

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opfolda 65 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula dura contém 65 mg de miglustato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Cápsula de tamanho 2 (6,35x18,0 mm) com uma cabeça cinzenta e opaca e corpo branco e opaco com "AT2221" impresso a preto no corpo, contendo pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Opfolda (miglustato) é um estabilizador de enzimas da cipaglicosidase alfa para o tratamento de substituição enzimática a longo prazo em adultos com doença de Pompe de início tardio (deficiência de α -glucosidase ácida [GAA]).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doença de Pompe ou outras doenças metabólicas ou neuromusculares hereditárias.

Miglustato 65 mg cápsulas tem de ser utilizado em combinação com cipaglicosidase alfa. O resumo das características do medicamento (RCM) para a cipaglicosidase alfa deve ser consultado antes de tomar miglustato.

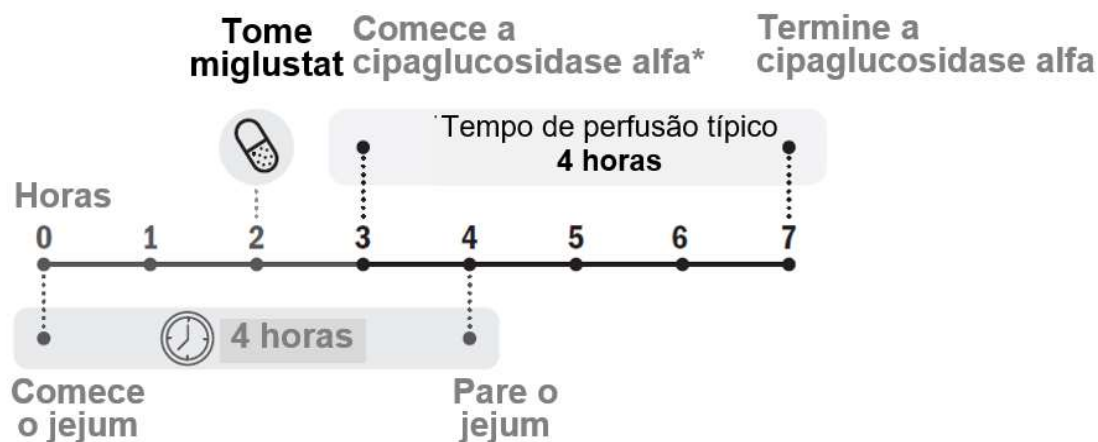
Posologia

A dose recomendada em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, deve ser tomada por via oral em semanas alternadas, com base no peso corporal:

- Para doentes com peso ≥ 50 kg, a dose recomendada é de 260 mg (4 cápsulas de 65 mg).
- Para doentes com peso ≥ 40 kg e < 50 kg, a dose recomendada é de 195 mg (3 cápsulas de 65 mg).

Miglustato 65 mg cápsulas duras deve ser tomado aproximadamente 1 hora, mas não mais de 3 horas, antes do início da perfusão de cipaglicosidase alfa.

Figura 1. Dose – cronograma



* Miglustato 65 mg cápsulas duras deve ser tomado aproximadamente 1 hora, mas não mais de 3 horas, antes do início da perfusão de cipaglicosidase alfa.

A resposta do doente ao tratamento deve ser rotineiramente avaliada com base numa avaliação abrangente de todas as manifestações clínicas da doença. No caso de uma resposta insuficiente ou riscos de segurança intoleráveis, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com miglustato 65 mg cápsulas em combinação com cipaglicosidase alfa. Ambos os medicamentos devem ser continuados ou interrompidos.

Dose esquecida

Se a dose de miglustato não for tomada, o tratamento deverá ocorrer logo que possível. Se não for tomada, não inicie a perfusão de cipaglicosidase alfa. A perfusão de cipaglicosidase alfa pode ser iniciada 1 hora após a toma de miglustato.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

A segurança e a eficácia do tratamento com miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa não foram avaliadas em doentes com insuficiência renal e/ou hepática. Ao administrar em semanas alternadas, não é de esperar que o aumento da exposição plasmática ao miglustato, como resultado de insuficiência renal ou hepática grave, tenha um impacto significativo nas exposições de cipaglicosidase alfa e não se prevê que afete a eficácia e segurança da cipaglicosidase alfa de forma clinicamente significativa. Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Idosos

A experiência com a utilização de miglustato em combinação com a cipaglicosidase alfa em doentes com idade superior a 65 anos de idade é limitada. Não é necessário ajuste da dose em idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia do tratamento com miglustato em combinação com a cipaglicosidase alfa em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Miglustato é para uso oral.

