

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opfolda 65 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 65 mg miglustat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Hård kapsel storlek 2 (6,35 x 18,0 mm) med grå ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel med "AT2221" tryckt i svart på underdelen, innehållande vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opfolda (miglustat) är en enzymstabilisator av cipaglukosidas alfa, som är en enzymsättningsterapi för långvarigt bruk hos vuxna med sent debuterande Pompes sjukdom (brist på surt α -glukosidas [GAA]).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med Pompes sjukdom eller andra ärftliga metabola eller neuromuskulära sjukdomar.

Miglustat 65 mg hårda kapslar måste användas tillsammans med cipaglukosidas alfa. Produktresumén för cipaglukosidas alfa ska konsulteras innan behandling med miglustat påbörjas.

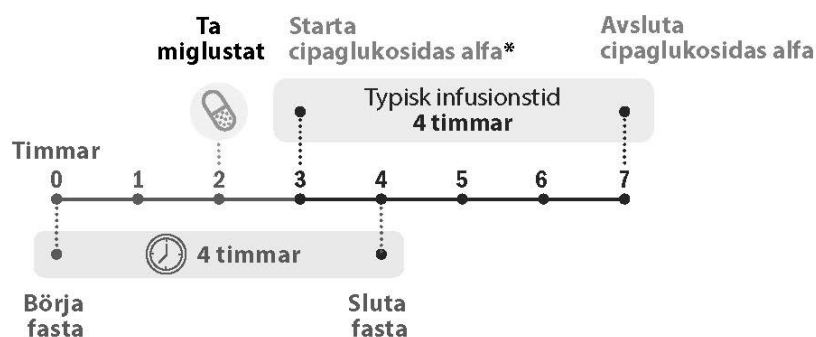
Dosering

Rekommenderad dos ska tas peroralt varannan vecka hos vuxna i åldern 18 år och äldre och baseras på kroppsvikt:

- För patienter som väger ≥ 50 kg är den rekommenderade dosen 260 mg (4 kapslar om 65 mg).
- För patienter som väger ≥ 40 kg till < 50 kg är den rekommenderade dosen 195 mg (3 kapslar om 65 mg).

Miglustat 65 mg hårda kapslar ska tas cirka 1 timme, men inte mer än 3 timmar, innan infusionen med cipaglukosidas alfa påbörjas.

Figur 1. Tidslinje för dos



* Miglustat 65 mg hårda kapslar ska tas cirka 1 timme, men inte mer än 3 timmar, innan infusionen med cipaglukosidas alfa påbörjas.

Patientens svar på behandlingen ska rutinemässigt utvärderas baserat på en omfattande utvärdering av alla kliniska manifestationer av sjukdomen. Vid otillräckligt svar eller intolerabla säkerhetsrisker ska utsättning av behandling med miglustat 65 mg hårda kapslar i kombination med cipaglukosidas alfa övervägas. Båda läkemedlen ska antingen fortsätta användas eller sättas ut.

Missad dos

Om miglustatdosen missas ska behandling ske så snart som möjligt. Om dosen inte tas ska infusionen med cipaglukosidas alfa inte påbörjas. Cipaglukosidas alfa-infusionen kan starta 1 timme efter att miglustat tagits.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet och effekt för behandling med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa har inte utvärderats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Vid administrering varannan vecka förväntas inte ökad exponering av miglustat i plasma till följd av måttligt eller svårt nedsatt njur- eller leverfunktion märkbart påverka cipaglukosidas alfa-exponeringen och förväntas inte påverka effekten och säkerheten av cipaglukosidas alfa på ett kliniskt betydelsefullt sätt. Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion eller leverfunktion.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa hos patienter i åldern över 65 år. Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för behandling med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa hos barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Miglustat är avsett för ska sväljas.

Miglustat hård kapsel har en krymphylsa för att förhindra att kapselskalen öppnas. Kapseln ska sväljas hel och tas på fastande mage.

