

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrOPFOLDA®
capsules de miglustat
65 mg, voie orale

Autres produits des voies digestives et du métabolisme, divers produits des voies digestives et du métabolisme

Amicus Therapeutics Canada Inc.
100 King Street West, Suite 1600
1 First Canadian Place
Toronto ON M5X 1G5
Canada

Date d'approbation :
2025-04-10

Importé et distribué par :
Innomar Strategies
8030 Esquesing Line
Milton, ON
L9T 6W3

Numéro de contrôle de la présentation : 276366

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES D'ÉTIQUETTES

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente	
--	--

TABLE DE MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES D'ÉTIQUETTES	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Grossesse	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives.....	13

8.5	Effets indésirables après la mise sur le marché.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions du médicament.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	18
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Essais cliniques par indication	19
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OPFOLDA (capsules de miglustat) est un stabilisateur d'enzyme indiqué en association avec le POMBILITI (cipaglucohydrolase alpha) dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Pompe à début tardif (déficit en α -glucohydrolase acide [GAA]) dont le poids est ≥ 40 kg.

OPFOLDA doit être utilisé en association avec la cipaglucohydrolase alpha. Pour obtenir des renseignements détaillés, veuillez consulter la monographie de produit de POMBILITI (cipaglucohydrolase alpha).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données limitées tirées des études cliniques laissent entendre que l'utilisation de l'OPFOLDA en association avec la cipaglucohydrolase alpha au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

OPFOLDA en association avec la cipaglucohydrolase alpha est contre-indiqué chez les :

- Patients qui présentent une hypersensibilité au miglustat ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les femmes qui sont enceintes ou qui pourraient le devenir. Si OPFOLDA en association avec la cipaglucohydrolase alpha est administré à des femmes en âge de procréer, celles-ci doivent être informées du danger potentiel pour le fœtus (voir [7.1.1 Grossesse](#)).
- Patients présentant une contre-indication à la cipaglucohydrolase alpha, y compris les :
 - patients ayant des antécédents d'hypersensibilité potentiellement mortelle ou de réactions associées à la perfusion (p. ex., anaphylaxie et réactions cutanées graves) à la cipaglucohydrolase alpha, ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant lorsque la réanalyse a échoué. Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de POMBILITI (cipaglucohydrolase alpha).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- OPFOLDA doit être utilisé en association avec la cipaglucohydrolase alpha. Consultez la monographie du POMBILITI (cipaglucohydrolase alpha) avant de prendre OPFOLDA.

- Vérifiez que les patientes en âge de procréer ne sont pas enceintes avant toute prise d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa. (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Grossesse](#)).
- La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement en s'appuyant sur une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie. En cas de réponse insuffisante ou de risques de sécurité intolérables, l'arrêt du traitement par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa doit être envisagé. La poursuite ou l'arrêt du traitement concerne les deux médicaments.

Patients présentant une insuffisance rénale

- L'innocuité et l'efficacité d'OPFOLDA en association avec un traitement par cipaglucoSIDase alfa n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale.
- Augmentation de l'exposition plasmatique au miglustat chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), d'après la modélisation. Réduisez la posologie d'OPFOLDA chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CLcr 30 à 59 mL/minute) ou sévère (CLcr 15 à 29 mL/minute) (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

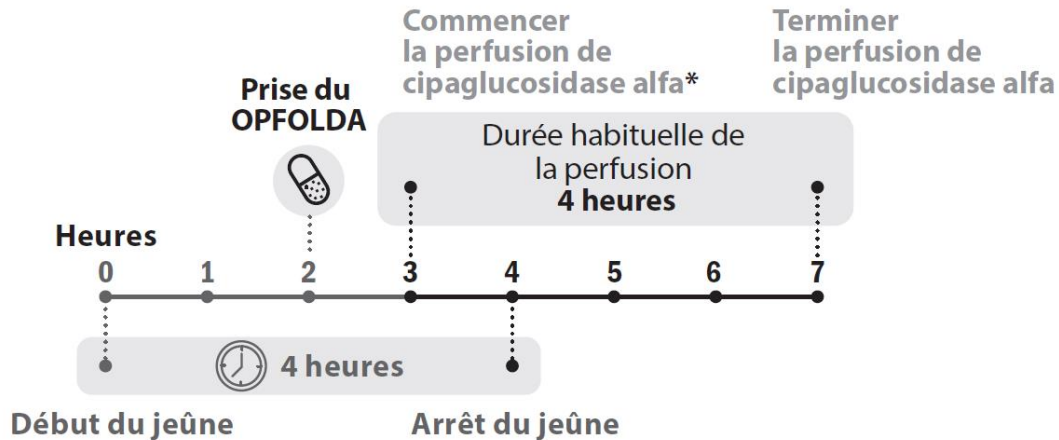
OPFOLDA doit être utilisé en association avec la cipaglucoSIDase alpha. La posologie recommandée de cipaglucoSIDase alfa est de 20 mg/kg de poids corporel administré toutes les deux semaines par perfusion intraveineuse. Veuillez consulter la monographie de produit du POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) pour obtenir des renseignements détaillés sur la posologie et les recommandations d'administration de la cipaglucoSIDase alfa.

La dose recommandée d'OPFOLDA est basée sur le poids corporel et doit être prise par voie orale toutes les deux semaines chez les adultes âgés de 18 ans et plus :

- Pour les patients dont le poids est ≥ 50 kg, la dose recommandée est de 260 mg (4 capsules de 65 mg).
- Pour les patients dont le poids est ≥ 40 kg et < 50 kg, la dose recommandée est de 195 mg (3 capsules de 65 mg).

OPFOLDA doit être pris environ 1 heure, mais pas plus de 3 heures, avant le début de la perfusion de cipaglucoSIDase alpha (voir [Figure 1](#)).

Figure 1 – Calendrier des doses



* En cas de retard de perfusion de cipaglucoaldose alfa, le début de la perfusion ne doit pas dépasser 3 heures après la prise d'OPFOLDA.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'innocuité et l'efficacité d'OPFOLDA en association avec le traitement par la cipaglucoaldose alfa n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (CLcr 60-89 mL/minute), la posologie recommandée d'OPFOLDA est la même que pour les patients ayant une fonction rénale normale. La posologie recommandée d'OPFOLDA chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère est indiquée dans le [Tableau 1](#) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Tableau 1 – Dose d'OPFOLDA recommandée* chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère

Poids du patient	Insuffisance rénale modérée [#] (Clcr 30-59 mL/minute)	Insuffisance rénale sévère [#] (Clcr 15-29 mL/minute)
Pour les patients ≥50 kg	195 mg (3 capsules de 65 mg)	195 mg (3 capsules de 65 mg)
Pour les patients ≥40 kg et <50 kg	130 mg (2 capsules de 65 mg)	130 mg (2 capsules de 65 mg)

* D'après la modélisation.

Fonction rénale classée selon la CLcr (clearance de la créatinine) d'après la formule de Cockcroft-Gault.

Utilisation chez les personnes âgées (≥65 ans)

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Utilisation chez les enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#)).

4.4 Administration

La capsule OPFOLDA est destinée à usage par voie orale et doit être prise à jeun. Le patient doit être à jeun 2 heures avant et 2 heures après la prise d'OPFOLDA (voir [Figure 1](#)).

Avalez les capsules d'OPFOLDA en entier avec des boissons non sucrées, notamment de l'eau, du thé et/ou du café sans crème, sucre ou édulcorants. Ne consommez pas d'autres boissons ou aliments pendant la période de jeûne de 4 heures (voir [Figure 1](#)). Le patient peut recommencer à manger et à boire normalement deux heures après la prise d'OPFOLDA.