Miglustato cápsula dura tem um enrugamento para evitar a abertura do invólucro da cápsula e deve ser engolida inteira e tomada de estômago vazio.

Os doentes devem jejuar 2 horas antes e 2 horas depois de tomar miglustato 65 mg cápsulas duras (ver secção 5.2). Durante este período de jejum de 4 horas, pode-se consumir água, leite de vaca sem gordura (desnatado) e chá ou café sem natas, açúcares ou adoçantes. O doente pode voltar a comer e a beber normalmente 2 horas depois de tomar miglustato.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Contraindicação para cipaglicosidase alfa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Podem ocorrer reações medicamentosas adversas mediante a utilização de miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação relacionados com a utilização de miglustato.

Interação alimentar

Miglustato é conhecido por ter um efeito direto sobre a função enzimática das dissacaridases principais do epitélio intestinal. Especificamente, miglustato inibe as dissacaridases com ligações alfa-glicosídicas incluindo sacarase, maltase e isomaltase. A intensidade das potenciais interações pode interferir imediatamente com a atividade digestiva da sacarose, maltose e isomaltose levando a má digestão, influxo osmótico de água, aumento de fermentação e produção de metabolitos irritantes. Os doentes devem jejuar durante 2 horas antes e 2 horas depois de tomar miglustato.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção nas mulheres

Têm de ser utilizadas medidas contraceptivas fiáveis por mulheres com potencial para engravidar durante o tratamento com miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa e durante 4 semanas após a descontinuação do tratamento (ver secção 5.3). O medicamento não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não usem contraceptivos fiáveis.

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa em mulheres grávidas. Miglustato atravessa a placenta. Os estudos em animais com miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa, assim como com miglustato isoladamente, revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se miglustato e cipaglicosidase alfa são excretados no leite humano (ver secção 5.3). Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram secreção de miglustato e excreção de cipaglicosidase alfa no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com miglustato em combinação com cipaglicosidase alfa, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do tratamento com miglustato em combinação com cipaglucosidase alfa na fertilidade.

Não foram observados efeitos na concentração de esperma, motilidade ou morfologia em 7 homens adultos saudáveis que receberam miglustato 100 mg, por via oral, duas vezes por dia durante 6 semanas.

Em ratos macho, não foram observados efeitos na espermatogénese após a administração de miglustato em combinação com cipaglucosidase alfa ou miglustato isoladamente. No entanto, os dados pré-clínicos de um estudo em ratos utilizando outro produto de miglustato demonstraram que miglustato afeta adversamente os parâmetros de esperma (motilidade e morfologia), reduzindo, assim, a fertilidade (ver secção 5.3).

Em ratos fêmea, foi observado o aumento na perda pré-implantação com miglustato em combinação com cipaglucosidase alfa e com miglustato isoladamente (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de miglustato sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada apenas atribuível ao miglustato 65 mg, foi a obstipação (1,3%).

Lista tabular das reações adversas

A avaliação das reações adversas foi notificada pelos participantes tratados com miglustato em associação com a terapêutica com cipaglucosidase alfa a partir de análises de segurança agrupadas nos 3 estudos clínicos. A duração média total de exposição foi de 28,0 meses.

As reações adversas estão enumeradas por classe de sistemas de órgãos MedDRA na Tabela 1. As categorias de frequência são definidas conforme se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)..