Patienterna ska fasta i 2 timmar före och i 2 timmar efter att de tagit miglustat 65 mg hårda kapslar (se avsnitt 5.2). Under denna fyra timmar långa fasteperiod kan vatten, fettfri komjölk och te eller kaffe utan grädde, socker eller sötningsmedel konsumeras. Patienten kan återuppta normalt intag av mat och dryck 2 timmar efter att ha tagit miglustat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Kontraindikation för cipaglukosidas alfa.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar kan förekomma vid användning av miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts avseende användning av miglustat.

Interaktion med mat

Miglustat är känt för att ha en direkt effekt på enzymfunktionen hos viktiga disackaridaser i tarmepitelet. Specifikt hämmar miglustat disackaridaser med alfa-glykosidbindningar, inklusive sukras, maltas och isomaltas. Styrkan hos potentiella interaktioner kan omedelbart störa matsmältningsaktiviteten för sackaros, maltos och isomaltos, vilket leder till matsmältningsstörning, osmotiskt inflöde av vatten, ökad fermentering och produktion av irriterande metaboliter. Patienterna ska fasta i 2 timmar före och i 2 timmar efter att de tagit miglustat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för kvinnor

Tillförlitliga preventivmetoder måste användas av fertila kvinnor under behandling med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa och i 4 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3). Läkemedlet rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder en tillförlitlig preventivmetod.

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användningen av miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa hos gravida kvinnor. Miglustat passerar moderkakan. Djurstudier med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa, såväl som enbart miglustat, har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Behandling med miglustat kombinerat med cipaglukosidas alfa rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om miglustat och cipaglukosidas alfa utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att miglustat utsöndras och cipaglukosidas alfa avsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av behandling med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa på fertiliteten.

Inga effekter på spermiekoncentration, rörlighet och morfologi observerades hos 7 friska vuxna män som fick miglustat 100 mg peroralt två gånger dagligen i 6 veckor.

Hos hanrättor observerades ingen påverkan på spermatogenes efter administrering av miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa eller enbart miglustat. Prekliniska data från en studie av en annan miglustatprodukt utförd på rättor har dock visat att miglustat påverkar spermieparametrar negativt (rörlighet och morfologi) och därmed minskar fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Hos honrättor iaktogs en ökning i preimplantationsförlust för miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa respektive enbart miglustat (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Miglustat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen som endast kan tillskrivas miglustat 65 mg var förstoppning (1,3 %).

Lista i tabellform över biverkningar

Bedömningen av biverkningar baserades på information från patienter som behandlades med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa från den sammanslagna säkerhetsanalysen av de tre kliniska studierna. Den totala genomsnittliga exponeringstiden var 28,0 månader.

Biverkningar anges enligt MedDRA:s klassificering av organsystem i tabell 1. De motsvarande frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar för patienter behandlade med miglustat

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning (föredragen term)
Immunsystemet	Vanliga	Anafylaktisk reaktion ⁷
	Mindre vanliga	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Tremor, dysgeusi, parestesi
	Mindre vanliga	Balansstörning, migrän ⁴
Hjärtat	Vanliga	Takykardi ⁶
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni
	Mindre vanliga	Blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Astma
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående, buksmärta ¹ , flatulens, utspänd buk, kräkningar, förstoppning [†]
	Mindre vanliga	Obehag i buken [†] , kramp i matstrupen, smärta i munnen
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Urtikaria ³ , utslag ² , klåda, hyperhidros

	Mindre vanliga	Hudmissfärgning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer, myalgi, artralgi muskelsvaghet
	Mindre vanliga	Flanksmärta, muskeltrötthet, muskuloskeletal stelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, feber, frossa, perifer svullnad
	Mindre vanliga	Asteni, ansiktssmärta, nervositet [†] , icke-kardiell bröstsmärta
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodtryck ⁵
	Mindre vanliga	Minskat antal lymfocyter, minskat antal trombocyter [†]

[†] Rapporterat endast med miglustat.