La cipaglucoisidase alpha (20 mg/kg de poids corporel) doit être administrée par perfusion intraveineuse, qui doit commencer 1 heure après la prise d'OPFOLDA. Veuillez consulter la monographie de produit de POMBILITI (cipaglucoisidase alfa) pour obtenir des renseignements détaillés sur l'administration de la cipaglucoisidase alfa.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli de la dose d'OPFOLDA, ne commencez pas la perfusion de cipaglucoisidase alpha seule, et recommencez le traitement par ces deux médicaments dès que possible, comme détaillé sur la [Figure 1](#). En cas d'oubli ou de retard de la perfusion de cipaglucoisidase alpha de plus de 3 heures après la prise d'OPFOLDA, la cipaglucoisidase alpha ne doit pas être administrée et le traitement par ces deux médicaments doit être reprogrammé au moins 24 heures après la dernière prise d'OPFOLDA. En cas d'oubli de OPFOLDA et de la cipaglucoisidase alpha, reprenez le traitement dès que possible, comme indiqué à la [Figure 1](#).

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage d'OPFOLDA et/ou de cipaglucoisidase alfa n'a été signalé.

En cas de surdosage, des soins médicaux de soutien doivent être prodigués immédiatement, y compris la consultation d'un professionnel de la santé et une surveillance étroite de l'état clinique du patient.

Pour les informations les plus récentes sur la façon de traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec Santé Canada au numéro sans frais, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	capsule, 65 mg miglustat	amidon (de maïs) pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, encre pharmaceutique, gélatine, stéarate de magnésium, sucralose, tétraoxyde de trifer dioxyde de titane

Chaque capsule contient 65 mg de miglustat. Il s'agit d'une capsule de taille 2 (6,4 x 18,00 mm) de gélatine dure composée d'une coiffe opaque grise et un corps opaque blanc. Chaque capsule porte l'inscription « AT2221 » à l'encre noire sur le corps.

Les capsules dures d'OPFOLDA sont fournies dans une fiole HDPE de 40 cc (ensemble de 4 et ensemble de 24) avec un bouchon en polypropylène blanc de 33 mm de sécurité pour enfants avec opercule soudé par induction.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

OPFOLDA doit être administré en association avec la cipaglucohydrolase alpha. Veuillez consulter la monographie de produit de POMBILITI (cipaglucohydrolase alpha) pour une description détaillée des risques supplémentaires associés à la cipaglucohydrolase alpha, y compris, mais sans s'y limiter, les **réactions d'hypersensibilité graves**, les **réactions associées à la perfusion**, les **réactions liées aux complexes immunitaires** et le **risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë** chez les patients réceptifs.

Cancérogénèse et génotoxicité

Les preuves de cancérogénicité et de génotoxicité avec OPFOLDA se limitent à des signes non cliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été réalisée avec OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa. Étant donné que des étourdissements, de l'hypotension et de la somnolence ont été signalés comme des effets indésirables, OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est de mise lors de la conduite ou de l'utilisation d'un véhicule ou de machines potentiellement dangereuses.

Santé reproductive

Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines après la dernière dose d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). D'après les résultats d'études sur la reproduction animale, OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha peut causer des dommages embryo-fœtaux lorsqu'il est administré à une femme enceinte et est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception fiable. (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet de l'utilisation d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa sur la fertilité de l'être humain.

Une augmentation de la perte pré-implantation a été notée avec le miglustat en association avec la cipaglucoSIDase alfa et avec le miglustat en monothérapie dans les études de toxicité pour la reproduction et le développement chez des rats mâles accouplés à des femelles non traitées et chez des femelles accouplées à des mâles non traités (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). D'après la perte préimplantatoire observée chez les rats femelles et mâles, OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha peut altérer la fertilité humaine féminine et masculine.

Risque tératogène

D'après les résultats d'études sur la reproduction animale, OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha peut causer des lésions embryo-fœtales lorsqu'il est administré à une femelle enceinte et est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Dans une étude sur le développement embryonnaire-fœtal du lapin, les malformations des gros vaisseaux et du cœur ont augmenté chez la progéniture de lapines gravides traitées avec du miglustat pris par voie orale en association avec la cipaglucoSIDase alpha, soit une multiplication par 3 et par 16, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) est basée sur l'exposition plasmatique à l'ASC (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alpha est contre-indiqué pendant la grossesse sur la base des résultats des études animales et en raison de son risque potentiel inconnu chez l'homme (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il n'existe aucune donnée pour les êtres humains sur l'utilisation d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alfa chez des femmes enceintes. La cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat ainsi qu'avec le miglustat en monothérapie ont montré une toxicité pour la reproduction et le développement dans des études animales (c.-à-d. chez le rat et le lapin), y compris la perte préimplantatoire et des grappes de malformations des grands vaisseaux et du cœur chez la progéniture (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence d'OPFOLDA seul ou en association avec la cipaglucoisidase alpha dans le lait maternel humain, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une sécrétion de miglustat dans le lait (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En raison d'un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités qui ne peut être exclu, il faut informer les femmes que l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alfa.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Il existe des données cliniques limitées sur OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alpha chez les patients âgés. Des données limitées suggèrent que l'utilisation d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alpha dans la population gériatrique n'est pas associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. Étant donné que les essais cliniques d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alpha n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alfa, aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour déterminer s'ils réagissent différemment des patients adultes plus jeunes. Sur le nombre total de patients traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alpha dans les essais cliniques sur la maladie de Pompe à début tardif (LOPD), 17 (11 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, et aucun n'était âgé de 75 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) rapportés chez les sujets traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoisidase alfa dans les trois études étaient les céphalées, la diarrhée, la fatigue, les nausées, les douleurs abdominales, la pyrexie et les frissons.

L'effet indésirable le plus souvent signalé uniquement attribuable à l'administration de miglustat 65 mg était la constipation (1,3 %).

Les effets indésirables graves signalés dans les trois études étaient les suivants : urticaire (2,0 %), anaphylaxie (1,3 %), frissons (0,7 %), toux (0,7 %), bouffées vasomotrices (0,7 %), pyrexie (0,7 %), présyncope (0,7 %), dyspnée (0,7 %), œdème pharyngé (0,7 %), respiration sifflante (0,7 %) et hypotension (0,7 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. C'est pourquoi les fréquences des effets indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas nécessairement les fréquences observées en pratique, et ces fréquences ne doivent pas être comparées aux fréquences signalées dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

L'analyse de sécurité groupée de trois essais cliniques a inclus 151 patients adultes atteints de la maladie de Pompe à début tardif (LOPD) traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoaldose alfa, y compris :

- 85 patients dans l'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé activement chez les adultes,
- 37 patients dans l'essai d'extension en ouvert où les patients sont passés d'un produit approuvé à base d'aldose alfa à OPFOLDA en association avec la cipaglucoaldose alfa,
- 29 patients dans un essai en ouvert.

L'évaluation des effets indésirables a été réalisée à partir des sujets traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoaldose alfa dans le cadre de trois essais cliniques. La durée médiane du traitement était de 28,0 mois.

