaire atrétique, défaut du septum ventriculaire et dilatation de l'arc aortique) chez les lapins à des expositions 16 fois et 3 fois supérieures à la DMRH de la cipaglucohydrolase alfa et du miglustat, respectivement, sur la base d'une dose unique, ou 112 fois et 21 fois, respectivement, sur la base de doses cumulatives. Cependant, il n'est pas possible d'exclure que les effets indésirables embryo-fœtaux observés chez les lapins aient pu se produire après une seule exposition au traitement combiné. Une dose maximale sans effet nocif observé (NOAEL) n'a pas pu être établie pour le groupe de traitement combiné, car une seule dose d'association a été testée.

Dans une étude de développement prénatal et postnatal de segment III réalisée chez le rat, aucun effet indésirable sur le développement maternel ou postnatal directement imputable à la cipaglucohydrolase alfa ou au miglustat n'a été observé. L'évaluation du lait des rates du groupe de traitement combiné a montré une sécrétion de miglustat et une excrétion de cipaglucohydrolase alfa dans le lait des rates. 2,5 heures après la prise, le rapport entre l'exposition à la cipaglucohydrolase alfa dans le lait des rates et dans le plasma était de 0,038.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

Amidon pré-gélatinisé (maïs)
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460i)
Sucralose (E955)
Dioxyde de silicium colloïdal

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)

Encre de marquage comestible

Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium (E525)
Propylène glycol (E1520)
Laque (E904)
Solution d'ammoniaque forte (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 40 ml en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène blanc de 33 mm avec sécurité enfant et étiquette. L'ouverture du flacon est scellée avec un revêtement en aluminium scellé par induction.

Flacons de 4 et 24 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :26 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Opfolda 65 mg, gélules
miglustat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 65 mg de miglustat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

4 gélules
24 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION : n'utiliser Opfolda qu'avec cipaglucohydase alfa.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1737/0014 gélules
EU/1/23/1737/00224 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

opfolda

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opfolda 65 mg, gélules
miglustat

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Chaque gélule contient 65 mg de miglustat.

4 gélules
24 gélules

6. Autre

ATTENTION : n'utiliser Opfolda qu'avec cipaglucohydrolase alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Irlande

EU/1/23/1737/0014 gélules
EU/1/23/1737/00224 gélules

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Opfolda 65 mg, gélules miglustat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Opfolda et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Opfolda
3. Comment prendre Opfolda
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Opfolda
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Opfolda et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Opfolda

Opfolda est un médicament utilisé dans le traitement de la forme tardive de la maladie de Pompe chez l'adulte. Il contient la substance active miglustat.

Dans quel cas est-il utilisé

Opfolda est toujours utilisé avec un autre médicament appelé « cipaglucohydase alfa », une thérapie enzymatique substitutive (TES). Il est donc très important que vous lisiez également la notice de la cipaglucohydase alfa.

Si vous avez d'autres questions sur ce médicament, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment agit Opfolda

Chez les patients atteints de la maladie de Pompe, les niveaux de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA) sont faibles. Cette enzyme aide à contrôler les niveaux de glycogène (un type de glucides) dans l'organisme.

Dans la maladie de Pompe, des taux élevés de glycogène s'accumulent dans les muscles du corps. Cette accumulation empêche certains muscles de fonctionner correctement : il s'agit par exemple de ceux qui vous aident à marcher, des muscles situés sous les poumons qui vous aident à respirer et du muscle cardiaque.

Opfolda se lie à la cipaglucohydase alfa pendant le traitement. Cela rend la forme de la cipaglucohydase alfa plus stable, de sorte qu'elle peut être plus facilement absorbée à partir du sang par les cellules musculaires affectées par la maladie de Pompe. Lorsqu'elle se trouve dans les cellules, la cipaglucohydase alfa agit de la même façon que la GAA pour aider à décomposer le glycogène et à contrôler son taux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Opfolda

Ne prenez jamais Opfolda

- si vous êtes allergique au miglustat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes allergique à la cipaglucohydrolase alfa.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Opfolda.