¹ Buksmärta, smärta i övre delen av buken och smärta i nedre delen av buken ingår i begreppet buksmärta.

² Utslag och erytematösa utslag ingår i begreppet utslag.

³ Urtikaria, urtikariautslag och mekanisk urtikaria ingår i begreppet urtikaria.

⁴ Migrän och migrän med aura ingår i begreppet migrän.

⁵ Hypertoni och förhöjt blodtryck ingår i begreppet förhöjt blodtryck.

⁶ Takykardi och sinustakykardi ingår i begreppet takykardi.

⁷ Anafylaxi, anafylaktiska reaktioner och anafylaktoida reaktioner ingår i begreppet anafylaktiska reaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Leukopeni, granulocytopeni, neutropeni, yrsel och parestesi har observerats hos patienter med humant immunbristvirus (HIV) som får miglustat i en dos på 800 mg/dag eller högre.

Hantering

I händelse av överdosering ska understödjande medicinsk vård ges omedelbart. Fullständig blodstatus ska kontrolleras med avseende på minskat antal vita blodkroppar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX06

Verkningsmekanism

Miglustat är en farmakokinetisk enzymstabiliserare av cipaglukosidas alfa.

Miglustat binder selektivt till cipaglukosidas alfa i blodet under infusion. Därigenom stabiliseras konformationen av cipaglukosidas alfa och förlusten av enzymaktivitet minimeras medan det är kvar i cirkulationen. Denna selektiva bindning mellan cipaglukosidas alfa och miglustat är övergående med disassociation som förekommer i lysosomen. Enbart miglustat har ingen effekt på glykogenreduktion.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Opfolda för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av glykogeninlagringssjukdom typ II (Pompes sjukdom) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionshastigheten ($t_{\max}$) för miglustat var cirka 2 till 3 timmar. Vid den kliniska dosen, 260 mg, uppnådde plasmamiglustat ett $C_{\max}$ på cirka 3 000 ng/ml och ett $AUC_{0-\infty}$ på cirka 25 000 ng h/ml.

Effekter av föda

En signifikant effekt av föda observerades och resulterade i en minskning av $C_{\max}$ med 36 % och fördröjd absorption med cirka 2 timmar (se avsnitt 4.2).

Metabolism

Miglustat är i stort sett ometaboliserat med < 5 % av en radiomärkt dos som återfanns som glukuronider.

Miglustat är inte ett substrat av OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP eller BSEP. Miglustat är ett svagt substrat av P-glykoprotein (P-gp) och ett substrat av upptagningsbärarna OCT1 (uttryckt i levern) och OCT2 (uttryckt i njuren). Eftersom miglustat i stor utsträckning avskiljas ometaboliserat rentalt förväntas inte OCT1-hämmare resultera i någon kliniskt betydelsefull interaktion. OCT2-hämmare förväntas inte ha någon kliniskt betydelsefull effekt på renal avskiljning av och exponering för miglustat baserat på data från patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare) förväntas inte resultera i någon kliniskt betydelsefull interaktion med miglustat i tarmen baserat på rekommendationer om fasta och den höga absorptionshastigheten för miglustat ($t_{\max}$ på 2 timmar).

Miglustat är inte känt som ett substrat av eller en hämmare av cytokroma P450-enzym. Följaktligen är betydande interaktioner med läkemedel som är substrat av cytokroma P450-enzym osannolika.

Baserat på in vitro-bärarstudier är miglustat inte en hämmare av OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3- eller BSEP-bärare. Kliniskt betydelsefulla interaktioner i tarmen med P-gp- och BCRP-substrat och i levern vid portådern med OCT1, OATP1B1 och OATP1B3 förväntas inte förekomma baserat på rekommendationer om fasta och den höga absorptionshastigheten för miglustat.

Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden var cirka 6 timmar för miglustat. Oral clearance var cirka 10,5 l/h och distributionsvolymen i den terminala fasen var cirka 90 l.

Linjäritet/icke-linjäritet

Miglustat uppvisade dosproportionell kinetik.

Särskilda populationer

Kön, ålder och ras/etnicitet

Baserat på en farmakokinetisk analys av en poolad population, hade kön, ålder (18 till 74 år) och ras/etnicitet ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik för miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa-behandling har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

AUC_{0-24h} för miglustat ökade med 21 %, 32 % och 41 % hos patienter med lindrigt (kreatininclearance [CLcr] 60 till 89 ml/minut, uppskattat med Cockcroft-Gault), måttligt (CLcr 30 till 59 ml/minut), respektive svårt (CLcr 15 till 29 ml/minut) nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av njursjukdom i slutstadiet på farmakokinetiken för miglustat är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdoser och upprepade doser, gentoxicitet och mutagenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinom i tjocktarmen hos möss förekom ibland efter oral behandling med miglustat vid 210, 420 och 840/500 mg/kg/dag under en period på 2 år. Dessa doser motsvarar 8, 16 och 33/19 gånger en human dos på 200 mg tre gånger dagligen. Relevansen av dessa fynd för människor som tar miglustat är okänd vid de avsevärt lägre studerade doserna på 195 till 260 mg varannan vecka för Pompes sjukdom.

Reproduktiv och utvecklingsmässig toxikologi

I en segment I-studie av hanrättor observerades ingen effekt av behandling med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa eller enbart miglustat på spermatogenes.

I en studie av en annan miglustatprodukt på rättor resulterade oralt administrerat miglustat i atrofi/degeneration av sädesledare och testiklar vid en exponeringsfaktor på 2,0 för den maximala rekommenderade mänskliga dosen baserat på kroppsytan (mg/m²). Vidare observerades minskad spermatogenes med förändrad spermiemorfologi och -rörlighet samt minskad fertilitet observerades hos rättor vid en exponeringsfaktor på 0,6 baserat på kroppsytan. Minskad spermatogenes var reversibel hos rättor 6 veckor efter utsättning av den aktiva substansen.

I en segment I-studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos rättor observerades preimplantationsförlust hos den kvinnliga fertilitetskomponenten i studien både i gruppen som fick enbart miglustat och gruppen som fick kombinationsbehandling och ansågs vara miglustatrelaterad. För kombinationsbehandlingen var marginalerna vid den maximala rekommenderade mänskliga dosen av cipaglukosidas alfa och miglustat 27-faldiga respektive 4-faldiga baserat på den totala exponeringen över tid för dessa koncentrationer i plasma.

I en segment II-studie av embryo- och fosterutveckling observerades inga negativa rön som direkt kunde hänföras till cipaglukosidas alfa eller miglustat hos dräktiga rättor eller deras avkomma.

I en embryo- och fosterutvecklingsstudie av kaniner var effekterna på modern, inklusive minskat näringsintag och ökning i kroppsvikt, påvisbara för såväl enbart miglustat som kombinationsgruppen. Kombinationen av cipaglukosidas alfa och miglustat (men inte cipaglukosidas alfa utan miglustat) resulterade i en ökning i kardiovaskulära missbildningar (atretisk truncus pulmonalis, kammarseptumdefekt och förstörd aortabåge) hos kaniner vid 16-faldig respektive 3-faldig exponering för den maximala rekommenderade mänskliga dosen cipaglukosidas alfa respektive miglustat baserat på en enskild dos eller 112-faldig respektive 21-faldig exponering baserat på kumulativ dosering. Det går dock inte att utesluta att de negativa effekterna på embryo- och fosterutvecklingen som iaktogs hos kaniner kunde ha uppkommit efter en enskild exponering för kombinationen. Eftersom endast en kombinationsdos testades gick det inte att fastställa en högsta dosnivå vid vilken inga negativa effekter observerades (NOAEL) för kombinationsgruppen.

