

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yargesa 100 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje miglustatum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdou tobolku tvoří neprůhledné bílé víčko a tělo, na kterém je černě vytištěno "708". Velikost tobolky: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Yargesa je indikován k perorální léčbě dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou formou Gaucherovy choroby typu 1.

Přípravek Yargesa může být použit pouze k terapii pacientů, pro které není vhodná enzymatická substituční terapie (viz bod 4.4 a 5.1).

Přípravek Yargesa je indikován k léčbě progredujících neurologických projevů u dospělých a pediatrických pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (viz body 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie musí být vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou Gaucherovy choroby, respektive Niemannovy-Pickovy choroby typu C.

#### Dávkování

#### Dávkování u Gaucherovy choroby typu 1

##### *Dospělí*

Doporučená úvodní dávka při léčbě dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg třikrát denně.

Kvůli průjmům může být u některých pacientů nutné dočasné snížení dávky na 100 mg jednou nebo dvakrát denně.

##### *Pediatrická populace*

Účinnost miglustatu u dětí a dospívajících ve věku 0-17 let s Gaucherovou chorobou typu 1 nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Dávkování u Niemann-Pickovy choroby typu C

## *Dospělí*

Doporučená dávka při léčbě dospělých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

## *Pediatrická populace*

Doporučená dávka při léčbě dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

Dávkování u pacientů mladších 12 let se má upravit vzhledem k povrchu těla následujícím způsobem:

Plocha povrchu těla (m <sup>2</sup> )	Doporučená dávka
> 1,25	200 mg třikrát denně
> 0,88 – 1,25	200 mg dvakrát denně
> 0,73 – 0,88	100 mg třikrát denně
> 0,47 – 0,73	100 mg dvakrát denně
≤ 0,47	100 mg jednou denně

U některých pacientů je nutné dočasné snížení dávky vzhledem k průjmu. Prospěch léčby miglustatem pro pacienta je třeba pravidelně vyhodnocovat (viz bod 4.4).

S použitím miglustatu u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C mladších 4 let jsou pouze omezené zkušenosti

## *Zvláštní populace*

### *Starší pacienti*

Neexistuje žádná zkušenost s použitím miglustatu u pacientů starších 70 let.

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické údaje naznačují zvýšenou systémovou expozici miglustatu u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s upravenou clearance kreatininu 50–70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> musí být podávání zahájeno dávkou 100 mg dvakrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 200 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k tělesnému povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

U pacientů s upravenou clearance kreatininu 30–50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> musí být podávání zahájeno dávkou 100 mg jednou denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 100 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k tělesnému povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) se nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl miglustat hodnocen.

## *Způsob podání*

### *Perrální podání*

Přípravek Yargesa lze užívat s jídlem i bez jídla.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Třes

Přibližně 37 % pacientů v klinických studiích s Gaucherovou chorobou typu 1 a 58 % pacientů v klinické studii s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C udávalo třes během léčby. Tento třes byl u Gaucherovy choroby typu 1 popsán jako přehnaný fyziologický třes rukou. Třes obvykle začal během prvního měsíce a v mnoha případech ustoupil v průběhu léčby mezi prvním až třetím měsícem. Snížení dávky může třes zlepšit obvykle během několika dní, ale někdy může být nezbytné přerušit léčbu.

#### Poruchy gastrointestinálního traktu

Gastrointestinální příhody, zejména průjem, byly pozorovány u více než 80 % pacientů, ať už na začátku léčby nebo občas v průběhu léčby (viz bod 4.8). Mechanismem je nejpravděpodobněji inhibice střevních disacharidáz, jako je sacharáza-isomaltáza, v gastrointestinálním traktu, což vede ke snížené absorpci disacharidů z potravy. V klinické praxi bylo pozorováno, že miglustatem navozené gastrointestinální příhody reagují na individualizovanou úpravu diety (například na snížení příjmu sacharózy, laktózy a jiných sacharidů), na užívání miglustatu mezi jídly a/nebo na přípravky k léčbě průjmu jako loperamid. U některých pacientů může být nutné dočasné snížení dávky. Pacienti s chronickým průjmem nebo jinými přetrvávajícími gastrointestinálními příhodami, které nereagují na tyto zásahy, mají být vyšetřeni podle klinické praxe. Miglustat nebyl hodnocen u pacientů s anamnézou významného gastrointestinálního onemocnění včetně zánětlivého onemocnění střev.