Faites attention aux effets indésirables graves

Opfolda étant utilisé en association avec la cipaglucohydrolase alfa, une thérapie enzymatique substitutive (TES), vous devez également lire la notice de la cipaglucohydrolase alfa. Ces médicaments peuvent provoquer certains effets indésirables que vous devez immédiatement signaler à votre médecin. Ces effets comprennent les réactions allergiques. Les signes de réactions allergiques sont mentionnés dans la rubrique 4 « Réactions allergiques ». Celles-ci peuvent être sévères et peuvent survenir lorsque vous recevez le médicament ou dans les heures qui suivent.

Informez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère si vous présentez des réactions à la perfusion ou des réactions allergiques, ou si vous pensez que vous pourriez en présenter. Informez votre médecin ou infirmier/infirmière si vous avez déjà eu de telles réactions avec une autre TES avant de recevoir Opfolda.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 18 ans. En effet, les effets d'Opfolda en association avec la cipaglucohydrolase alfa ne sont pas connus dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Opfolda

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les médicaments à base de plantes.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil immédiatement à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation d'Opfolda en association avec la cipaglucohydrolase alfa pendant la grossesse. Votre médecin discutera avec vous des risques et des bénéfices liés à la prise de ces médicaments.

- Vous ne devez pas prendre Opfolda et/ou recevoir de cipaglucohydrolase alfa si vous êtes enceinte. N'oubliez pas d'informer immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez de débiter une grossesse. Il peut y avoir des risques pour l'enfant à naître.
- Opfolda en association avec la cipaglucohydrolase alfa ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Une décision devra être prise soit d'arrêter le traitement, soit d'arrêter l'allaitement.

Contraception et fertilité

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant l'utilisation de ces médicaments et pendant 4 semaines après l'arrêt des deux médicaments.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Opfolda n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous devez également lire la notice de la cipaglucohydrolase alfa, car ce médicament peut avoir des effets.

3. Comment prendre Opfolda

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute sur la manière d'utiliser ce médicament.

Quelle quantité d'Opfolda prendre

- Opfolda (miglustat) gélules doit être utilisé avec la cipaglucoSIDase alfa. Voir également la notice de la cipaglucoSIDase alfa.
- Si vous pesez 50 kg ou plus, la dose recommandée est de 4 gélules contenant chacune 65 mg de miglustat.
- Si vous pesez entre 40 kg et 50 kg, la dose recommandée est de 3 gélules.

À quelle fréquence prendre Opfolda

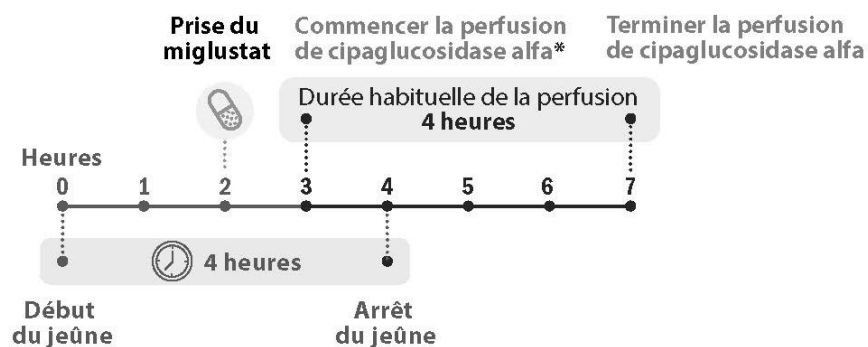
- Vous recevrez Opfolda et la cipaglucoSIDase alfa une fois toutes les deux semaines. Les deux médicaments sont utilisés le même jour.
- Prenez les deux médicaments en suivant exactement les instructions de votre médecin, voir figure 1, afin que votre traitement soit aussi efficace que possible.

Opfolda avec des aliments

Vous devez prendre Opfolda par voie orale à jeun.

- Jeûnez pendant 2 heures avant et 2 heures après la prise de ce médicament.
- Pendant cette période de jeûne de 4 heures, il est possible de consommer de l'eau, du lait de vache sans gras (écrémé), du thé ou du café. Ne consommez pas de crème, de lait de vache entier/demi-écrémé, de laits végétaux, de sucre ou d'édulcorants. Vous pouvez ajouter du lait de vache sans gras (écrémé) à votre thé ou café.
- Deux heures après la prise d'Opfolda, vous pouvez recommencer à manger et à boire normalement.

Figure 1. Calendrier de dosage



* Miglustat 65 mg, gélules doit être pris environ 1 heure avant et pas plus de 3 heures avant le début de la perfusion de cipaglucoSIDase alfa.

Passage d'une thérapie enzymatique substitutive (TES) à une autre

Si vous êtes actuellement traité(e) par une autre TES :

- Votre médecin vous dira quand arrêter l'autre TES avant de commencer à prendre Opfolda.
- Avertissez votre médecin lorsque vous avez terminé votre dernière dose.

Si vous avez pris plus d'Opfolda que vous n'auriez dû

Informez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital si vous avez accidentellement pris plus de gélules que prescrit. Vous pourriez présenter un risque accru d'effets indésirables avec ce médicament (voir rubrique 4). Votre médecin vous fournira des soins de soutien appropriés.

Si vous oubliez de prendre Opfolda

Si vous oubliez de prendre une dose d'Opfolda, veuillez en parler à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère pour reprogrammer la prise de miglustat en association avec la cipaglucosidase alfa dès que possible.

Si vous arrêtez de prendre Opfolda

Parlez à votre médecin si vous souhaitez arrêter le traitement par Opfolda. Les symptômes de votre maladie pourraient s'aggraver si vous arrêtez le traitement.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Opfolda étant utilisé en association avec la cipaglucosidase alfa, des effets indésirables peuvent être causés par l'un ou l'autre de ces médicaments.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

Réactions allergiques

Les réactions allergiques peuvent inclure des symptômes tels que des éruptions cutanées à tout endroit du corps, un gonflement des yeux, des difficultés respiratoires prolongées, de la toux, un gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, des démangeaisons cutanées et de l'urticaire.

Informez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère si vous présentez des réactions allergiques ou pensez que vous pourriez en présenter. Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous avez déjà présenté de telles réactions.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réaction allergique grave mettant en péril le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- Tremblements
- Troubles du goût
- Sensation d'engourdissement, de picotements et de fourmillements (paresthésie)
- Rythme cardiaque rapide
- Tension artérielle basse
- Essoufflement
- Diarrhée
- Sensation de malaise (nausées)
- Douleurs à l'estomac
- Gaz
- Ballonnements
- Vomissements

- Constipation
- Urticaire
- Éruption cutanée
- Démangeaisons cutanées
- Transpiration excessive
- Contractions douloureuses,
- Douleurs musculaires
- Faiblesse musculaire
- Douleurs articulaires
- Fatigue
- Fièvre
- Frissons
- Gonflement des mains, des pieds, des chevilles, des jambes
- Augmentation de la tension artérielle
-

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques
- Manque d'équilibre ou de maintien de l'équilibre
- Migraine
- Pâleur inhabituelle de la peau
- Asthme
- Maux d'estomac
-
- Contractions douloureuses de l'œsophage
- Douleur dans la bouche
- Altération de la couleur de la peau
- Douleur dans la zone entre la hanche et les côtes
- Fatigue musculaire
- Raideur musculaire
- Faiblesse
- Douleur au niveau de la joue, des gencives, des lèvres, du menton
- Sensation de nervosité
- Douleur dans la poitrine
-

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Opfolda

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après les lettres « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Opfolda

- La substance active est le miglustat. Chaque gélule contient 65 mg de miglustat.
- Les autres composants sont :

Contenu des gélules

Amidon pré-gélatinisé (maïs)
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460i)
Sucralose (E955)
Dioxyde de silicium colloïdal

Enveloppe des gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)

Encre de marquage comestible

Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium (E525)
Propylène glycol (E1520)
Solution d'ammoniaque forte (E527)
Laque (E904)

Comment se présente Opfolda et contenu de l'emballage extérieur

Bouteilles de 4 et 24 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Gélule de taille 2 avec capuchon opaque gris et corps opaque blanc avec « AT2221 » imprimé en noir sur le corps, contenant de la poudre blanche à blanc cassé.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenvveen, 8448CN, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel : (+32) 0800 89172

Lietuva

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel : (+370) 8800 33167

E-mail : MedInfo@amicusrx.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlande

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

El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+421) 0800 002 437
E-mail : 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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.