L'essai clinique de phase 3 (PROPEL) a inclus 123 patients adultes atteints de LOPD qui ont été randomisés pour recevoir un traitement par OPFOLDA en association avec la cipaglucoaldose alpha ou l'aldose alfa en association avec un placebo. Les effets indésirables de l'essai clinique de phase 3 (PROPEL) sont répertoriés par classe d'organe du système MedDRA dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 - Résumé des effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients de l'essai clinique de phase 3 (PROPEL)

	OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa N = 85 n (%)	Alglucosidase alfa en association avec un placebo N = 38 n (%)
Affections cardiaques		
Tachycardie ^{‡4}	2 (2,4 %)	0
Affections gastro-intestinales		
Distension abdominale	3 (3,5 %)	2 (5,3 %)**
Douleurs abdominales ^{‡1}	2 (2,4 %)	4 (10,5 %)
Diarrhée	5 (5,9 %)	2 (5,3 %)**
Nausées	2 (2,4 %)**	5 (13,2 %)**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Frissons	2 (2,4 %)*	0
Pyrexie	3 (3,5 %)	1 (2,6 %)*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	2 (2,4 %)	0
Affections du système nerveux		
Étourdissements*	4 (4,7 %)*	2 (5,3 %)*
Dysgueusie	24 (2,4 %)	0
Maux de tête ^{‡5}	7 (8,2 %)	3 (7,9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	3 (3,5 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		
Prurit	2 (2,4 %)*	2 (5,3 %)
Éruptions cutanées ^{‡2}	3 (3,5 %)*	0
Urticaire ^{‡3}	2 (2,4 %)*	0
Affections vasculaires		
Bouffées vasomotrices*	2 (2,4 %)*	0

* Lié à la cipaglucoSIDase alfa/alglucosidase alfa seule

** Lié à OPFOLDA/placebo seul

‡ Les effets indésirables qui sont apparentés d'un point de vue médical ont été regroupés sous un seul terme préférentiel.

1 Les douleurs abdominales, les douleurs abdominales supérieures et les douleurs abdominales inférieures sont regroupées sous le terme "douleurs abdominales".

2 Les éruptions cutanées, les éruptions érythémateuses et les éruptions maculaires sont regroupées sous le terme "éruptions cutanées".

3 L'urticaire, l'urticaire mécanique et l'éruption urticarienne sont regroupés sous le terme "urticaire".

4 La tachycardie et la tachycardie sinusale sont regroupées sous le terme "tachycardie".

5 Les maux de tête, la migraine et la migraine avec aura sont regroupées sous le terme "maux de tête".

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les réactions indésirables qui ont été rapportées dans les essais cliniques chez moins de 2 % des patients dans le cadre d'une analyse groupée de trois essais cliniques étaient les suivantes :

Affections gastro-intestinales : constipation[†], douleur buccale, douleur œsophagienne*, dyspepsie*, gêne abdominale[†], langue enflée*, malaise buccal*, spasme œsophagien

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur*, douleur au visage, douleur au site de perfusion*, douleur thoracique non cardiaque, enflure du visage*, gêne au niveau de la poitrine*, gonflement au site de la perfusion*, gonflement périphérique, malaise*, sensation de nervosité[†]

Affections du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique^{‡2}

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : abrasions de la peau*

Investigations : diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de plaquettes[†], variation de la température corporelle*

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur sur le flanc, faiblesse musculaire, fatigue musculaires, raideur musculo-squelettiques

Affections du système nerveux : dysgueusie, migraine^{‡1}, parasthésie, présyncope*, sensation de brûlure*, trouble de l'équilibre

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, gêne oropharyngées*, œdème pharyngé*, respiration sifflante*, toux*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : changement de couleur de la peau, œdème cutané*

Affections vasculaires : hypotension, pâleur

* Lié à la cipagluco-sidase alfa seule; † Lié au miglustat seul; ‡ Les effets indésirables qui sont médicalement liés ont été regroupés en un seul terme préférentiel; 1 La migraine et la migraine avec aura sont regroupées sous le terme "migraine". 2 Réaction anaphylactique, l'anaphylaxie sont regroupées sous la réaction anaphylactique. La réaction anaphylactoïde est codée manuellement en anaphylaxie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives

Il n'y a pas eu de résultats de laboratoire anormaux cliniquement significatifs avec OPFOLDA en association avec la cipagluco-sidase alpha dans les études cliniques.

8.5 Effets indésirables après la mise sur le marché

Aucun nouveau résultat d'innocuité modifiant le profil d'innocuité d'OPFOLDA en association avec la cipaglucohydrolase alpha n'a été observé après la mise sur le marché.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions du médicament

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec OPFOLDA ou avec OPFOLDA en association avec la cipaglucohydrolase alpha.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'OPFOLDA ou d'OPFOLDA en association avec la cipaglucohydrolase alpha avec les risques comportementaux individuels (par exemple, tabagisme, consommation de cannabis et/ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Études in vitro sur les enzymes du cytochrome P450 (CYP) : le miglustat n'est pas un substrat ou un inhibiteur connu du métabolisme des enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ou CYP4A11.

Systèmes de transport : le miglustat est un substrat de P-gp, OCT1 et OCT2, mais pas un substrat de OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP ou BSEP. Le miglustat est un inhibiteur de MATE1, mais n'est pas un inhibiteur de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, P-gp, BCRP ou BSEP. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec OPFOLDA.

9.5 Interactions médicament-aliment

Un effet alimentaire significatif a été observé. L'administration concomitante de miglustat avec de la nourriture a entraîné un retard d'absorption d'environ 2 heures et une diminution de la C_{max} de 36 % chez les sujets sains. Les patients doivent être à jeun **pendant** 2 heures avant et pendant 2 heures après la prise d'OPFOLDA (voir [4.4 Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La maladie de Pompe (déficit en maltase acide, maladie de stockage du glycogène de type II [GSD II], glycogénose de type II) est une myopathie métabolique rare causée par un déficit en enzyme alpha-glucohydrolase acide (GAA) qui dégrade le glycogène dans le lysosome. Le déficit en GAA entraîne l'accumulation progressive de glycogène intra-lysosomal, une autophagie défectueuse et une perturbation de la fonction cellulaire, principalement dans les cellules des muscles lisses, cardiaques et squelettiques.

Le miglustat se lie avec la cipaglucohydrolase alpha, la stabilise et réduit l'inactivation dans le sang après la perfusion. Le miglustat lié est dissocié de la cipaglucohydrolase alpha après son internalisation et transporté dans les lysosomes. Le miglustat en monothérapie n'a pas d'activité pharmacologique dans le clivage du glycogène.

10.2 Pharmacodynamie

Dans l'essai de phase 3, PROPEL, les sujets traités par le miglustat en association avec 20 mg/kg de cipaglucohydrolase alpha (n = 84) ont présenté une réduction moyenne de -22-31,5 % (IC à 95 % : -38,3 %, -24,8 %) en tétrasaccharide de glucose urinaire (Hex-4) au bout de 52 semaines. La relation exposition-réponse et l'évolution temporelle de la réponse pharmacodynamique pour l'innocuité et l'efficacité d'OPFOLDA n'ont pas été entièrement caractérisées.

10.3 Pharmacocinétique

Le miglustat démontre une pharmacocinétique proportionnelle à la dose sur une large gamme de doses de 50 mg à 1120 mg en dose unique. La concentration maximale (C_{max}) du miglustat et l'aire sous la courbe plasmatique concentration-temps (ASC) augmentent proportionnellement sur une plage posologique de 130 mg à 260 mg (0,5 à 1 fois la dose recommandée approuvée de 260 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus). À la dose clinique recommandée de 260 mg d'OPFOLDA, la C_{max} moyenne était d'environ 3000 ng/mL et l'ASC_{0-∞} moyenne était d'environ 25000 ng*h/mL.