Tabela 1: Resumo das reações adversas de doentes tratados com miglustato

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reação adversa (termo preferido)
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Reação anafilática ⁷
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tremores, disgeusia, parestesia
	Pouco frequentes	Perturbação do equilíbrio, enxaqueca ⁴
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia ⁶
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
	Pouco frequentes	Palidez

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
	Pouco frequentes	Asma
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas, dor abdominal ¹ , flatulência, distensão abdominal, vômitos, obstipação [†]
	Pouco frequentes	Desconforto abdominal [†] , espasmo esofágico, dor oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Urticária ³ , erupção cutânea ² , prurido, hiperidrose
	Pouco frequentes	Descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares, mialgia, artralgia, fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Dor nos flancos, fadiga muscular, rigidez musculoesquelética
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, pirexia, arrepios, edema periférico
	Pouco frequentes	Astenia, dor facial, sensação de agitação [†] , dor torácica não cardíaca
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da tensão arterial ⁵
	Pouco frequentes	Diminuição da contagem de linfócitos, redução da contagem de plaquetas [†]

[†] Comunicado com miglustato apenas

¹ Dor abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior são agrupadas sob dor abdominal.

² Erupção cutânea e erupção cutânea eritematosa são agrupadas sob erupção cutânea.

³ Urticária, erupção urticária e urticária mecânica são agrupadas sob urticária.

⁴ Enxaqueca e enxaqueca com aura são agrupadas sob enxaqueca.

⁵ Hipertensão e aumento da tensão arterial são agrupados sob aumento da tensão arterial.

⁶ Taquicardia e taquicardia sinusal são agrupadas sob taquicardia.

⁷ A anafilaxia, reação anafilática e reação anafilatoide são agrupadas sob reação anafilática

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, tonturas e parestesia foram observadas em doentes com vírus da imunodeficiência humana (VIH) a receber miglustato, numa dosagem igual ou superior a 800 mg/dia.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, deve ser disponibilizado imediatamente apoio médico. Devem ser feitas contagens de sangue total para monitorizar os glóbulos brancos reduzidos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, produtos diversos do trato alimentar e do metabolismo. Código ATC: A16AX06

Mecanismo de ação

Miglustato é um estabilizador enzimático farmacocinético da cipaglicosidase alfa.

Miglustato liga-se seletivamente à cipaglicosidase alfa no sangue durante a perfusão, estabilizando assim a conformação da cipaglicosidase alfa e minimizando a perda de atividade enzimática enquanto em circulação. Esta ligação seletiva entre a cipaglicosidase alfa e o miglustato é transitória com a dissociação a ocorrer no lisossoma. Miglustato por si só não tem efeito na redução do glicogénio.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Opfolda em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de sobrecarga de glicogénio Tipo II (Doença de Pompe) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A taxa de absorção ($t_{\text{máx}}$) de miglustato foi de aproximadamente 2 a 3 horas. Na dose clínica, 260 mg, o miglustato no plasma atingiu uma $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 3000 ng/ml e uma $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 25 000 ng h/ml.

Efeito dos alimentos

Foi observado um efeito de alimentos significativo e resultou numa diminuição da $C_{\text{máx}}$ de 36% e absorção retardada por aproximadamente 2 horas (ver secção 4.2).

Metabolismo

Miglustato é largamente não metabolizado com < 5% de uma dose radiomarcada recuperada sob a forma de glucoronídeos.

Miglustato não é um substrato de OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, ou BSEP. Miglustato é um substrato fraco da glicoproteína P (P-gp) e um substrato dos transportadores de assimilação de OCT1 (expresso no fígado) e OCT2 (expresso no rim). Uma vez que miglustato é largamente excretado renalmente de forma não metabolizada, não se espera que os inibidores de OCT1 resultem numa interação clinicamente significativa. Não se espera que os inibidores de OCT2 tenham um impacto clinicamente significativo na excreção renal e exposição ao miglustato com base nos dados em doentes com insuficiência renal grave. Não se espera que os inibidores da glicoproteína P (P-gp) resultem numa interação clinicamente significativa com miglustato no intestino com base nas recomendações de jejum e absorção rápida de miglustato ($t_{\text{máx}}$ de 2 horas).

Miglustato não é um substrato conhecido ou inibidor das enzimas do citocromo P450; por conseguinte, é improvável que ocorram interações significativas com medicamentos que sejam substrato das enzimas do citocromo P450.

