

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Opfolda 65 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 65 mg de miglustat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

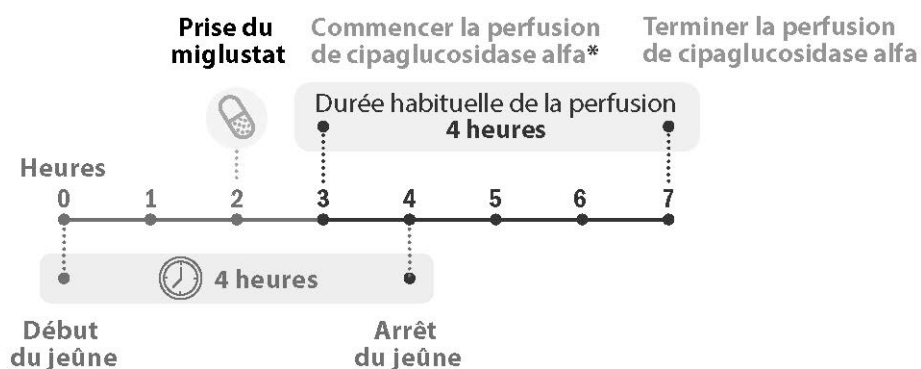
Posologie

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

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

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

Figure 1. Calendrier de dosage



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

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

Dose manquée

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

Populations particulières

Insuffisances rénale et hépatique

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Miglustat est destiné à une voie orale.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Interactions alimentaires

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes

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

Grossesse

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

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

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

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

[†] Rapportés avec le miglustat uniquement

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Prise en charge

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Effet des aliments

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

Métabolisme

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

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

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

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

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

Élimination

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

Linéarité

Le miglustat a démontré une cinétique proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Sexe, personnes âgées et origine ethnique/ethnicité

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

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

Enveloppe des gélules

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

Encre de marquage comestible

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Flacons de 4 et 24 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

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

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

Date de première autorisation :26 juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