Tableau 4 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du miglustat administré à des patients atteints de LOPD à la dose clinique

	Cohorte	C_{max}^a (ng/mL)	T_{max}^b (h)	$t_{1/2}^c$ (h)	ASC _{0-∞} ^a (ng*h/mL)	CL _T ^c (L/h)	Vd ^c (L)
Miglustat, 260 mg	1	3089 (28,8)	3,00 (0,92 - 4,05)	5,97 (18,1)	24938 (30,6)	10,8 (18,1)	93,9 (35,2)
Miglustat, 260 mg	3	3000 (17,5)	2,60 (2,00 - 3,00)	5,77 (17,8)	25735 (16,5)	10,2 (15,1)	86,3 (28,4)

Abréviations : ASC_{0-∞} = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps 0 à l'infini; CL_T = la clairance totale après l'administration intraveineuse; C_{max} = la concentration plasmatique maximale observée; $t_{1/2}$ = demi-vie; T_{max} = le moment où l'on observe la concentration maximale observée; V_d = volume de distribution de la phase terminale après administration par voie orale

Remarque : Cohorte 1 : adultes ambulatoires ayant déjà bénéficié d'une ETS et atteints de LOPD ; Cohorte 3 : adultes ambulatoires n'ayant jamais bénéficié d'une ETS et atteints de LOPD.

^a Moyenne géométrique (% de CV)

^b Médiane (min. - max.)

^c Moyenne arithmétique (% de CV)

Absorption

Le taux d'absorption (t_{max}) du miglustat était d'environ 2 à 3 heures.

Effet des aliments

Un effet significatif des aliments a été observé et a entraîné une diminution de la C_{max} de 36 % et un retard d'absorption d'environ 2 heures (voir [4.4 Administration](#)).

Métabolisme

Le miglustat est en grande partie non métabolisé et < 5 % de la dose radiomarquée est récupérée sous forme de glucuronides.

Distribution

Le volume apparent de distribution du miglustat était d'environ 94 L chez les patients adultes atteints de LOPD.

Élimination

La clairance apparente du miglustat était d'environ 10 L/h. La demi-vie d'élimination terminale était d'environ 6 heures. La principale voie d'excrétion du miglustat est rénale.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du miglustat en fonction de l'âge (18 à 74 ans) et du sexe.

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, le sexe, l'âge (18 à 74 ans), les antécédents d'ETS et la race ou l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au miglustat en association avec la cipaglucoSIDase alpha.

- **Enfants** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées** : Sur la base de l'expérience limitée relative à l'utilisation de la cipaglucoSIDase alfa en association avec un traitement par le miglustat chez les patients âgés de plus de 65 ans et d'une analyse pharmacocinétique de population groupée, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés.
- **Sexe** : D'après l'analyse pharmacocinétique de population groupée, le sexe n'a pas eu d'effet significatif d'un point de vue clinique sur l'exposition au miglustat en association avec la cipaglucoSIDase alfa.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du miglustat est inconnu. La pharmacocinétique du miglustat en association avec le traitement par la cipaglucoSIDase alpha n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : L'ASC_{0-24hr} du miglustat a augmenté de 21 %, 32 % et 41 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr 60 à 89 mL/minute, estimée par Cockcroft-Gault), modérée (CLcr 30 à 59 mL/minute) et sévère (CLcr 15 à 29 mL/minute), respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale sur la base de la modélisation. La réduction posologique d'OPFOLDA est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'effet de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique du miglustat est inconnu.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

Ne pas utiliser si l'opercule intérieur est abîmé ou absent.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

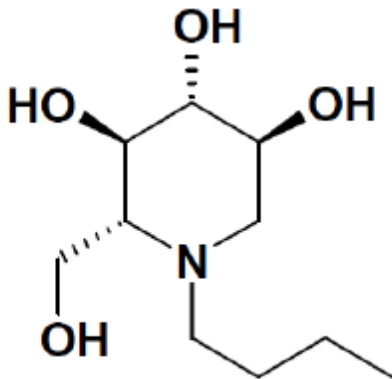
Substance pharmaceutique

Nom propre/commun : miglustat

Nom chimique : 1,5-(butylimino)-1,5-didéoxy-D-glucitol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{21}NO_4$ et 219,28 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le miglustat est un solide cristallin (poudre) blanche à blanc cassé. Le miglustat est hautement soluble dans l'eau (> 1000 mg/mL sous forme de base libre).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Tableau 5 - Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur la maladie de Pompe à début tardif

N ^o d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
ATB200-03 (PROPEL)	Multicentrique, à double insu, randomisée et à comparateur actif	20 mg/kg de cipagluco­sidase alfa par IV + capsules de 195 ou 260 mg de miglustat voie orale, toutes les deux semaines Ou 20 mg/kg de cipagluco­sidase alfa par voie IV + placebo par voie orale, toutes les deux semaines Durée : 52 semaines	123*	46,8 ans (de 19 à 74 ans)	Hommes : 56 Femmes : 67

* La population en intention de traiter (ITT) comprenait 123 sujets. La population d'efficacité, excluant un cas particulier, était composée de 122 sujets. IV : intraveineuse

Un essai clinique international multicentrique de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un traitement actif, d'une durée de 52 semaines, a été mené chez des sujets adultes (≥ 18 ans) et pesant 40 kg ou plus chez qui la maladie de Pompe à début tardif avait été diagnostiquée. Les sujets ont été randomisés 2:1 et ont reçu OPFOLDA en association avec la cipagluco­sidase alfa ou algluco­sidase alfa plus un placebo toutes les deux semaines pendant 52 semaines. La population d'efficacité comprenait un total de 122 sujets, dont 95 (78 %) avaient déjà bénéficié d'une ETS avec algluco­sidase alfa (ayant déjà bénéficié d'une ETS) et 27 (22 %) n'avaient jamais bénéficié d'une ETS (patients naïfs).

Les données démographiques, la distance de base de référence au test de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Distance, 6MWD) et la capacité vitale forcée (CVF) en pourcentage de la valeur prédite en position assise étaient représentatives de la population et généralement similaires dans les deux groupes de traitement. Plus des deux tiers (67 %) des sujets ayant déjà bénéficié d'une ETS suivaient ce traitement depuis plus de cinq ans avant de participer à l'étude PROPEL (moyenne de 7,4 ans).

Les critères d'efficacité comprenaient l'évaluation de la fonction motrice et de la fonction pulmonaire.

Fonction motrice

Distance de marche de 6 minutes (6MWD) à 52 semaines

Les résultats d'efficacité de la 6MWD sont résumés dans le [Tableau 6](#).

Comparaison des patients ayant déjà bénéficié d'une ERT et des patients naïfs) :

Les sujets ayant déjà bénéficié d'une ETS et traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa (n = 65) ont vu leur distance de marche s'améliorer en moyenne de 16,5 mètres en 52 semaines par rapport à la distance initiale, contre une moyenne de 0,6 mètre pour l'alglucoSIDase alfa plus placebo (n = 30), ce qui indique un effet du traitement par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa de 16,1 mètres (IC à 95 % : -0,1, 32,3).

Les sujets naïfs d'ETS traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa (n = 20) ont présenté une amélioration moyenne de la distance de marche de 33,4 mètres en 52 semaines par rapport à la valeur initiale, contre 38,3 mètres pour l'alglucoSIDase alfa plus placebo (n = 7) indiquant un effet d'OPFOLDA en association avec le traitement par la cipaglucoSIDase alpha de -4,9 mètres (IC à 95 % : -45,4, 35,6).

Fonction pulmonaire

Capacité vitale forcée (CVF) en position assise, en pourcentage de la valeur prédite, à 52 semaines

Les résultats d'efficacité de la CVF sont résumés dans le [Tableau 6](#).

Patients ayant déjà bénéficié d'une ETS comparés aux patients naïfs :

Les sujets ayant déjà bénéficié d'une ETS traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha (n = 64) ont montré une variation moyenne de la CVF entre le début de l'étude et la semaine 52 de -0,6 % par rapport à -3,5 % pour les sujets traités par l'alglucoSIDase alpha et le placebo (n = 30), ce qui indique un effet de traitement par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha de 2,9 % (IC à 95 % : 0,5 %, 5,3 %).

Les sujets naïfs d'ETS traités par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa (n = 20) ont présenté une variation moyenne de la CVF par rapport aux valeurs initiales de -5,2 % par rapport à -2,5 % pour les sujets traités par alglucoSIDase alfa et placebo (n = 7), ce qui indique un effet de traitement par OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha de -2,7 % (IC à 95 % : -9,1 %, 3,9 %).

Tableau 6 - Résultats des principaux critères d'évaluation à 52 semaines chez tous les sujets de l'étude PROPEL*

	Cipaglusosidase alfa- OPFOLDA (N = 85)	Alglucosidase alfa-placebo (N = 37)
Principal critère d'évaluation		
6MWD		
Début de l'étude		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (É. T.)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Médiane	359,5	365,5
Variation entre le début de l'étude et la semaine 52		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (É. T.)	20,5 (41,3)	7,7 (40,0)
(IC à 95 %)	(11,6, 29,4)	(-5,6, 21,1)
Médiane	12,7	1,4
Variation à la semaine 52		
Diff. des moyennes des moindres carrés (É. T.)	13,1 ^a (7,4)	
(IC à 95 %)	(-1,5, 27,7)	
Critère d'évaluation secondaire clé		
CVF en position assise, en pourcentage de la valeur prédite		
Début de l'étude		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (É. T.)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Médiane	70,0	71,0
Variation entre le début de l'étude et la semaine 52		
n	n = 84	n=37
Moyenne (É. T.)	-1,5 (6,0)	-3,7 (4,4)
(IC à 95 %)	(-2,8, -0,2)	(-5,1, -2,2)
Médiane	-2,2	-3,6
Variation à la semaine 52		
Diff. des moyennes des moindres carrés (É. T.)	2,1 ^b (1,1)	
(IC à 95 %)	(0,0, 4,3)	

Abréviations : É-T = écart-type; E.-T.: erreur type; IC: intervalle de confiance; Diff.: différence

* La valeur d'un sujet était aberrante et a été exclue de l'analyse.

^a Les valeurs manquantes à la semaine 52 ont été imputées à l'aide des données du groupe témoin. La différence de traitement de la moyenne a été estimée par une analyse non paramétrique de la covariance qui comprenait le traitement, le sexe, le statut ETS, la 6MWD au début de l'étude, l'âge, le poids et la taille dans le modèle.

^b Les valeurs manquantes à la semaine 52 ont été imputées à l'aide des données du groupe témoin. La différence de traitement de la moyenne a été estimée par l'analyse de la covariance qui comprenait le traitement, le sexe, le statut ETS, la CVF au début de l'étude, l'âge, le poids et la taille dans le modèle.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Les résultats toxicologiques d'OPFOLDA chez l'animal sont fondés, en partie, sur des études portant sur un autre produit à base de miglustat. Dans les études menées pour cet autre produit à base de miglustat, les effets suivants ont été observés après l'administration quotidienne.

Les principaux effets communs à toutes les espèces testées (souris, rat, lapin, chien et singe) étaient une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, accompagnée de diarrhée, et, à des doses plus élevées, des lésions de la muqueuse gastro-intestinale (érosions et ulcération). De plus, les effets observés chez les animaux à des doses qui entraînent des niveaux d'exposition modérément supérieurs au niveau d'exposition clinique étaient des modifications des organes lymphoïdes chez toutes les espèces testées, des modifications des transaminases, une vacuolisation de la thyroïde et du pancréas, des cataractes, une néphropathie et des modifications myocardiques chez les rats. Ces résultats ont été considérés comme secondaires à la détérioration des animaux d'étude et ne sont pas pertinents pour l'évaluation des risques chez l'humain. Chez les chiens, on a observé des tremblements et une absence de réflexes cornéens à 105 mg/kg/jour (6 fois l'exposition systémique thérapeutique humaine à 200 mg deux fois par jour, sur la base de comparaisons de surface corporelle mg/m²) après une étude de toxicité par gavage oral de 4 semaines utilisant des doses de 35, 70, 105 et 140 mg/kg/jour.

Des cataractes ont été observées chez des rats à ≥ 420 mg/kg/jour (2 fois l'exposition systémique thérapeutique humaine à 200 mg t.i.j., sur la base de l'ASC) dans une étude de toxicité par gavage oral de 52 semaines utilisant des doses de 180, 420, 840 et 1680 mg/kg/jour.

Une nécrose, une inflammation et une hémorragie gastro-intestinales ont été observées chez les chiens à ≥ 85 mg/kg/jour (5 fois l'exposition systémique thérapeutique humaine à 200 mg t.i.j. d'après des comparaisons de surface corporelle, mg/m²) après une étude de toxicité orale (capsule) de 2 semaines utilisant des doses de 85, 165, 495 et 825 mg/kg/jour. Une toxicité gastro-intestinale similaire s'est produite chez le rat à 1200 mg/kg/jour (4 fois l'exposition systémique thérapeutique humaine à 200 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC) dans une étude de toxicité par gavage oral de 26 semaines utilisant des doses de 300, 600 et 1200 mg/kg/jour. Chez les singes, une toxicité gastro-intestinale similaire s'est produite à ≥ 750 mg/kg/jour (3 fois l'exposition systémique thérapeutique humaine à 200 mg t.i.d., basée sur l'ASC) à la suite d'une étude de toxicité par gavage oral de 52 semaines utilisant des doses de 750 et 2000 mg/kg/jour. Dans une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines chez des macaques de Buffon, des mâles et des femelles ont reçu de la cipaglucoisidase alpha par voie intraveineuse avec et sans miglustat administré par voie orale, une fois toutes les deux semaines pendant 13 semaines (7 doses). Les groupes posologiques comprenaient des doses combinées (50 mg/kg de cipaglucoisidase alfa avec 25 mg/kg de miglustat ou 100 mg/kg de cipaglucoisidase alfa avec 175 mg/kg de miglustat), ou 100 mg/kg de cipaglucoisidase alfa ou 175 mg/kg de miglustat administrées seules. Il n'y a eu aucun changement attribuable à la cipaglucoisidase alpha ou au miglustat ou à leur co-administration. Dans cette étude, la DSENO pour le miglustat avec ou sans co-administration de cipaglucoisidase alpha était de 175 mg/kg/dose, la dose la plus élevée testée. À cette dose, les concentrations moyennes d'ASC_{0-t} selon le sexe étaient de 204000 ng·h/mL, pour le miglustat seul, et de 216000 ng·h/mL, lorsqu'il était administré en association avec 100 mg/kg de cipaglucoisidase alfa. Les

marges d'exposition (ME) correspondantes étaient de 10 fois et de 11 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (MRHD), respectivement, d'après l'ASC_{0-t} moyenne selon le sexe.

Cancérogénicité :

La cancérogénicité d'OPFOLDA est basée sur des études menées avec un autre produit à base de miglustat. On trouvera ci-dessous les résultats des études de cancérogénicité menées avec l'autre produit à base de miglustat.