Com base no estudo de transportador in vitro, o miglustato não é um inibidor dos transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. Não são previstas interações clinicamente significativas no intestino com os substratos P-gp e BCRP e no fígado na veia portal com OCT1, OATP1B1 e OATP1B3, com base nas recomendações de jejum e rápida absorção do miglustato.

Eliminação

A semivida de eliminação terminal foi de aproximadamente 6 horas para o miglustato. A depuração oral foi de aproximadamente 10,5 l/h e o volume de distribuição da fase terminal foi de aproximadamente 90 l.

Linearidade

O miglustato demonstrou uma cinética de dose proporcional.

Populações especiais

Sexo, idosos e raça/etnia

Com base na análise farmacocinética da população agrupada, o sexo, a idade (18 a 74 anos) e a raça/etnia não tiveram um efeito clinicamente significativo na exposição ao miglustato em associação com a cipaglucosidase alfa.

Compromisso hepático

A farmacocinética de miglustat em combinação com a terapêutica de cipaglucosidase alfa não foram avaliadas em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

A AUC_{0-24hr} de miglustato aumentou 21%, 32% e 41% em doentes com ligeira (clearance de creatinina [CLcr] 60 a 89 ml/minuto, calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault), moderada (CLcr 30 a 59 ml/minuto) e grave (CLcr 15 a 29 ml/minuto), respetivamente, em comparação com os doentes com função renal normal. O efeito da doença renal em estado terminal na farmacocinética de miglustato é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose simples e repetida, genotoxicidade e mutagenicidade.

Ocorreram ocasionalmente carcinomas no intestino grosso de ratinhos após o tratamento oral com miglustato em doses de 210, 420 e 840/500 mg/kg/dia durante um período de 2 anos. Estas doses correspondem a 8, 16 e 33/19 vezes uma dose humana de 200 mg três vezes por dia. A relevância destas conclusões para seres humanos a tomar miglustato é desconhecida nas doses substancialmente mais baixas estudadas, de 195 a 260 mg em semanas alternadas, na doença de Pompe.

Toxicologia para a reprodução e desenvolvimento

Num estudo de segmento I em ratos, não se observou qualquer efeito do miglustato em associação com a terapêutica com cipaglucosidase ou miglustato isoladamente na espermatogénese..

Noutro estudo com produto de miglustato em ratos, miglustato administrado por via oral resultou em degeneração/atrofia testicular e dos túbulos seminíferos a uma exposição múltipla de 2,0, à dose humana recomendada máxima (MRHD) com base na área de superfície corporal (mg/m²). Além disso, foram observadas diminuição da espermatogénese com morfologia e motilidade do esperma alteradas e diminuição da fertilidade em ratos em exposições múltiplas de 0,6 com base na área de superfície corporal. A diminuição da espermatogénese em ratos foi reversível 6 semanas após a retirada da substância ativa.

Num estudo do segmento I sobre fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, a perda pré-implantação foi observada na componente de fertilidade nas fêmeas do estudo, tanto no grupo de miglustato isolado como no grupo de associação de tratamento e foi considerada relacionada com o miglustato. Para o tratamento combinado, as margens à MRHD de cipaglicosidase alfa e miglustato foram de 27 vezes e 4 vezes, respetivamente, com base na exposição AUC plasmática.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal de segmento II, não foram observados resultados adversos diretamente atribuídos à cipaglicosidase alfa ou miglustato em ratos fêmea grávidas ou nas suas crias.

Num estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos, foram evidentes efeitos maternos, incluindo diminuição do consumo de alimentos e ganho no peso corporal para miglustato isoladamente e para o grupo de combinação. A combinação de cipaglicosidase alfa com miglustato (mas não cipaglicosidase alfa sem miglustato) resultou no aumento de malformações cardiovasculares (tronco pulmonar atrético, defeito do septo ventricular e arco aórtico dilatado) em coelhos 16 vezes e 3 vezes a exposição à MRHD de cipaglicosidase alfa e miglustato, respetivamente, com base numa única dose, ou 112 vezes e 21 vezes, respetivamente, com base numa dosagem cumulativa. No entanto, não é possível excluir que os efeitos adversos embriofetais observados nos coelhos poderiam ter ocorrido após uma única exposição à combinação. Não foi possível estabelecer um nível sem efeitos adversos observados (NOEL) para o grupo de combinação, uma vez que foi testada apenas uma dose de combinação.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal de segmento III em ratos, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal ou maternos diretamente atribuídos a cipaglicosidase alfa ou miglustato. A avaliação do leite em ratos do grupo de tratamento de combinação demonstrou a secreção de miglustato e a excreção de cipaglicosidase alfa no leite dos ratos. 2,5 horas após a dose, o rácio de exposição a cipaglicosidase alfa no leite dos ratos ao plasma foi de 0,038.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Amido pré-gelatinizado (milho)
Estearato de magnésio (E 470b)
Celulose microcristalina (E460i)
Sucralose (E 955)
Dióxido de sílica coloidal

