

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opfolda 65 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 65 mg Miglustat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapsel der Größe 2 (6,35 × 18,0 mm) mit einer grauen, opaken Kappe und einem weißen, opaken Körper, mit dem schwarzen Aufdruck „AT2221“, die weißes bis cremefarbenes Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Opfolda (Miglustat) ist ein Enzymstabilisator von Cipaglucosidase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen metabolischen oder neuromuskulären Erkrankungen hat.

Miglustat 65 mg Hartkapseln müssen in Kombination mit Cipaglucosidase alfa angewendet werden. Vor der Einnahme von Miglustat ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Cipaglucosidase alfa zu beachten.

Dosierung

Die empfohlene Dosis wird von Erwachsenen ab 18 Jahren alle zwei Wochen eingenommen und richtet sich nach dem Körpergewicht:

- Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg beträgt die empfohlene Dosis 260 mg (4 Kapseln zu 65 mg).
- Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg bis < 50 kg beträgt die empfohlene Dosis 195 mg (3 Kapseln zu 65 mg).

Miglustat 65 mg Hartkapseln sind etwa 1 Stunde, aber höchstens 3 Stunden vor Beginn der Cipaglucosidase-alfa-Infusion einzunehmen.

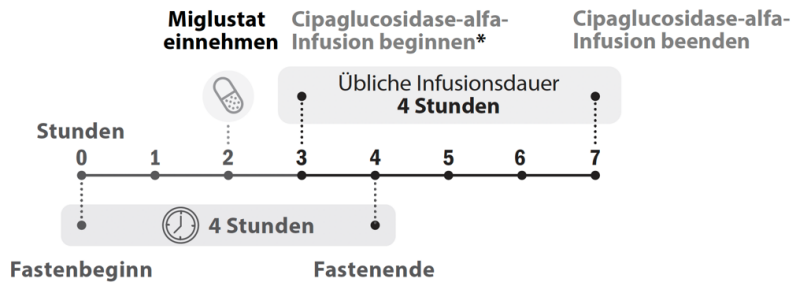
Siehe Abbildung 1

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ist regelmäßig basierend auf einer umfassenden Beurteilung aller klinischen Manifestationen der Erkrankung zu untersuchen. Bei unzureichendem Ansprechen oder nicht tolerierbaren Sicherheitsrisiken ist ein Abbruch der Behandlung mit Miglustat 65 mg Hartkapseln in Kombination mit Cipaglucosidase alfa zu erwägen. Es sind beide Arzneimittel entweder weiter zu verabreichen oder abzusetzen.

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme von Miglustat versäumt wird, hat die Einnahme so bald wie möglich zu erfolgen. Ohne Einnahme von Miglustat

Abbildung 1. Verabreichungszeitplan



* Miglustat 65 mg Hartkapseln sind etwa 1 Stunde, aber höchstens 3 Stunden vor Beginn der Cipaglucosidase-alfa-Infusion einzunehmen.

darf die Cipaglucosidase-alfa-Infusion nicht begonnen werden. Die Cipaglucosidase-alfa-Infusion kann 1 Stunde nach der Einnahme von Miglustat beginnen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion nicht untersucht. Bei einer Verabreichung alle zwei Wochen ist nicht zu erwarten, dass eine erhöhte Plasma-Miglustat-Exposition infolge einer mittelschweren oder schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Cipaglucosidase-alfa-Exposition nennenswert beeinflusst, oder die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipaglucosidase alfa in klinisch bedeutsamer Weise beeinträchtigt. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipaglucosidase alfa bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung wurde nicht beurteilt; hier kann kein spezielles Dosierungsschema empfohlen werden.

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa bei Patienten über 65 Jahren. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Miglustat ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Miglustat Hartkapsel weist eine Kreppe auf, um das Öffnen der Kapselhülle zu verhindern, und sie muss im Ganzen geschluckt und auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die Patienten dürfen 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Miglustat 65 mg Hartkapseln keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitt 5.2). Während dieser 4-stündigen Fastenperiode können Wasser, fettfreie (entrahmte) Kuhmilch und Tee oder Kaffee ohne Sahne, Zucker oder Süßstoffe getrunken werden. 2 Stunden

nach der Einnahme von Miglustat kann der Patient wieder normal essen und trinken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gegenanzeige für Cipaglucosidase alfa.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Anwendung von Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Miglustat durchgeführt.