L'administration de miglustat à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles pendant 100 semaines à des doses de 30, 60 et 180 mg/kg/jour a entraîné une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (cellules de Leydig) et des adénomes des cellules interstitielles chez les rats mâles à toutes les doses. La DSENO n'a pas été établie et l'effet n'était pas dépendant de la dose. Des études mécanistes ont révélé qu'une diminution de la production de prolactine peut contribuer à l'hyperplasie des cellules de Leydig et aux adénomes chez le rat. Il s'agit d'un mécanisme spécifique au rat, qui est considéré comme peu pertinent pour les humains. Il n'y a pas eu d'augmentation significative des tumeurs chez les rats femelles ou chez les rats mâles à d'autres sites. Les adénomes des cellules interstitielles chez le rat avec des composés non génotoxiques sont généralement considérés comme peu pertinents pour l'homme.

L'administration de miglustat à 300 souris CD1 mâles et femelles par gavage oral à des doses de 210, 420 et 840/500 mg/kg/jour (réduction de la dose après six mois) pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires, hyperplasiques et, parfois, néoplasiques dans le gros intestin chez les deux sexes. Des néoplasmes ont été trouvés chez les mâles 0/50, 0/49, 1/50, 2/50 et 3/50 et chez les femelles 0/50, 0/49, 0/49, 1/50 et 2/49 traités à 0, 0, 210, 420 et 840/500 mg/kg/jour, respectivement. Les tests de tendance étaient significatifs pour les mâles et les femelles (mâles : $p = 0,005$, femelles : $p = 0,017$), tandis que les comparaisons par groupe ont révélé une augmentation significative de l'incidence chez les mâles à la dose maximale de 840/500 mg/kg/jour, seulement ($p = 0,007$). Étant donné que des effets intestinaux ont été observés après l'administration orale mais non intraveineuse de miglustat, l'exposition locale (en mg/kg/jour) est considérée comme pertinente plutôt que l'exposition systémique. Les doses dans cette étude correspondaient à 49, 98 et 196/116 fois la dose humaine recommandée à 100 mg trois fois par jour. Des carcinomes du gros intestin sont apparus occasionnellement à toutes les doses, avec une augmentation statistiquement significative dans le groupe ayant reçu la dose élevée. La pertinence de ces résultats pour l'homme ne peut être exclue. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence tumorale liée au médicament dans aucun autre organe.

Génotoxicité :

La génotoxicité d'OPFOLDA est basée sur des études menées à partir d'un autre produit à base de miglustat. On trouvera ci-dessous les résultats des études de génotoxicité menées avec l'autre produit à base de miglustat.

Le miglustat n'était ni mutagène ni clastogène dans une batterie d'essais in vitro et in vivo, y compris la mutation inverse bactérienne (Ames), l'aberration chromosomique (dans les lymphocytes humains), la mutation génétique dans les cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) et les essais sur le micronoyau chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez des rats femelles, on a administré 70, 150 ou 400 mg/kg de cipaglucoisidase alpha par injection intraveineuse, 60 mg/kg p.c. de miglustat par voie orale ou 400 mg/kg p.c. de cipaglucoisidase alpha en association avec

du miglustat (60 mg/kg p.c.) tous les deux jours pendant 14 jours avant l'accouplement avec des mâles non dosés et jusqu'au 7^e jour de gestation (JG 7). Des rats mâles ont reçu 70, 150 ou 400 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose alfa par injection intraveineuse, 60 mg/kg p.c. de miglustat oral ou 400 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose alfa en association avec du miglustat (60 mg/kg p.c.) tous les deux jours pendant 6 semaines à partir de 28 jours avant l'accouplement avec des femelles non dosées. Les indices de fertilité n'ont pas été affectés chez les mâles ou les femelles. Une perte préimplantatoire a été observée dans la composante fertilité des femelles de l'étude à la fois dans le groupe miglustat seul et dans le groupe de traitement combiné. On ne sait pas si cette perte préimplantatoire chez les rats femelles serait réversible si le traitement était interrompu avant la cohabitation. Une perte préimplantatoire chez les femelles naïves, accouplées avec des mâles traités, a été observée dans le groupe combiné. Cependant, une perte préimplantatoire plus faible a été observée chez les femelles naïves accouplées avec des mâles traités pendant la période de récupération de 2 semaines. Il n'y a pas eu d'effet de la cipaglucoaldose alpha en association avec le traitement par miglustat ou la cipaglucoaldose alpha seule sur la spermatogenèse. Aucune DSENO pour la toxicité pour le développement n'a été établie pour la dose combinée. À la DMENO, de 400 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose avec 60 mg/kg p.c. de miglustat, l'exposition systémique étant d'environ 27 fois (ASC de la cipaglucoaldose alfa) et de 4 fois (ASC du miglustat) de 20 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose alfa avec 260 mg de miglustat pour les rats femelles au JG 7, respectivement, sur la base d'une ASC_{-24h} de 38050 µg·h/mL pour la cipaglucoaldose alpha et de 87600 ng·h/mL pour le miglustat avec la dose combinée.

L'impact d'OPFOLDA sur la fertilité est basé, en partie, sur des études menées avec un autre produit à base de miglustat. Vous trouverez ci-dessous les résultats des études de fertilité avec l'autre produit à base de miglustat.

Des études de fertilité menées avec un autre produit à base de miglustat ont montré que les rats mâles, ayant reçu 20 mg/kg/jour de miglustat (exposition inférieure à celle prévue pour la MRHD de 260 mg, d'après les comparaisons BSA, mg/m²) par gavage oral, 14 jours avant l'accouplement, présentaient une diminution de la spermatogenèse avec une modification de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes et une diminution de la fertilité. La diminution de la spermatogenèse était réversible après 6 semaines de sevrage du miglustat dans cette étude. Une dose plus élevée de 60 mg/kg/jour (environ 2 fois la MRHD du miglustat, d'après les comparaisons BSA, mg/m²) a entraîné une atrophie/dégénérescence des tubes séminifères et des testicules. Des rats femelles ont reçu des doses orales de 20, 60 et 180 mg/kg/jour de miglustat à partir de 15 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'à la fin prévue de l'organogénèse le 17^e jour de la gestation. Les effets observés à 180 mg/kg/jour (environ 6 fois la MRHD du miglustat, d'après les comparaisons BSA) comprenaient une réduction du gain de poids corporel à partir du 12^e jour de gestation, une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce et une augmentation des pertes postimplantatoires entraînant une réduction du nombre de fœtus vivants par femelle. De plus, le poids du fœtus a été réduit à 180 mg/kg/jour. De plus, l'ampleur des pertes post-implantation à 60 mg/kg/jour était légèrement élevée, ce qui a entraîné une légère réduction du nombre de fœtus vivants par femelle. Aucun effet du traitement n'a été observé à 20 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de segment II sur le développement embryon-fœtal, des rates gravides ont reçu 70, 150 ou 400 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose alpha par injection intraveineuse, 60 mg/kg p.c. de miglustat par voie orale ou 400 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose en association avec du miglustat (60 mg/kg p.c.) tous les deux jours pendant la gestation du 6^e au 18^e jour. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les rates gravides ou leur progéniture lorsque la cipaglucoaldose a été administrée seule ou en association avec le miglustat. L'exposition systémique à la DSENO de 400 mg/kg p.c. de cipaglucoaldose alfa avec 60 mg/kg p.c. de miglustat est 20 fois et 4 fois supérieure à celle des humains à

la MRHD (20 mg/kg p.c. de cipagluco­sidase alfa avec 260 mg de miglustat), sur la base d'une ASC_{0-24h} de 28850 µg·h/mL et de 84300 ng·h/mL, pour la cipagluco­sidase alfa et le miglustat, respectivement, avec la dose combinée.

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal chez la lapine, des femelles gravides ont reçu 30, 70 ou 175 mg/kg p.c. de cipagluco­sidase alpha par injection intraveineuse, 25 mg/kg p.c. de miglustat oral ou 150 mg/kg p.c. de cipagluco­sidase en association avec du miglustat (25 mg/kg p.c.) tous les deux jours pendant la gestation du JG 7 au JG 19. Des effets indésirables sont survenus à la dose combinée de DMENO (175 mg/kg de cipagluco­sidase alpha avec 25 mg/kg de miglustat oral), y compris une diminution de la consommation alimentaire maternelle, un gain de poids corporel et une augmentation des malformations cardiovasculaires (p. ex. tronc pulmonaire atrétique, anomalie du septum ventriculaire et dilatation de l'arc aortique) chez la progéniture. Il n'a pas été possible d'établir une DSENO pour le groupe d'association, car une seule dose d'association a été testée. Ces résultats ont été observés à 16 fois et à 3 fois l'exposition à la MRHD de la cipagluco­sidase alfa et du miglustat (20 mg/kg p.c. de cipagluco­sidase avec 260 mg de miglustat), respectivement, d'après une ASC_{0-24h} de 22550 µg·h/mL et 66100 ng·h/mL, pour la cipagluco­sidase alfa et le miglustat, respectivement, avec la dose combinée. Il n'est pas possible d'exclure que les effets nocifs embryo-fœtaux observés chez les lapins aient pu se produire à la suite d'une seule exposition à l'association.

Dans le cadre d'une étude de segment III sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, des femelles gravides ont reçu 70, 150 ou 400 mg/kg p.c. de cipagluco­sidase alpha par injection intraveineuse, 60 mg/kg p.c. de mimaglostas­t oral ou 400 mg/kg p.c. de cipagluco­sidase en association avec du miglustat (60 mg/kg p.c.) tous les deux jours pendant la gestation du 6^e au 20^e jour et du 1^{er} au 19^e jour de lactation (JL). Une augmentation de la mortalité maternelle et infantile a été observée à la dose combinée. Il n'a pas été possible d'établir une DSENO pour le groupe d'association, car une seule dose d'association a été testée. L'évaluation du lait chez les rats du groupe de traitement combiné au 13^e jour de lactation a montré la sécrétion de miglustat et l'excrétion de cipagluco­sidase alpha dans le lait de rat. Les rapports lait/plasma étaient de 1,72 pour le miglustat et de 0,038 pour la cipagluco­sidase alfa.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OPFOLDA**®

capsules de miglustat

Ces renseignements sur le médicament pour le patient sont rédigés pour la personne qui prendra **OPFOLDA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les car vous pourriez avoir à les relire.

Ces renseignements sur le médicament pour le patient sont un résumé. Ils ne vous diront pas tout sur ce médicament. Si vous avez d'autres questions sur ce médicament ou si vous voulez plus d'informations sur **OPFOLDA**, parlez-en à un professionnel de la santé.

OPFOLDA est toujours utilisé avec un autre médicament appelé POMBILITI (cipaglucohydase alfa), un type d'enzymothérapie substitutive (ETS). Il est très important que vous lisiez également les renseignements sur le médicament pour le patient de POMBILITI (cipaglucohydase alfa).

Utilisation d'OPFOLDA :

- OPFOLDA est un médicament utilisé en association avec le POMBILITI (cipaglucohydase alfa) dans le traitement de la maladie de Pompe à début tardif (LOPD) chez l'adulte de 40 kg ou plus.

Mode d'action d'OPFOLDA :

Les personnes atteintes de la maladie de Pompe ont un faible taux d'enzyme alpha-glucohydase acide (GAA). Cette enzyme aide à contrôler les niveaux de glycogène dans l'organisme.

Dans la maladie de Pompe, des niveaux élevés de glycogène s'accumulent dans les muscles du corps. Cette accumulation empêche les muscles, tels que les muscles qui vous aident à marcher, les muscles sous les poumons qui vous aident à respirer et le muscle cardiaque, de fonctionner correctement.

OPFOLDA contient une substance active, le « miglustat » qui se lie à la cipaglucohydase alfa pendant le traitement. La cipaglucohydase alpha est une enzyme artificielle qui peut remplacer l'enzyme GAA naturelle qui fait défaut dans la maladie de Pompe.

Ingrédients dans OPFOLDA :

Ingrédients médicinaux : miglustat

Ingrédients non médicinaux : amidon (de maïs) pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, gélatine stéarate de magnésium, sucralose, tétraoxyde de trifer

OPFOLDA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 65 mg

OPFOLDA est disponible en cartons contenant 4 ou 24 capsules.

Ne prenez pas OPFOLDA si :

- vous êtes allergique au miglustat ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou de son contenant;
- vous ne pouvez pas prendre de cipaglucoSIDase alfa parce que vous :
 - avez eu une hypersensibilité potentiellement mortelle ou des réactions liées à la perfusion de cipaglucoSIDase alfa.
 - êtes allergique à la cipaglucoSIDase alpha ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou de son contenant. Consultez les renseignements sur le médicament pour le patient de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) pour une liste complète des ingrédients.
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OPFOLDA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez eu une réaction liée à une perfusion ou une réaction allergique à un autre ETS;
- vous avez des problèmes rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

- **Patientes**

Grossesse et contraception

- Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa pendant la grossesse.
- Vous ne devez PAS prendre OPFOLDA ou recevoir de la cipaglucoSIDase alpha si vous êtes enceinte. Il peut y avoir des risques pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte :
 - votre professionnel de la santé s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous ne commenciez à prendre OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha;
 - vous devez utiliser des méthodes de contraception fiables pendant que vous prenez ces médicaments, et pendant 4 semaines après l'arrêt des deux médicaments.
 - informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez de le devenir pendant le traitement.

Allaitement

- Si vous allaitez, ne prenez PAS OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alfa. Vous devrez décider d'arrêter le traitement ou d'arrêter d'allaiter.
- Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement.

- **Fertilité – patients masculins et féminins**

- La prise d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha peut affecter votre capacité à avoir des enfants. Parlez à votre professionnel de la santé si cela vous préoccupe.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- La prise d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha peut provoquer des étourdissements, une hypotension artérielle et de la somnolence. Vous devez faire preuve de

prudence lorsque vous conduisez ou utilisez des machines potentiellement dangereuses pendant que vous prenez OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha.

- **Réactions liées à la perfusion avec la cipaglucoSIDase alpha**
 - OPFOLDA est toujours utilisé avec la cipaglucoSIDase alfa. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez des patients ayant reçu de la cipaglucoSIDase alpha.
 - Vous devez informer immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez une réaction associée à la perfusion ou une réaction allergique à la cipaglucoSIDase alpha. Certaines de ces réactions peuvent devenir graves et entraîner la mort. Votre professionnel de la santé peut vous prescrire des médicaments avant votre perfusion pour prévenir ces réactions.
 - Si vous ressentez des effets secondaires lors d'une perfusion de cipaglucoSIDase alpha, la perfusion peut être arrêtée et un traitement médical approprié peut être commencé.
 - Consultez le tableau **Effets secondaires graves et ce qu'il faut faire à ce sujet** ci-dessous, pour une liste des symptômes de perfusion ou des réactions allergiques et ce qu'il faut faire à leur sujet.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.

Comment prendre OPFOLDA :

- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Si vous avez des doutes sur la façon de prendre le médicament, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Vous devez prendre OPFOLDA par voie orale lorsque vous avez l'estomac vide (à jeun).
 - Ne mangez pas pendant au moins 2 heures avant et pendant 2 heures après avoir pris ce médicament.
 - Avalez les capsules d'OPFOLDA entières uniquement avec des boissons non sucrées. Cela inclut l'eau, le thé et/ou le café sans crème, sucre ou édulcorants. Ne consommez PAS d'autres boissons ou aliments pendant la période de jeûne de 4 heures.
 - Deux heures après la prise d'OPFOLDA, vous pouvez recommencer à manger et à boire normalement.
- Les capsules d'OPFOLDA doivent être utilisées avec de la cipaglucoSIDase alpha. Consultez aussi les renseignements sur le médicament pour le patient de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa).