I en segment III-studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor observerades inga negativa effekter på modern eller den postnatala utvecklingen som direkt kunde hänföras till cipaglukosidas alfa eller miglustat. Analys av mjölk från råttor i gruppen som fick kombinationsbehandling visade på utsöndring av miglustat och avsöndring av cipaglukosidas alfa i mjölken. Kvoten för cipaglukosidas alfa-exponering i råttmjölk jämfört med plasma var 0,038 vid mätning 2,5 timmar efter given dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Sukralos (E955)
Kolloidal kiseldioxid

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)

Ätbart tryckbläck

Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglykol (E1520)
Schellack (E904)
Koncentrerad ammoniaklösning (E527)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 ml burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med 33 mm vitt barnskyddande polypropylenlock med etikett. Burköppningen är förseglad med ett induktionsförslutet foliefoder.

Burkar med 4 och 24 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 juni 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska Läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Opfolda 65 mg hårda kapslar
miglustat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 65 mg miglustat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

4 hårda kapslar

24 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

OBSERVERA: Opfolda ska endast användas tillsammans med cipaglukosidas alfa.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1737/001 4 hårda kapslar
EU/1/23/1737/002 24 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

opfolda

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
BURKETIKETT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opfolda 65 mg hårda kapslar
miglustat

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

En hård kapsel innehåller 65 mg miglustat.

4 hårda kapslar

24 hårda kapslar

6. ÖVRIGT

OBSERVERA: Opfolda ska endast användas tillsammans med cipaglukosidas alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Irland

EU/1/23/1737/001 4 hårda kapslar

EU/1/23/1737/002 24 hårda kapslar

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Opfolda 65 mg hårda kapslar miglustat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Opfolda är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Opfolda
3. Hur du tar Opfolda
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Opfolda ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Opfolda är och vad det används för

Vad Opfolda är

Opfolda är ett läkemedel som används i behandlingen av sent debuterad Pompes sjukdom hos vuxna. Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen ”miglustat”.

Vad det används för

Opfolda används alltid tillsammans med ett annat läkemedel som heter ”cipaglukosidas alfa”, en typ av enzymsättningsbehandling. Det är därför mycket viktigt att du även läser bipacksedeln för cipaglukosidas alfa.

Om du har några frågor om dina läkemedel, fråga läkare eller apotekspersonal.

Hur Opfolda fungerar

Personer med Pompes sjukdom har låga nivåer av enzymet surt alfa-glukosidas (GAA). Detta enzym hjälper till att kontrollera mängden glykogen (en typ av kolhydrater) i kroppen.

Vid Pompes sjukdom ansamlas stora mängder glykogen i kroppens muskler. Detta hindrar musklerna, till exempel musklerna som hjälper dig att gå, musklerna under lungorna som hjälper dig att andas och hjärtmuskeln, från att fungera ordentligt.

Opfolda binder till cipaglukosidas alfa under behandlingen. Detta ger cipaglukosidas alfa en mer stabil form, så att det lättare kan tas upp från blodet av de muskelceller som påverkas av Pompes sjukdom. Inne i cellerna fungerar cipaglukosidas alfa som surt alfa-glukosidas och hjälper till att bryta ned glykogen och hålla mängden glykogen under kontroll.

2. Vad du behöver veta innan du tar Opfolda

Använd inte Opfolda

- om du är allergisk mot miglustat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är allergisk mot cipaglukosidas alfa.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Opfolda.

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar

Opfolda används tillsammans med cipaglukosidas alfa, en typ av enzymsättningsbehandling, så du bör även läsa bipacksedeln för cipaglukosidas alfa. Dessa läkemedel kan orsaka biverkningar som du genast måste berätta för din läkare om. Detta inkluderar allergiska reaktioner. Tecken på allergiska reaktioner anges i avsnitt 4 under "Allergiska reaktioner". Dessa kan vara allvarliga och kan inträffa medan du får läkemedlet eller under timmarna därefter.