Wechselwirkung mit Nahrung

Es ist bekannt, dass Miglustat eine direkte Wirkung auf die enzymatische Funktion wichtiger Disaccharidasen des Darmepithels hat. Insbesondere hemmt Miglustat Disaccharidasen mit alpha-glykosidischen Bindungen wie Sucrase, Maltase und Isomaltase. Das Ausmaß der potenziellen Wechselwirkungen kann die Verdauung von Saccharose, Maltose und Isomaltose unmittelbar beeinträchtigen, was zu Maldigestion, osmotischem Wassereinstrom, verstärkter Fermentation und der Bildung reizender Metaboliten führt. Die Patienten dürfen 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Miglustat keine Nahrung zu sich nehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 5.3). Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten aus der Anwendung von Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa bei Schwangeren

vor. Miglustat passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien mit Miglustat allein sowie mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Miglustat und Cipaglucosidase alfa in die Muttermilch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier haben die Sekretion /Ausscheidung von Miglustat und Cipaglucosidase alfa in die Milch gezeigt. Ein Risiko für Neugeborene/ Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abzubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa verzichtet werden soll bzw. die Behandlung abzubrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten bezüglich der Auswirkungen von Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa auf die Fertilität vor. Präklinische Daten an Ratten haben gezeigt, dass Miglustat Spermienparameter negativ beeinflusst (Motilität und Morphologie) und so die Fertilität reduziert (siehe Abschnitt 5.3). Bei 7 gesunden erwachsenen Männern, die 6 Wochen lang zweimal täglich 100 mg Miglustat einnahmen, wurden jedoch keine Auswirkungen auf die Konzentration, Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Miglustat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete nur Miglustat 65 mg zuzuschreibende Nebenwirkung war Obstipation (1,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf Teilnehmern der gepoolten Sicherheitsanalyse in den 3 klinischen Studien, die Miglustat in Kombination mit Cipaglucosidase alfa erhielten. Die mediane Gesamtexpositionsdauer betrug 17,2 Monate.

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse gemäß MedDRA aufgelistet. Die entsprechenden Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Miglustat-behandelten Patienten

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Tremor, Dysgeusie
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörung, Migräne ⁴
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie ⁶
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz ¹ , Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Erbrechen, Obstipation [†]
	Gelegentlich	Abdominale Beschwerden [†] , Ösophagusspasmus, orale Schmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Urtikaria ³ , Ausschlag ² , Pruritus, Hyperhidrosis
	Gelegentlich	Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie, muskuläre Schwäche
	Gelegentlich	Arthralgie, Flankenschmerz, Muskelermüdung, muskuloskelettale Steifigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Asthenie, Gesichtsschmerzen, Gefühl der Zerschundenheit [†] , Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, periphere Schwellung
Untersuchungen	Häufig	Blutdruck erhöht ⁵
	Gelegentlich	Lymphozytenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert [†]

† Nur für Miglustat berichtet

¹ Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch und Schmerzen im Unterbauch werden unter Abdominalschmerz zusammengefasst.

² Ausschlag und erythematöser Hautausschlag werden unter Ausschlag zusammengefasst.

³ Urtikaria, Nesselausschlag und mechanische Urtikaria werden unter Urtikaria zusammengefasst.

⁴ Migräne und Migräne mit Aura werden unter Migräne zusammengefasst.

⁵ Hypertonie und Blutdruck erhöht werden unter Blutdruck erhöht zusammengefasst.

⁶ Tachykardie und Sinustachykardie werden unter Tachykardie zusammengefasst.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, Schwindelgefühl, Parästhesie wurden bei Patienten mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) beobachtet, die Miglustat in einer Dosierung von 800 mg/Tag oder höher erhielten.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung hat sofort eine unterstützende medizinische Versorgung erfolgen. Das große Blutbild ist auf eine Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel. ATC-Code: A16AX06

Wirkmechanismus

Miglustat ist ein pharmakokinetischer Enzymstabilisator von Cipa-glucosidase alfa.

Miglustat bindet während der Infusion selektiv an Cipa-glucosidase alfa im Blut; dadurch wird die Konformation von Cipa-glucosidase alfa stabilisiert und der Verlust der Enzymaktivität während der Zirkulation minimiert. Diese selektive Bindung zwischen Cipa-glucosidase alfa und Miglustat ist vorübergehend, wobei die Dissoziation im Lysosom stattfindet. Miglustat allein hat keine Wirkung auf den Glykogenabbau.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Opfolda eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Glykogenose Typ II (Morbus Pompe) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorptionsrate (t_{max}) von Miglustat betrug etwa 2 bis 3 Stunden. Bei der klinischen Dosis von 260 mg erreichte Miglustat im Plasma eine C_{max} von etwa 3.000 ng/ml und eine $AUC_{0-\infty}$ von etwa 25.000 ng h/ml.