#### Vliv na spermatogenezi

Pacienti mužského pohlaví musí během terapie přípravkem Yargesa používat spolehlivou metodu antikoncepce. Studie u potkanů ukázaly, že miglustat nepříznivě ovlivňuje spermatogenezi, parametry spermatu a snižuje fertilitu (viz. body 4.6 a 5.3). Do doby, než budou k dispozici další informace, musí muži před plánovaným početím přestat užívat přípravek Yargesa a používat spolehlivou metodu antikoncepce ještě další tři měsíce po jeho vysazení.

#### Zvláštní populace

Kvůli omezeným zkušenostem musí být miglustat opatrně používán u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Je úzký vztah mezi renální funkcí a clearance miglustatu, přičemž expozice miglustatu je nápadně zvýšena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). V této době neexistují u těchto pacientů dostatečné klinické zkušenosti, aby mohlo být stanoveno jeho dávkování. Použití přípravku Yargesa u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) se nedoporučuje.

#### Gaucherova choroba typu 1

Ačkoliv u dosud neléčených pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 nebylo provedeno žádné přímé srovnání s enzymatickou substituční terapií (Enzyme Replacement Therapy, ERT), neexistuje důkaz o tom, že je miglustat v účinnosti a bezpečnosti prospěšnější než ERT. ERT je standardem péče pro pacienty, kteří vyžadují terapii Gaucherovy choroby typu 1 (viz bod 5.1). Účinnost a bezpečnost miglustatu nebyla specificky hodnocena u pacientů s těžkou formou Gaucherovy choroby.

Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučují pravidelné kontroly hladiny vitamínu B<sub>12</sub>.

U pacientů léčených miglustatem byly hlášeny případy periferní neuropatie s nebo bez souběžných stavů, jako jsou nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> a monoklonální gamapatie. Periferní neuropatie se zdá být častější u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 ve srovnání s celkovou populací. Všichni pacienti musí neurologické vyšetření podstoupit před zahájením léčby a dále opakovaně v průběhu léčby.

U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučuje sledování počtu trombocytů. U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří přešli z ERT na miglustat, bylo pozorováno lehké snížení počtu trombocytů bez krvácení.

### Niemannova-Pickova choroba typu C

Přínos léčby miglustatem u neurologických projevů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C se má pravidelně vyhodnocovat, například každých 6 měsíců; pokračování léčby se má přehodnotit po uplynutí alespoň jednoho roku léčby miglustatem

U některých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených miglustatem bylo pozorováno lehké snížení počtu trombocytů bez souvislosti s krvácením. Z pacientů zahrnutých do klinické studie mělo 40 až 50 % pacientů počty trombocytů pod spodní mezí normálu výchozích hodnot. U těchto pacientů se doporučuje sledování počtu trombocytů.

### Pediatrická populace

U některých pediatrických pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C byl v časně fázi léčby miglustatem hlášen zpomalený růst, kde počáteční snížený přírůstek tělesné hmotnosti může být doprovázen nebo následován sníženým přírůstkem tělesné výšky. V průběhu léčby miglustatem se má u pediatrických a dospívajících pacientů monitorovat růst; rovnováha mezi prospěchem a rizikem s ohledem na pokračování léčby se má hodnotit opakovaně a individuálně.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Omezené údaje naznačují, že současné podávání miglustatu a enzymatické substituce imiglucerázou u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 může mít za následek snížení expozice miglustatu (v malé studii paralelních skupin bylo pozorováno snížení přibližně o 22 % u  $C_{max}$  a o 14 % u AUC). Tato studie také naznačuje, že miglustat nemá žádný nebo pouze omezený vliv na farmakokinetiku imiglucerázy.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání miglustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně dystokie (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známé. Miglustat prostupuje placentou a nemá být používán v těhotenství.