Tala omedelbart om för en läkare eller sjuksköterska om du får infusionsrelaterade eller allergiska reaktioner eller tror att du får det. Om du någon gång har fått någon sådan reaktion med en annan enzymsättningsbehandling ska du informera din läkare eller sjuksköterska innan du använder Opfolda.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till patienter som är under 18 år. Detta beror på att effekterna av Opfolda tillsammans med cipaglukosidas alfa inte är kända för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Opfolda

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta omfattar även receptfria läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Opfolda i kombination med cipaglukosidas alfa under graviditet. Din läkare kommer att diskutera riskerna och fördelarna med att ta dessa läkemedel med dig.

- Du ska inte ta Opfolda eller få cipaglukosidas alfa om du är gravid. Se till att du omedelbart talar om för din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att bli gravid. Det kan finnas risker för det ofödda barnet.
- Opfolda i kombination med cipaglukosidas alfa ska inte ges till kvinnor som ammar. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen.

Preventivmedel och fertilitet

Fertila kvinnliga patienter måste använda tillförlitliga preventivmedel under tiden som läkemedlen används och i 4 veckor efter att de har slutat ta båda läkemedlen.

Körförmåga och användning av maskiner

Opfolda har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du bör också läsa bipacksedeln för cipaglukosidas alfa, eftersom detta läkemedel kan påverka förmågan.

3. Hur du tar Opfolda

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur läkemedlet ska användas.

Hur mycket Opfolda du ska ta

- Opfolda (miglustat) kapslar måste användas tillsammans med cipaglukosidas alfa. Se även bipacksedeln för cipaglukosidas alfa.
- Om du väger 50 kg eller mer är den rekommenderade dosen 4 kapslar innehållande vardera 65 mg miglustat.
- Om du väger mellan 40 kg och 50 kg är den rekommenderade dosen 3 kapslar.

Hur ofta du ska ta Opfolda

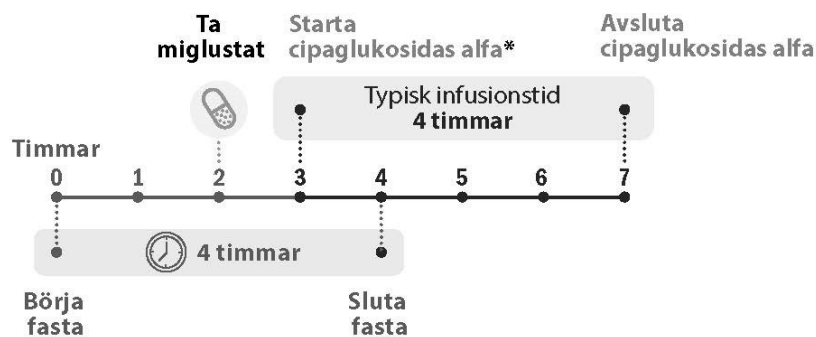
- Du kommer att få Opfolda och cipaglukosidas alfa en gång varannan vecka. Båda används samma dag.
- Ta alltid båda läkemedlen exakt enligt läkarens anvisningar, se figur 1. Detta är för att din behandling ska fungera så bra som möjligt.

Opfolda med mat

Du måste ta Opfolda via munnen på fastande mage.

- Fasta i 2 timmar före och 2 timmar efter att du tagit detta läkemedel.
- Under denna fyra timmar långa fasteperiod kan vatten, fettfri (skummad) komjölk och te eller kaffe utan grädde, socker eller sötningsmedel konsumeras.
- Du kan dricka fettfri komjölk med ditt te eller kaffe.
- Två timmar efter att du har tagit Opfolda kan du äta och dricka som vanligt igen.