Einfluss von Nahrung

Nahrung hatte einen signifikanten Effekt, sie verringerte die C_{max} um 36 % und verzögerte die Resorption um etwa 2 Stunden, siehe Abschnitt 4.2.

Metabolismus

Miglustat wird kaum metabolisiert; < 5 % einer radioaktiv markierten Dosis wurden zu Glukuroniden abgebaut.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit für Miglustat betrug etwa 6 Stunden. Die orale Clearance betrug etwa 10,5 l/h und das Verteilungsvolumen in der terminalen Phase lag bei etwa 90 l.

Linearität

Miglustat zeigte eine dosisproportionale Kinetik.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht, ältere Patienten und ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf einer gepoolten populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Alter (18 bis 74 Jahre) und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Miglustat in Kombination mit Cipa-glucosidase alfa.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Miglustat in Kombination mit Cipa-glucosidase alfa wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die AUC_{0-24h} von Miglustat stieg bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance (CrCl) 60 bis 89 ml/Minute, geschätzt nach Cockcroft-Gault), mittelschwerer (CrCl 30 bis 59 ml/Minute) bzw. schwerer (CrCl 15 bis 29 ml/Minute) Nierenfunktionsstörung im

Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 21 %, 32 % bzw. 41 % an. Die Auswirkung von terminaler Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Miglustat ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und Mutagenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nach oraler Behandlung mit Miglustat in einer Dosierung von 210, 420 und 840/500 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 2 Jahren traten bei Mäusen gelegentlich Karzinome im Dickdarm auf. Diese Dosen entsprechen dem 8-, 16- und 33/19-Fachen einer Dosis beim Menschen von 200 mg dreimal täglich. Die Relevanz dieser Befunde für Menschen, die Miglustat einnehmen, ist für die erheblich niedrigeren untersuchten Dosen von 195 bis 260 mg alle zwei Wochen zur Behandlung von Morbus Pompe nicht bekannt.

Infertilität

In tierexperimentellen Studien zeigte Miglustat in Kombination mit Cipa-glucosidase alfa keinen Einfluss auf die Spermatogenese; bei Ratten, die mit Miglustat in Kombination mit Cipa-glucosidase alfa behandelt wurden, wurde jedoch eine Abnahme der Spermienmotilität beobachtet, die offenbar mit Miglustat in Zusammenhang stand.

Bei Ratten führte die orale Verabreichung von Miglustat in Dosen von 60 mg/kg/Tag und mehr zu einer Atrophie/Degeneration der Samenkanälchen und der Hoden. Eine verringerte Spermatogenese mit veränderter Spermienmorphologie und -motilität sowie eine verringerte Fertilität wurden bei Ratten beobachtet, die 14 Tage vor der Paarung Miglustat 20 mg/kg/Tag oral erhielten, wobei die Dosen unter der therapeutischen systemischen Exposition beim Menschen basierend auf der relativen Körperoberfläche (mg/m^2) lagen. Die verringerte Spermatogenese war bei Ratten nach einem 6-wöchigen Wirkstoffentzug reversibel.

Toxikologie und/oder Pharmakologie bei Tieren

In einer Segment-I-Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten wurde in der weiblichen Fertilitätskomponente der Studie ein Präimplantationsverlust sowohl bei Miglustat allein (60 mg/kg) als auch in der Kombinationsbehandlungsgruppe (Cipa-glucosidase alfa 400 mg/kg mit oralem Miglustat 60 mg/kg) beobachtet und als Miglustat-bedingt angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur) (E 470b)
Mikrokristalline Cellulose (E 460i)
Sucralose (E 955)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Lebensmitteltinte

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid (E 525)
Propylenglycol (E 1520)
Schellack (E 904)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flaschen mit 4 Kapseln: 2 Jahre
Flaschen mit 24 Kapseln: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

40-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißer, kindergesicherter 33-mm-Polypropylen Schutzkappe mit Etikett. Die Flaschenöffnung ist mit einer induktionsversiegelten Folie verschlossen.

Flaschen mit 4 und 24 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Opfolda 65 mg Hartkapseln



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND & ÖSTERREICH

Amicus Therapeutics GmbH
Willy-Brandt-Platz 3
81829 München
Telefon: 089/2488 798 10
Telefax: 089/2488 798 99

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt