

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opfolda 65 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 65 mg de miglustat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Cápsula dura

Cápsula dura de tamaño 2 (6,35 × 18,0 mm) con una tapa opaca de color gris y un cuerpo blanco opaco, con “AT2221” impreso en tinta negra en el cuerpo, que contiene un polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Opfolda (miglustat) es un estabilizador enzimático de la cipaglicosidasa alfa para el tratamiento de reposición enzimática a largo plazo en adultos con enfermedad de Pompe (deficiencia de α -glucosidasa ácida [GAA]) de inicio tardío.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias.

Miglustat 65 mg cápsulas duras se debe utilizar en combinación con cipaglicosidasa alfa. Se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de cipaglicosidasa alfa antes de tomar miglustat.

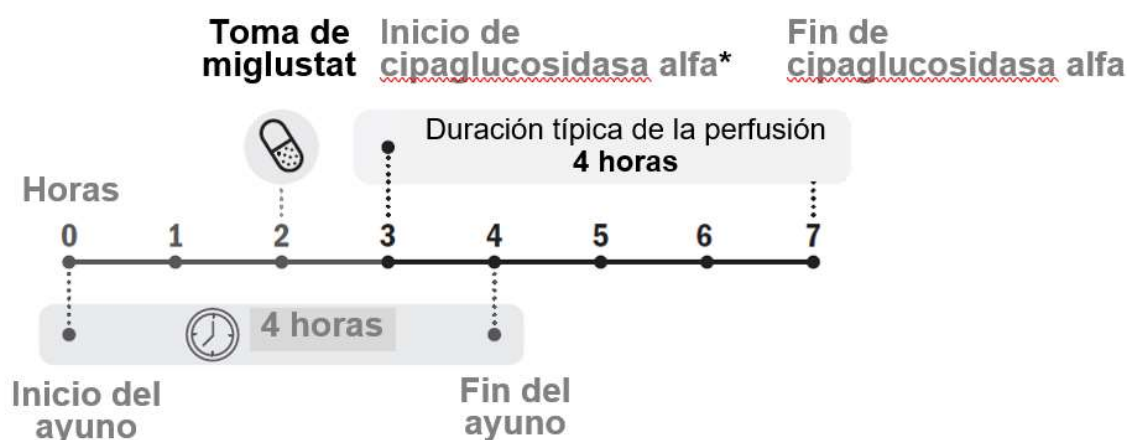
Posología

La dosis recomendada en adultos de 18 años o más se debe tomar por vía oral cada dos semanas y se basa en el peso corporal:

- Para pacientes de peso ≥ 50 kg, la dosis recomendada es 260 mg (4 cápsulas de 65 mg).
- Para pacientes de peso ≥ 40 kg y < 50 kg, la dosis recomendada es 195 mg (3 cápsulas de 65 mg).

Miglustat 65 mg cápsulas duras se debe tomar aproximadamente 1 hora y como máximo 3 horas antes del inicio de la perfusión de cipaglicosidasa alfa.

Figura 1. Desarrollo cronológico de las dosis



* Miglustat 65 mg cápsula dura se debe tomar aproximadamente 1 hora y como máximo 3 horas antes del inicio de la perfusión de cipaglucosidasa alfa.

La respuesta del paciente al tratamiento se debe valorar de forma periódica, sobre la base de una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En caso de respuesta insuficiente o de riesgos intolerables para la seguridad, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con miglustat 65 mg cápsulas duras en combinación con cipaglucosidasa alfa. Se debe continuar o interrumpir la administración de ambos medicamentos.

Dosis omitida

Si se omite la dosis de miglustat, el tratamiento se debe tomar lo antes posible. Si no se toma, no se debe iniciar la perfusión de cipaglucosidasa alfa. La perfusión de cipaglucosidasa alfa se puede iniciar 1 hora después de la toma de miglustat.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

La seguridad y la eficacia del tratamiento con miglustat en combinación con cipaglucosidasa alfa no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Con la administración cada dos semanas, no está previsto que el aumento de la exposición plasmática a miglustat a consecuencia de una insuficiencia renal o hepática moderada o grave afecte de forma apreciable a la exposición a cipaglucosidasa alfa, y tampoco está previsto que afecte a la eficacia y seguridad de cipaglucosidasa alfa de forma clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población de edad avanzada

La experiencia con el uso de miglustat en combinación con cipaglucosidasa alfa en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada. No es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del tratamiento con miglustat en combinación con cipaglucosidasa alfa en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Miglustat es para uso por vía oral.

Miglustat cápsula dura tiene un engaste para evitar la apertura de las cubiertas y se debe tragar entero en ayunas.

Los pacientes deben ayunar 2 horas antes y 2 horas después de la toma de miglustat 65 mg cápsula dura (ver sección 5.2). Durante este periodo de ayuno de 4 horas, se puede beber agua, leche de vaca desnatada y té o café, sin nata o leche entera, azúcares ni edulcorantes. El paciente puede reanudar el consumo normal de alimentos y bebidas 2 horas después de la toma de miglustat.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Contraindicación de la cipaglicosidasa alfa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se pueden producir reacciones adversas al medicamento con el uso de miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con el uso de miglustat.

Interacción con los alimentos

Miglustat tiene un efecto directo sobre la función enzimática de las principales disacaridasas del epitelio intestinal. En concreto, miglustat inhibe las disacaridasas con enlaces alfa-glucosídicos, como sacarasa, maltasa y la isomaltasa. La intensidad de las posibles interacciones puede interferir de forma inmediata en la actividad digestiva de la sacarosa, maltosa e isomaltosa, lo cual provocaría dispepsia, entrada osmótica de agua, aumento de la fermentación y producción de metabolitos irritantes. Los pacientes deben ayunar 2 horas antes y 2 horas después de la toma de miglustat.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa y durante 4 semanas tras finalizar el tratamiento (ver sección 5.3). El medicamento no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa en mujeres embarazadas. Miglustat atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales con miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa así como también con miglustat en monoterapia han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa durante del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si miglustat y cipaglicosidasa alfa se excretan en la leche materna (ver sección 5.3). Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la secreción de miglustat y la excreción de cipaglicosidasa alfa en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos relativos a los efectos del tratamiento con miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa sobre la fertilidad.

No se observaron efectos sobre la concentración de espermatozoides, la motilidad ni la morfología en 7 varones adultos sanos que recibieron miglustat 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 6 semanas.

En ratas macho, no se observaron efectos sobre la espermatogénesis después de la administración de miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa o de miglustat en monoterapia. Sin embargo, los datos preclínicos de un estudio en ratas en el que se utilizó otro producto con miglustat han mostrado que miglustat tiene efectos adversos sobre los parámetros de los espermatozoides (motilidad y morfología), por lo que reduce la fertilidad (ver sección 5.3).

En ratas hembra, se observó un aumento en las pérdidas embrionarias anteriores a la implantación con miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa y con miglustat en monoterapia (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de miglustat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia únicamente atribuible a miglustat 65 mg fue estreñimiento (1,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basó en los participantes tratados con miglustat en combinación con cipaglicosidasa alfa del análisis de seguridad agrupado en los 3 ensayos clínicos. La duración total media de la exposición fue de 28,0 meses.

Las reacciones adversas observadas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA en la Tabla 1.

Las categorías de frecuencia correspondientes se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con miglustat

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa (término preferente)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacción anafiláctica ⁷
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Temblores, disgeusia, parestesia
	Poco frecuentes	Trastornos del equilibrio, migraña ⁴
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia ⁶
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
	Poco frecuentes	Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Asma

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa (término preferente)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas, dolor abdominal ¹ , flatulencia, distensión abdominal, vómitos, estreñimiento [†]
	Poco frecuentes	Molestias abdominales [†] , espasmo esofágico, dolor oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria ³ , exantema ² , prurito, hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Manchas en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia, artralgia, debilidad muscular
	Poco frecuentes	Dolor en flanco, fatiga muscular, rigidez musculoesquelética
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, fiebre, escalofríos, edema periférico
	Poco frecuentes	Astenia, dolor facial, nerviosismo [†] , dolor torácico extracardíaco
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la presión arterial ⁵
	Poco frecuentes	Disminución de la cifra de linfocitos, disminución de la cifra de plaquetas [†]

[†] Notificados con miglustat solamente.