Figur 1. Tidslinje för dos



* Miglustat 65 mg hårda kapslar ska tas cirka 1 timme, men inte mer än 3 timmar, innan infusionen med cipaglukosidas alfa påbörjas.

Byte från en annan enzymsättningsbehandling

Om du för närvarande behandlas med en annan enzymsättningsbehandling gäller följande:

- Din läkare kommer att tala om för dig när du ska sluta med den andra enzymsättningsbehandlingen innan du börjar med Opfolda.
- Tala om för din läkare när du tog din sista dos.

Om du har använt för stor mängd Opfolda

Tala omedelbart om för din läkare eller uppsök sjukhus om du av misstag tar fler kapslar än du ordinerats. Du kan löpa ökad risk att få biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4). Din läkare kommer att ge dig lämplig understödande vård.

Om du har glömt att ta Opfolda

Om du missar en dos av Opfolda, tala med läkare eller sjuksköterska. Kontakta din läkare eller sjuksköterska omedelbart för att boka om behandlingen med miglustat i kombination med cipaglukosidas alfa så snart som möjligt.

Om du slutar att ta Opfolda

Tala med din läkare om du vill avbryta behandlingen med Opfolda. Symtomen på din sjukdom kan förvärras om du slutar med behandlingen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Opfolda används tillsammans med cipaglukosidas alfa och biverkningar kan förekomma med båda dessa läkemedel.

Följande biverkningar kan förekomma:

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner kan ge symtom som utslag på olika ställen på kroppen, svullna ögon, långvariga andningssvårigheter, hosta, svullnad av läppar, tunga eller svalg, kliande hud och nässelutslag.

Tala omedelbart om för en läkare eller sjuksköterska om du får en allergisk reaktion eller tror att du får en. Informera din läkare eller sjuksköterska om du någon gång har fått någon sådan reaktion.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Allvarliga, livshotande allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner)
- Darrningar, skakningar (tremor)
- Smakstörningar
- Känslor såsom domningar, krypningar och stickningar (parestesi)
- Hög puls
- Lågt blodtryck
- Andnöd
- Diarré
- Illamående (nausea)
- Magsmärta
- Gaser i magen
- Uppsvällighet
- Kräkningar
- Förstoppning
- Nässelutslag
- Utslag
- Klåda i huden
- Kraftiga svettningar
- Smärtsamma muskelsammandragningar
- Muskelsmärta

- Muskelsvaghet
- Ledvärk
- Trötthet
- Feber
- Frossa
- Svullnad i händer, fötter, anklar, ben
- Ökat blodtryck

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Allergiska reaktioner
- Problem med att hålla eller upprätthålla balansen
- Migrän
- Ovanlig blekhet i huden
- Astma
- Obehag i magen
- Smärtsamma sammandragningar i matstrupen
- Smärta i munnen
- Hudmissfärgning
- Smärta i området mellan höften och revbenen
- Muskeltrötthet
- Muskelstelhet
- Svaghet
- Smärta i kinder, tandkött, läppar, haka
- Känsla av nervositet
- Bröstsmärtor

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Opfolda ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Opfolda innehåller

- Den aktiva substansen är miglustat. En hård kapsel innehåller 65 mg miglustat.
- Övriga innehållsämnen är:

Kapsels innehåll

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Sukralos (E955)
Kolloidal kiseldioxid

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)

Ätbart tryckbläck

Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglykol (E1520)
Koncentrerad ammoniaklösning (E527)
Schellack (E904)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Burkar med 4 och 24 kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Hård kapsel storlek 2 med grå ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel med "AT2221" tryckt i svart på underdelen, innehållande vitt till benvitt pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
e-post: 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-post: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+420) 800 142 207
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+36) 06 800 21202
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

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

Deutschland

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

España

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

France

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

Κύπρος

Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+357) 800 97595
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Malta

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tel: (+371) 800 05391

e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Amicus Therapeutics, UK Limited

Tel: (+44) 08 0823 46864

e-post: MedInfo@amicusrx.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.