Dose habituelle :

Votre dose d'OPFOLDA dépend de votre poids.

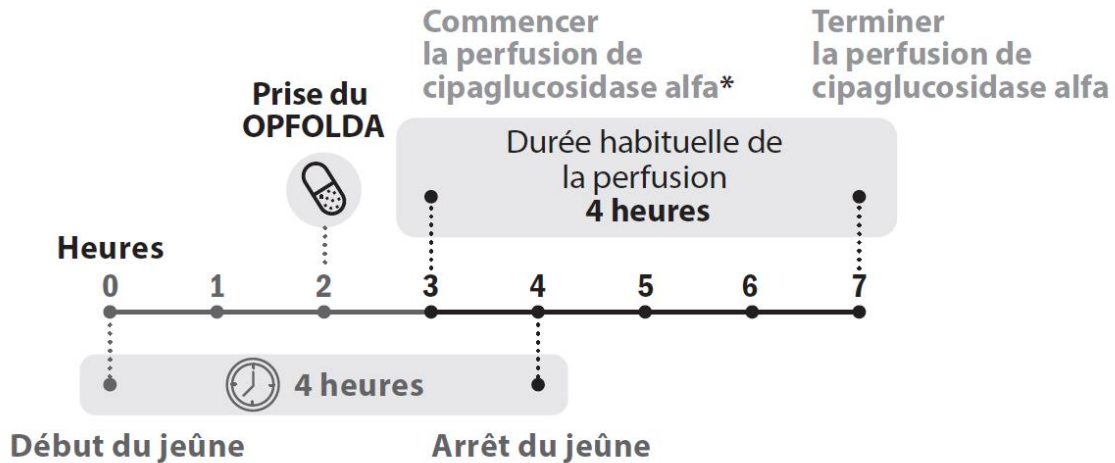
- Si vous pesez **50 kg ou plus**, la dose recommandée d'OPFOLDA est de 260 mg (4 capsules de 65 mg).
- Si vous pesez **entre 40 et 50 kg**, la dose recommandée d'OPFOLDA est de 195 mg (3 capsules de 65 mg).

Si vous avez des problèmes rénaux, votre professionnel de la santé peut réduire votre dose.

Votre professionnel de la santé surveillera votre état et pourrait arrêter votre traitement si votre maladie s'aggrave ou si vous ressentez des effets secondaires graves.

Vous recevrez OPFOLDA et la cipaglucoisidase alpha une fois toutes les deux semaines. Les deux sont utilisés le même jour. Voir le calendrier des doses ci-dessous dans la Figure 1.

Figure 1 - Calendrier des doses



* Vous devez prendre OPFOLDA 1 heure avant de recevoir la perfusion de cipaglucoisidase alpha. En cas de retard de perfusion de cipaglucoisidase alpha, votre professionnel de santé s'assurera que la perfusion est commencée dans les 3 heures suivant la prise d'OPFOLDA.

Passage d'une enzymothérapie de substitution (ETS) à une autre :

Si vous êtes actuellement traité(e) par une autre ETS :

- Votre professionnel de santé vous indiquera quand arrêter l'autre ETS avant de commencer à prendre OPFOLDA.
- Avertissez votre professionnel de santé lorsque vous avez terminé votre dernière dose.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage d'OPFOLDA et/ou de cipaglucoisidase alpha n'a été signalé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OPFOLDA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'OPFOLDA, veuillez en parler à votre professionnel de la santé et ne pas commencer votre perfusion de cipaglucoSIDase alpha. Vous devrez reprendre le traitement d'OPFOLDA en association avec la cipaglucoSIDase alpha dès que possible.

Retards d'infusion :

Si vous avez manqué une perfusion et que cela fait plus de 3 heures que vous avez pris OPFOLDA, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé dès que possible pour reporter votre rendez-vous. Votre prochain rendez-vous doit être fixé au moins 24 heures après la dernière prise d'OPFOLDA.

Effets secondaires possibles lors de la prise d'OPFOLDA

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OPFOLDA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Étant donné que OPFOLDA est utilisé avec la cipaglucoSIDase alfa, des effets indésirables peuvent être causés par l'un ou l'autre de ces médicaments. Les effets secondaires ont été principalement observés pendant que les patients recevaient de la cipaglucoSIDase alpha (effets liés à la perfusion) ou peu de temps après.

- Maux de tête
- Tremblements involontaires d'une ou plusieurs parties du corps
- Sensation de somnolence
- Altération du goût
- Sensation d'engourdissement, de picotement, de fourmillement
- Battements cardiaques rapides
- Selles molles ou liquides
- Nausée
- Douleur à l'estomac
- Émission de gaz ou flatulences
- Ballonnements
- Vomissements
- Difficulté à évacuer les selles
- Transpiration accrue
- Crampes musculaires, douleur musculaire, faiblesse musculaires
- Douleur articulaire
- Sensation constante de fatigue
- Sensation de malaise dans le thorax
- Enflure ou douleur dans la zone du corps où l'aiguille a été insérée
- Douleur
- Enflure des mains, des pieds, des chevilles, des jambes
- Augmentation de la pression artérielle
- Maux d'estomac
- Impossibilité de tenir ou de garder l'équilibre
- Sensation de brûlure

- Douleur d'un côté ou des deux côtés de la tête, douleur pulsatile, aura, douleur oculaire, sensibilité à la lumière (migraine)
- Pâleur inhabituelle de la peau
- Difficulté à respirer et déclenchement d'une toux, essoufflement (asthme)
Malaise au niveau de la gorge
- Indigestion
- Douleur ou irritation de la gorge
- Contractions douloureuses et anormales de la gorge
- Douleur ou malaise dans la bouche (douleur buccale et malaise buccal)
- Langue enflée
- Changement de couleur de la peau
- Enflure de la peau
- Douleur dans la zone située entre la hanche et les côtes
- Fatigue musculaire
- Rigidité accrue des muscles
- Sensation constante de fatigue
- Douleur dans la joue, les gencives, les lèvres, le menton
- Sensation de nervosité
- Sensation de malaise, sensation générale de léthargie
- Douleur thoracique
- Enflure du visage
- Changements de la température corporelle
- Diminution d'un type de globules blancs - observée dans les analyses
- Éraflure ou lésion de la peau

Effets secondaires graves et ce qu'il faut faire à ce sujet

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Parler à votre professionnel de la santé		Arrêter de prendre ce médicament et rechercher une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Courant			
Réactions liées à la perfusion, y compris l'anaphylaxie (réaction allergique grave) : difficulté à avaler ou à respirer, fièvre, frissons, toux, bouffées vasomotrices, étourdissements, respiration sifflante, nausée et vomissements, sensation d'être proche de l'évanouissement, hypotension artérielle, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, informez-en votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser si l'opercule intérieur est abîmé ou absent.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la fiole et la boîte après la mention « EXP ». La date de péremption correspond à la dernière date du mois indiqué.
- Ne pas jeter les médicaments à l'égout ou dans les ordures ménagères. Demander au pharmacien comment jeter les capsules non utilisées. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet d'OPFOLDA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant : <https://www.amicustherapeutics.ca> ou encore en composant le 1-833-810-5008.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Amicus Therapeutics Canada Inc.
100 King Street West, Suite 1600
1 First Canadian Place
Toronto ON M5X 1G5
Canada

Date d'approbation : 2025-04-10