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro negro (E 172)

Tinta de impressão comestível

Óxido de ferro negro (E 172)

Hidróxido de potássio (E 525)
Propilenoglicol (E 1520)
Goma-laca (E 904)
Solução forte de amoníaco (E527)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 40 ml de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa branca em polipropileno de 33 mm, resistente à abertura por crianças, com rótulo. A abertura do frasco é selada com um revestimento de alumínio selado por indução.

Frascos de 4 e 24 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Opfolda 65 mg cápsulas
miglustato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula dura contém 65 mg de miglustato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

4 cápsulas

24 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

NOTA: Utilize apenas Opfolda com cipaglicosidase alfa.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

opfolda

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

ETIQUETA NO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opfolda 65 mg cápsulas
miglustato

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Cada cápsula dura contém 65 mg de miglustato.

4 cápsulas
24 cápsulas

6. OUTROS

NOTA: Utilize apenas Opfolda com cipaglucosidase alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Irlanda

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Opfolda 65 mg cápsulas duras miglustato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Opfolda e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Opfolda
3. Como tomar Opfolda
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Opfolda
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Opfolda e para que é utilizado

O que é Opfolda

Opfolda é um medicamento utilizado no tratamento da doença de Pompe de início tardio em adultos. Este medicamento contém a substância ativa “miglustato”.

Para que é utilizado

Opfolda é sempre utilizado com outro medicamento chamado “cipaglicosidase alfa”, um tipo de terapêutica de substituição enzimática (TSE). É, portanto, muito importante que leia também o folheto informativo da cipaglicosidase alfa.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Como Opfolda funciona

As pessoas com doença de Pompe têm baixos níveis da enzima alfa-glucosidase ácida (GAA). Esta enzima ajuda a controlar os níveis de glicogénio (um tipo de hidrato de carbono) no corpo.

Na doença de Pompe, acumulam-se níveis elevados de glicogénio nos músculos do corpo. Isto mantém os músculos, tais como os músculos que o ajudam a caminhar, os músculos sob os pulmões que a ajudam a respirar e o músculo cardíaco a funcionar corretamente.

Opfolda liga-se à cipaglicosidase alfa durante o tratamento. Isto torna a forma de cipaglicosidase alfa mais estável, para que possa ser mais facilmente absorvida a partir do sangue pelas células musculares que são afetadas pela doença de Pompe. Quando está no interior das células, a cipaglicosidase alfa funciona como GAA para ajudar a decompor o glicogénio e a controlar os seus níveis.

2. O que precisa de saber antes de tomar Opfolda

Não utilize Opfolda

- Se for alérgico ao miglustato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se for alérgico à cipaglicosidase alfa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Opfolda.

Tenha em atenção os efeitos indesejáveis graves

Opfolda é utilizado em conjunto com cipaglicosidase alfa, um tipo de terapêutica de substituição enzimática (TSE), pelo que também deve ler o folheto informativo de cipaglicosidase alfa. Estes medicamentos podem causar efeitos indesejáveis, sobre os quais terá de informar imediatamente o seu médico. Isto inclui reações alérgicas. Os sinais de reações alérgicas estão listados na secção 4 “Reações alérgicas”. Estes podem ser graves e podem acontecer quando lhe estiver a ser administrado o medicamento ou durante as horas que se seguem.