### Kojení

Není známo, zda je miglustat vylučován do mateřského mléka. Přípravek Yargesa nemá být používán během kojení.

### Fertilita

Studie na potkanech prokázaly, že miglustat negativně ovlivňuje parametry spermatu (motilita a morfologie), čímž snižuje fertilitu (viz body 4.4 a 5.3). Dokud nebudou k dispozici další informace, doporučuje se, aby před snahou o početí muži přípravek Yargesa vysadili a 3 měsíce poté používali spolehlivou metodu antikoncepce.

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti musí během užívání přípravku Yargesa používat spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Yargesa má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jako častý nežádoucí účinek byla hlášena závrať. Pacienti mající závrať nesmí řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny v klinických studiích s miglustatem, byly průjem, flatulence, bolest břicha, pokles tělesné hmotnosti a třes (viz bod 4.4). Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě miglustatem v klinických studiích byla periferní neuropatie (viz bod 4.4).

V 11 klinických studiích bylo přípravkem Yargesa v různých indikacích léčeno 247 pacientů dávkami 50–200 mg třikrát denně, v průměru po dobu 2,1 roku. Z těchto pacientů mělo 132 pacientů Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientů mělo Niemannovu-Pickovu chorobu typu C. Nežádoucí účinky byly obecně lehké až středně závažné a vyskytovaly se s podobnou frekvencí u všech indikací a testovaných dávek.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a ze spontánních hlášení vyskytující se u >1 % pacientů jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a četnosti (velmi časté:  $\geq 1/10$ , časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , méně časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ , vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ , velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četnosti se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí klesající závažnosti.

<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Časté	trombocytopenie
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	
Velmi časté	pokles tělesné hmotnosti, pokles chuti k jídlu
<u>Psychiatrické poruchy</u>	
Časté	deprese, insomnie, pokles libida
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Velmi časté	třes
Časté	periferní neuropatie, ataxie, amnézie, parestézie, hypestézie, bolest hlavy, závrať
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Velmi časté	průjem, flatulence, bolest břicha,
Časté	nauzea, zvracení, břišní distenze/diskomfort, zácpa, dyspepsie
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
Časté	svalové křeče, svalová slabost
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	
Časté	únava, astenie, zimnice a malátnost
<u>Vyšetření</u>	
Časté	abnormální výsledky kondukčních studií

## Popis vybraných nežádoucích účinků

Pokles tělesné hmotnosti byl hlášen u 55 % pacientů užívajících miglustat. Nejvyšší prevalence byla pozorována mezi 6. a 12. měsícem.

Miglustat byl hodnocen v indikacích, kde některé příhody udávané jako nežádoucí účinky, např. neurologické a neuropsychologické známky/příznaky, kognitivní dysfunkce a trombocytopenie, mohly být též následkem základního onemocnění.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Akutní příznaky předávkování nebyly zjištěny. Miglustat byl během klinického hodnocení u HIV pozitivních pacientů podáván v dávkách do 3 000 mg/den po dobu až šesti měsíců. Pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly granulocytopenii, závratě a parestézie. U podobné skupiny pacientů, kteří dostávali 800 mg/den nebo vyšší dávku, byly pozorovány rovněž leukopenie a neutropenie.

### Opatření

V případě předávkování se doporučuje obecná lékařská péče.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva

ATC kód: A16AX06

Klinická účinnost a bezpečnost

#### Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrozená metabolická porucha, způsobená selháním degradace glukosylceramidu, mající za následek lysozomální strádání glukosylceramidu a z toho plynoucí širokou patologií. Miglustat je inhibítozem glukosylceramidsyntázy, enzymu odpovědného za první krok v syntéze většiny glykolipidů. Glukosylceramidsyntáza je inhibována in vitro miglustatem s IC<sub>50</sub> 20-37 μM. Navíc bylo inhibiční působení nelysozomální glykosylceramidázy prokázáno experimentálně in vitro. Toto inhibiční působení na glukosylceramidsyntázu je základním principem léčby Gaucherovy choroby zaměřené na redukci substrátu.