¹ Se agrupan bajo el término dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen y dolor en la parte baja del abdomen.

² Se agrupan bajo el término exantema: exantema y exantema eritematoso.

³ Se agrupan bajo el término urticaria: urticaria, exantema urticarial y urticaria mecánica.

⁴ Se agrupan bajo el término migraña: migraña y migraña con aura.

⁵ Se agrupan bajo el término hipertensión: hipertensión y aumento de la presión arterial I.

⁶ Se agrupan bajo el término taquicardia: taquicardia y taquicardia sinusal.

⁷ Anafilaxia, reacción anafiláctica y reacción anafilactoide se agrupan bajo el término reacción anafiláctica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se ha observado leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, mareos y parestesia en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que recibían miglustat a una dosis de 800 mg/día o superior.

Abordaje

En caso de sobredosis, se debe administrar el tratamiento complementario pertinente de inmediato. Hay que monitorizar los valores del hemograma para detectar una posible reducción de la cifra de leucocitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo, otros productos para el aparato digestivo y metabolismo. Código ATC: A16AX06

Mecanismo de acción

Miglustat es un estabilizador enzimático farmacocinético de la cipaglicosidasa alfa.

Miglustat se une de forma selectiva a cipaglicosidasa alfa en la sangre durante la perfusión y, de este modo, estabiliza la conformación de cipaglicosidasa alfa y minimiza la pérdida de actividad enzimática mientras está en la circulación. Esta unión selectiva entre cipaglicosidasa alfa y miglustat es transitoria y la disociación se produce en el lisosoma. Miglustat por sí solo no tiene ningún efecto en la reducción del glucógeno.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Opfolda en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la glucogenosis de tipo II (enfermedad de Pompe) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La velocidad de absorción ($t_{\text{máx}}$) de miglustat fue de aproximadamente 2 a 3 horas. A la dosis clínica, de 260 mg, la $C_{\text{máx}}$ de miglustat en plasma fue de aproximadamente 3000 ng/ml y el $\text{AUC}_{0-\infty}$, de unos 25 000 ng·h/ml.

Efecto de los alimentos

Se observó un efecto significativo de los alimentos que provocó una disminución del 36 % en la $C_{\text{máx}}$ y un retraso en la absorción de unas 2 horas (ver sección 4.2).

Metabolismo

En su mayor parte, miglustat no es metabolizado; la cantidad de la dosis marcada radioactivamente recuperada como glucurónidos fue <5 %.

Miglustat no es un sustrato de los transportadores de aniones orgánicos 1 (OAT1, por sus siglas en inglés), de los transportadores de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés), del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés), del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 (OATP1B3, por sus siglas en inglés), de la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1, por sus siglas en inglés), de la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 2-K (MATE2-K, por sus siglas en inglés), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) o de la proteína excretora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés). Miglustat es un sustrato débil de la glucoproteína P (gp-P) y un sustrato de los transportadores de captación de cationes orgánicos 1 (OCT1, por sus siglas en inglés) (expresados en el hígado) y de cationes orgánicos 2 (OCT2, por sus siglas en inglés) (expresados en el riñón). Dado que miglustat se excreta en gran medida por vía renal sin metabolizar, no se espera que los inhibidores de OCT1 den lugar a una interacción clínicamente significativa. A partir de datos de pacientes con insuficiencia renal grave, no se espera que los inhibidores de OCT2 afecten de una manera clínicamente significativa la excreción renal de miglustat y la exposición a este. A partir de las recomendaciones de ayuno y de la rápida absorción de miglustat ($t_{\text{máx}}$ de 2 horas), tampoco se espera que los inhibidores de la glucoproteína P (gp-P) produzcan una interacción clínicamente significativa con miglustat en el intestino.

Miglustat no es un sustrato o un inhibidor conocido de las enzimas del citocromo P450; por consiguiente, es poco probable que se produzcan interacciones significativas con medicamentos que sean sustratos de las enzimas del citocromo P450.

Según estudios de transportadores *in vitro*, miglustat no es un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP. A partir de las recomendaciones de ayuno y de la rápida absorción de miglustat, no se esperan interacciones clínicamente significativas en el intestino con los sustratos de la gp-P y de la BCRP ni en el hígado en la vena porta con OCT1, OATP1B1 y OATP1B3.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal de miglustat fue de aproximadamente 6 horas. El aclaramiento tras la administración oral fue de unos 10,5 l/h y el volumen de distribución en la fase terminal, de unos 90 l.

Linealidad

Miglustat presenta una cinética proporcional a la dosis.

Poblaciones especiales

Sexo, edad avanzada y raza/etnia

Según el análisis de los datos farmacocinéticos de la población agrupada, el sexo, la edad (18 a 74 años) y la raza/etnia no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a miglustat en combinación con cipaglucosidasa alfa.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del tratamiento con miglustat en combinación con cipaglucosidasa alfa no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

El AUC_{0-24h} de miglustat aumentó un 21 %, 32 % y 41 % en los pacientes con (aclaramiento de creatinina leve [Clcr] de 60 a 89 ml/min, estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault), moderado (Clcr de 30 a 59 ml/min) y grave (Clcr de 15 a 29 ml/min), respectivamente, en comparación con los pacientes con normofunción renal. Se desconoce el efecto de la nefropatía terminal sobre la farmacocinética de miglustat.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y mutagenicidad.

A veces se produjeron carcinomas en el intestino grueso de ratones tras el tratamiento oral con miglustat a dosis de 210, 420 y 840/500 mg/kg al día durante un periodo de 2 años. Estas cifras corresponden a 8, 16 y 33/19 veces la dosis en seres humanos de 200 mg tres veces al día. La relevancia de estos hallazgos para los seres humanos tratados con miglustat para la enfermedad de Pompe se desconoce a las dosis estudiadas de 195 a 260 mg cada dos semanas, las cuales son considerablemente inferiores.

Toxicología reproductiva y del desarrollo

En un estudio de segmento I en ratas macho, no se detectaron efectos de miglustat en combinación con cipaglucosidasa alfa o de miglustat en monoterapia sobre la espermatogénesis.

En otro estudio con miglustat en ratas, miglustat administrado por vía oral provocó atrofia/degeneración de los testículos y los túbulos seminíferos a exposiciones múltiples de 2,0, con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) basada en la superficie corporal (mg/m²). Además, se observó una disminución de la espermatogénesis con alteración de la morfología y la motilidad de los espermatozoides y una reducción de la fertilidad, en ratas a exposiciones múltiples de

0,6, a partir de la superficie corporal. La disminución de la espermatogénesis en ratas fue reversible después de 6 semanas de retirada del principio activo.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas (segmento I), se observaron pérdidas embrionarias anteriores a la implantación en el estudio de fertilidad en hembras, tanto con miglustat en monoterapia como con el tratamiento combinado, y se consideraron relacionadas con miglustat. En los casos de tratamiento combinado, los márgenes en la DMRH de cipaglucosidasa alfa y miglustat fueron 27 veces y 4 veces, respectivamente, en función del área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC) que representa la exposición.

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal de segmento II, no se observaron hallazgos adversos que se puedan atribuir directamente a cipaglucosidasa alfa o miglustat en ratas preñadas o en sus crías.

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal en conejos, los efectos maternos, incluida la disminución del consumo de alimentos y del aumento de peso corporal, fueron evidentes tanto en el grupo de miglustat en monoterapia como en el de tratamiento combinado. La combinación de cipaglucosidasa alfa con miglustat (pero no cipaglucosidasa alfa sin miglustat) produjo un aumento de las malformaciones cardiovasculares (tronco pulmonar atrésico, defecto del tabique ventricular y dilatación del arco aórtico) en conejos a 16 veces y 3 veces la exposición a la DMRH de cipaglucosidasa alfa y miglustat, respectivamente, en función de una dosis única, o 112 veces y 21 veces, respectivamente, en función de dosis acumuladas. Sin embargo, no es posible excluir que los efectos adversos embrionarios-fetales observados en los conejos pudieran haberse producido después de una única exposición al tratamiento combinado. No se pudo establecer una dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para el grupo de tratamiento combinado, ya que sólo se probó una dosis de la combinación.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal de segmento III en ratas, no se observaron efectos adversos en el desarrollo materno o posnatal que se puedan atribuir directamente a cipaglucosidasa alfa o miglustat. A partir de la evaluación de la leche de ratas del grupo de tratamiento combinado, se observó secreción de miglustat y excreción de cipaglucosidasa alfa en la leche de rata. A las 2,5 horas después de la administración de la dosis, la relación entre la exposición a cipaglucosidasa alfa en la leche de rata y el plasma fue de 0,038.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Almidón pregelatinizado (maíz)
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460i)
Sucralosa (E955)
Dióxido de silicio coloidal

Cubierta de las cápsulas

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de impresión comestible

Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio (E525)
Propilenglicol (E1520)
Goma laca (E904)
Solución de amoníaco fuerte (E527)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Botella de 40 ml de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón blanco de 33 mm de polipropileno a prueba de niños y etiqueta. La apertura de la botella está cerrada con un revestimiento de aluminio sellado por inducción.

Botellas de 4 y 24 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1737/001

EU/1/23/1737/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 junio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Opfolda 65 mg cápsulas duras
miglustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 65 mg de miglustat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

4 cápsulas duras
24 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

ATENCIÓN: utilizar Opfolda únicamente con cipaglucosidasa alfa.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

opfolda

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opfolda 65 mg cápsulas duras
miglustat

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Cada cápsula dura contiene 65 mg de miglustat.

4 cápsulas duras
24 cápsulas duras

6. OTROS

ATENCIÓN: utilizar Opfolda únicamente con cipaglucosidasa alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Irlanda

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Opfolda 65 mg cápsulas duras miglustat

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Opfolda y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Opfolda
3. Cómo tomar Opfolda
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Opfolda
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Opfolda y para qué se utiliza

Qué es Opfolda

Opfolda es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío en adultos. Este medicamento contiene el principio activo “miglustat”.

Para qué se utiliza

Opfolda se utiliza siempre con otro medicamento llamado “cipaglicosidasa alfa”, un tipo de tratamiento de reposición enzimática (TRE). Por tanto, es muy importante que también lea el prospecto de cipaglicosidasa alfa.

Si tiene cualquier duda sobre estos medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

Cómo actúa Opfolda

Las personas con la enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de una enzima llamada glucosidasa alfa ácida (GAA). Esta enzima ayuda a regular los niveles de glucógeno (un tipo de hidrato de carbono) en el organismo.

En la enfermedad de Pompe, se acumulan grandes cantidades de glucógeno en los músculos de todo el cuerpo. Esto impide el correcto funcionamiento de los músculos, por ejemplo los que ayudan a caminar, los que facilitan la respiración en los pulmones y el músculo cardíaco.

Opfolda se une a cipaglicosidasa alfa durante el tratamiento. Esto hace que la forma de cipaglicosidasa alfa sea más estable, de modo que puede ser más fácil la absorción de la sangre por las células musculares que están afectadas por la enfermedad de Pompe. Una vez en el interior de las células, cipaglicosidasa alfa actúa como la GAA, favoreciendo la descomposición del glucógeno y regulando sus niveles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Opfolda

No tome Opfolda

- Si es alérgico al miglustat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si es alérgico a la cipaglucoSIDasa alfa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Opfolda.

Preste atención a los efectos adversos graves

Opfolda se utiliza junto con cipaglucoSIDasa alfa, un tipo de tratamiento de reposición enzimática (TRE), por lo que también debe leer el prospecto de cipaglucoSIDasa alfa. Estos medicamentos pueden provocar efectos adversos que debe comunicar a su médico de inmediato, por ejemplo reacciones alérgicas. Los signos de una reacción alérgica se enumeran en la sección 4 “Reacciones alérgicas”. Estas reacciones pueden ser graves y producirse durante la administración del medicamento o en las horas posteriores.

Informe a su médico o enfermero de inmediato si sufre o cree que podría estar sufriendo una reacción asociada a la perfusión o una reacción alérgica. Antes de tomar Opfolda, informe a su médico o enfermero si alguna vez ha tenido una reacción de este tipo con otro TRE.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a pacientes menores de 18 años, porque se desconocen los efectos de Opfolda junto con cipaglucoSIDasa alfa en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Opfolda

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No hay datos del uso de Opfolda en combinación con cipaglucoSIDasa alfa durante el embarazo. Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar estos medicamentos.

- No tome Opfolda ni reciba cipaglucoSIDasa alfa si está embarazada. Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Puede haber riesgos para el bebé en gestación.
- Opfolda en combinación con cipaglucoSIDasa alfa no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Anticoncepción y fertilidad

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en las 4 semanas posteriores al cese de la administración de ambos medicamentos.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Opfolda sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. También debe leer el prospecto de cipaglucoSIDasa alfa, puesto que el medicamento puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Opfolda

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cantidad de Opfolda que se debe tomar

- Las cápsulas de Opfolda (miglustat) deben utilizarse con cipaglucoasidasa alfa. Consulte también el prospecto de cipaglucoasidasa alfa.
- Si pesa 50 kg o más, la dosis recomendada es de 4 cápsulas, cada una con 65 mg de miglustat.
- Si pesa entre 40 kg y 50 kg, la dosis recomendada es de 3 cápsulas.

Con qué frecuencia se debe tomar Opfolda

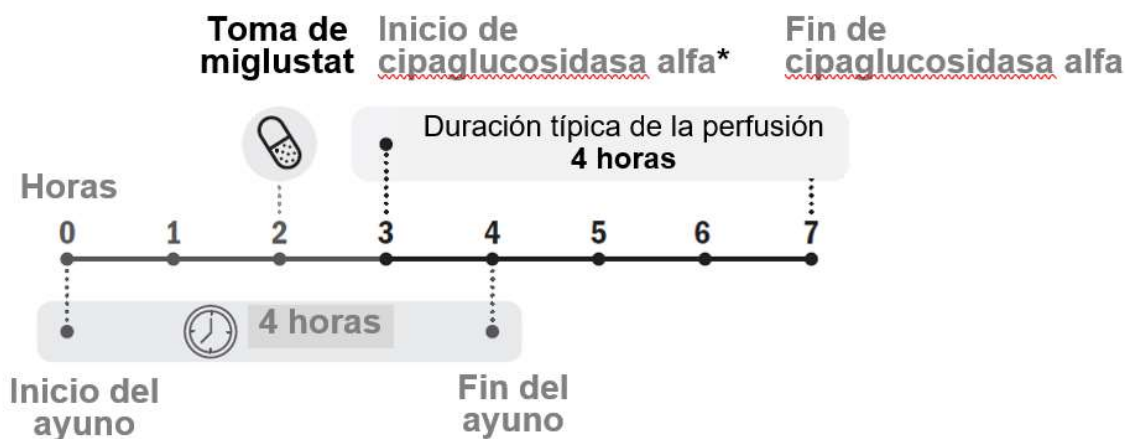
- Recibirá Opfolda y cipaglucoasidasa alfa una vez cada dos semanas. Ambos se administran el mismo día.
- Siga exactamente las instrucciones de administración de ambos medicamentos indicadas por su médico, ver figura 1. De este modo, el tratamiento puede funcionar lo mejor posible.

Toma de Opfolda con alimentos

Debe tomar Opfolda por vía oral con el estómago vacío.

- Tendrá que ayunar durante 2 horas antes y 2 horas después de tomar este medicamento.
- Durante este período de ayuno de 4 horas, puede beber agua, leche de vaca sin grasa (desnatada) y té o café. No beba crema, leche de vaca entera o semidesnatada, leches vegetales, azúcar o edulcorantes. Puedes beber leche descremada de vaca con té o café.
- Dos horas después de tomar Opfolda, puede volver a comer y beber con normalidad.

Figura 1. Desarrollo cronológico de las dosis



★ Miglustat 65 mg cápsula dura se debe tomar aproximadamente 1 hora y como máximo 3 horas antes del inicio de la perfusión de cipaglucoasidasa alfa.

Cambio desde otro tratamiento de reposición enzimática (TRE)

Si actualmente está recibiendo otro TRE:

- Su médico le indicará cuándo debe dejar el otro TRE antes de iniciar Opfolda.
- Informe a su médico de cuándo recibió la última dosis.

Si toma más Opfolda del que debe

Informe inmediatamente a su médico o acuda al hospital si accidentalmente toma más cápsulas de las que le han recetado. Es posible que aumente el riesgo de padecer efectos secundarios con este medicamento (ver sección 4). Su médico le proporcionará el tratamiento sintomático que necesite.

Si olvidó tomar Opfolda

Si olvida tomar una dosis de Opfolda, hable con su médico o enfermero. Póngase en contacto con su médico o enfermero de inmediato para volver a programar la administración de miglustat en combinación con cipaglucoasidasa alfa lo antes posible.

Si interrumpe el tratamiento con Opfolda

Hable con su médico si desea interrumpir el tratamiento con Opfolda. Los síntomas de su enfermedad quizá empeoren si interrumpe el tratamiento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Opfolda se utiliza junto con cipaglucosidasa alfa y cualquiera de estos medicamentos pueden producir efectos adversos.

Pueden producirse los siguientes efectos adversos:

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas pueden dar lugar a síntomas tales como sarpullido en cualquier parte del cuerpo, hinchazón de los ojos, dificultad para respirar prolongada, tos, hinchazón de los labios, la lengua o la garganta, picor en la piel y urticaria.

Informe a su médico o enfermero de inmediato si sufre o cree que podría estar sufriendo una reacción alérgica. Informe a su médico o enfermero si alguna vez ha tenido una reacción de este tipo.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Reacción alérgica grave potencialmente mortal (reacción anafiláctica)
- Temblor
- Alteración del gusto
- Sensación de entumecimiento, hormigueo, parestesia
- Taquicardia
- Presión arterial baja
- Dificultad para respirar
- Diarrea
- Náuseas
- Dolor de estómago
- Flatulencia
- Repleción abdominal
- Vómitos
- Estreñimiento
- Habón urticarial
- Erupción
- Picor en piel
- Sudoración excesiva
- Contracciones musculares dolorosas
- Dolor muscular
- Debilidad muscular
- Dolor articular
- Cansancio
- Fiebre
- Escalofríos
- Hinchazón en las manos, pies, tobillos y piernas
- Aumento de la presión arterial

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Reacción alérgica
- Incapacidad para mantener el equilibrio
- Migraña
- Palidez inusual
- Asma
- Estómago revuelto
- Contracciones dolorosas en el esófago
- Dolor bucal
- Cambio de color de la piel
- Dolor en la zona entre la cadera y las costillas
- Fatiga muscular
- Rigidez muscular
- Debilidad
- Dolor en las mejillas, las encías, los labios, la barbilla
- Nerviosismo
- Dolor en el pecho

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Opfolda

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Opfolda

- El principio activo es miglustat. Cada cápsula dura contiene 65 mg de miglustat.
- Los demás componentes son:

Contenido de las cápsulas

Almidón pregelatinizado (maíz)
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460i)
Sucralosa (E955)
Dióxido de silicio coloidal

Cubierta de las cápsulas

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de impresión comestible

Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio (E525)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amoníaco fuerte (E527)
Goma laca (E904)

Aspecto del producto y contenido del envase

Botellas de 4 y 24 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
Cápsula dura de tamaño 2 con tapa opaca gris y cuerpo opaco blanco con "AT2221" impreso en negro en el cuerpo, que contiene polvo blanco a blanquecino.

Titular de la autorización de comercialización

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
Correo electrónico: info@amicusrx.co.uk

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Nederland

Amicus Therapeutics BV

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

Ireland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+353) 1800 936 230
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ísland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Sími: (+354) 800 7634
Netfang: MedInfo@amicusrx.com

Italia
Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: (+39) 800 795 572
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

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

Latvija
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+371) 800 05391
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.