Informe um médico ou enfermeiro imediatamente se estiver a sentir reações relacionadas com a perfusão ou reações alérgicas ou se pensar que as pode estar sentir. Antes de receber Opfolda, informe o seu médico ou enfermeiro se já tiver tido qualquer reação com outra TSE.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque os efeitos de Opfolda em conjunto com cipaglicosidase alfa neste grupo etário são desconhecidos.

Outros medicamentos e Opfolda

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto inclui quaisquer medicamentos obtidos sem prescrição médica, como medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte imediatamente o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não existe experiência com a utilização de Opfolda em combinação com cipaglicosidase alfa durante a gravidez. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos e benefícios de tomar estes medicamentos.

- Não tome Opfolda nem cipaglicosidase alfa se estiver grávida. Certifique-se de que informa imediatamente o seu médico se engravidar, pensar que poderá estar grávida ou se estiver a planejar engravidar. Podem haver riscos para o feto.
- Opfolda em combinação com cipaglicosidase alfa não deve ser administrado a mulheres que estão a amamentar. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Contraceção e fertilidade

As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de usar métodos contraceptivos fiáveis durante a utilização destes medicamentos, e durante 4 semanas após a interrupção de ambos os medicamentos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Opfolda na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Também deve ler o folheto informativo de cipaglicosidase alfa, pois esse medicamento pode ter influência.

3. Como tomar Opfolda

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento.

Que quantidade de Opfolda devo tomar

- Opfolda (miglustato) cápsulas tem de ser utilizado em combinação com cipaglicosidase alfa. Consulte também o folheto informativo de cipaglicosidase alfa.
- Se pesar 50 kg ou mais, a dose recomendada é de 4 cápsulas contendo cada 65 mg de miglustato.

- Se pesar entre 40 kg e 50 kg, a dose recomendada é de 3 cápsulas.

Com que frequência devo tomar Opfolda

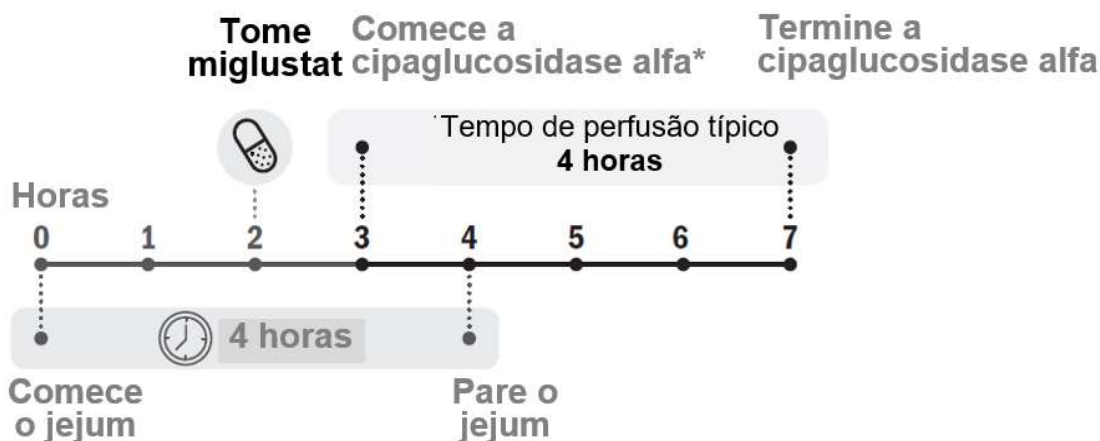
- Irá receber Opfolda e cipaglucosidase alfa uma vez a cada duas semanas. Ambos são administrados no mesmo dia.
- Tome ambos os medicamentos exatamente como indicado pelo seu médico, ver Figura 1. Isto para que o seu tratamento possa ter os melhores resultados possíveis.

Opfolda com alimentos

Tem de tomar Opfolda por via oral com o estômago vazio.

- Jejeue durante 2 horas antes e 2 horas depois de tomar este medicamento.
- Durante este período de 4 horas de jejum, pode consumir água, leite de vaca desnatado, e chá ou café. Não utilize natas, leite de vaca gordo/meio-gordo, leites não lácteos, açúcar ou adoçantes. Pode beber leite de vaca desnatado com o seu chá ou café.
- Duas horas após tomar Opfolda, pode voltar a comer e beber normalmente.

Figura 1. Dose – cronograma



* Miglustato 65 mg cápsulas duras deve ser tomado aproximadamente 1 hora, mas não mais de 3 horas, antes do início da perfusão de cipaglucosidase alfa.

Mudar de outra terapêutica de substituição enzimática (TSE)

Se estiver atualmente a ser tratado com outra TSE:

- O seu médico irá dizer-lhe quando parar a outra TSE antes de iniciar Opfolda.
- Informe o seu médico quando concluiu a sua última dose.

Se tomar mais Opfolda do que deveria

Informe o seu médico imediatamente ou vá para o hospital se tomar acidentalmente mais cápsulas do que lhe foi prescrito. Pode estar em risco acrescido de sofrer efeitos indesejados com este medicamento (ver secção 4). O seu médico irá fornecer-lhe cuidados de suporte adequados.

Caso se tenha esquecido de tomar Opfolda

Se falhar uma dose de Opfolda, fale com o seu médico ou enfermeiro. Contacte o seu médico ou enfermeiro imediatamente para reagendar a toma de miglustato em combinação com cipaglucosidase alfa assim que possível.

Se parar de tomar Opfolda

Fale com o seu médico se quiser parar o tratamento com Opfolda. Os sintomas da sua doença podem agravar-se se interromper o tratamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Opfolda é utilizado com cipaglucosidase alfa e os efeitos indesejáveis podem ocorrer com qualquer destes medicamentos.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

Reações alérgicas

As reações alérgicas podem incluir sintomas como erupção na pele em qualquer parte do corpo, papos nos olhos, dificuldade prolongada a respirar, tosse, inchaço dos lábios, língua ou garganta, comichão na pele e urticária.

Informe um médico ou enfermeiro imediatamente se estiver a sentir reações alérgicas ou se pensa que as pode estar sentir. Informe o seu médico ou enfermeiro se já tiver tido qualquer destas reações.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reação alérgica grave potencialmente fatal (reação anafilática)
- Tremuras
- Perturbação do paladar
- Sensação tipo dormência, formigueiro, picadas (parestesia)
- Batimento cardíaco acelerado
- Tensão arterial baixa
- Falta de ar
- Diarreia
- Sensação de enjoo (náuseas)
- Dor de estômago
- Gases
- Distensão abdominal
- Vômitos
- Obstipação
- Urticária
- Erupção na pele
- Comichão na pele
- Transpiração excessiva
- Contrações musculares dolorosas
- Dor muscular
- Fraqueza muscular
- Dor nas articulações
- Cansaço
- Febre
- Arrepios
- Inchaço nas mãos, pés, tornozelos, pernas
- Subida da tensão arterial

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica
- Perda de equilíbrio
- Enxaqueca
- Pele anormalmente pálida

- Asma
- Estômago revoltado
- Contrações dolorosas na goela
- Dor na boca
- Descoloração da pele
- Dor na área entre a anca e a costela
- Cansaço nos músculos
- Rigidez muscular
- Fraqueza
- Dor na bochecha, gengivas, lábios, queixo
- Sentir-se agitado
- Dor no peito

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Opfolda

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Opfolda

- A substância ativa é miglustato. Cada cápsula dura contém 65 mg de miglustato.
- Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula

Amido pré-gelatinizado (milho)
 Estearato de magnésio (E 470b)
 Celulose microcristalina (E 460i)
 Sucralose (E 955)
 Dióxido de sílica coloidal

Invólucro da cápsula

Gelatina
 Dióxido de titânio (E 171)
 Óxido de ferro negro (E 172)

Tinta de impressão comestível
Óxido de ferro negro (E 172)
Hidróxido de potássio (E 525)
Propilenoglicol (E 1520)
Solução forte de amónia (E 527)
Goma-laca (E 904)

Qual o aspeto de Opfolda e conteúdo da embalagem

Frascos de 4 e 24 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Cápsula de tamanho 2 com uma cabeçacinzenta opaca e corpo branco opaco com "AT2221" impresso a preto no corpo, contendo pó branco a esbranquiçado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Irlanda

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Reino Unido (Irlanda do Norte)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.