Pivotní studie miglustatu byla provedena u pacientů, kteří nemohli nebo nechtěli být léčeni ERT. Důvody pro nepodstoupení ERT zahrnovaly zátěž nitrožilních infuzí a nesnadnost žilního přístupu. Do této dvanáctiměsíční nesrovnávací studie bylo zařazeno 28 pacientů s lehkou až středně těžkou formou Gaucherovy choroby typu 1, z nichž 22 pacientů studii dokončilo. Ve dvanáctém měsíci činilo průměrné zmenšení objemu jater 12,1 % a průměrné zmenšení objemu sleziny 19,0 %. Bylo zaznamenáno zvýšení koncentrace hemoglobinu v průměru o 0,26 g/dl a zvýšení počtu trombocytů v průměru o 8,29 x 10<sup>9</sup>/l. Osmnáct pacientů potom pokračovalo v léčbě miglustatem podle dobrovolného, rozšířeného protokolu. Klinický přínos byl u třinácti pacientů hodnocen ve 24. a 36. měsíci. Po třech letech trvající léčby miglustatem bylo průměrné zmenšení objemu jater 17,5 % a sleziny 29,6 %. Průměrné zvýšení počtu trombocytů dosáhlo 22,2 x 10<sup>9</sup>/l a průměrné zvýšení koncentrace hemoglobinu dosáhlo 0,95 g/dl.

Ve druhé otevřené kontrolované studii miglustatu bylo 36 pacientů, kteří byli minimálně 2 roky léčeni ERT, randomizováno do tří terapeutických skupin: pokračování s imiglucerázou, imigluceráza v kombinaci s miglustatem, anebo převedení na miglustat. Tato studie byla prováděna po dobu 6měsíčního randomizovaného porovnávání s následujícím 18měsíčním prodloužením, při kterém všichni pacienti dostávali miglustat jako monoterapii. Během prvních 6 měsíců byly objemy jater a sleziny a hladiny hemoglobinu u pacientů, kteří byli převedeni na miglustat, nezměněny. U některých pacientů došlo nicméně ke snížení počtu trombocytů a zvýšení aktivity chitotrioxidázy, což naznačuje, že monoterapie miglustatem nemusí udržet kontrolu nad aktivitou onemocnění u všech pacientů.

V rozšířeném období v terapii nadále pokračovalo 29 pacientů. Ve srovnání s hodnotami po 6 měsících zůstalo potlačení choroby po 18 a 24 měsících monoterapie miglustatem beze změny (u 20 resp. 6 pacientů). Po přechodu na monoterapii miglustatem nedošlo u žádného pacienta ke zhoršení Gaucherovy choroby typu 1.

Ve dvou výše zmíněných studiích byla užita celková denní dávka 300 mg miglustatu podaná ve třech rozdělených dávkách. Další studie s monoterapií byla provedena u 18 s celkovou denní dávkou 150 mg a výsledky, ve srovnání s celkovou denní dávkou 300 mg, naznačují sníženou účinnost.

Otevřená, nekomparativní dvouletá studie zahrnuje 42 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří byli léčeni nejméně 3 roky ERT a kteří splňovali kritéria stabilní nemoci po dobu nejméně 2 let. Pacienti byli převedeni na monoterapii miglustatem v dávce 100 mg třikrát denně. Výchozí hodnoty objemu jater (primární proměnná měření účinnosti) se do konce léčby nezměnily. Šest pacientů léčbu miglustatem předčasně ukončilo kvůli potenciálnímu zhoršení choroby, jak bylo ve studii definováno. Třináct pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucí příhodě. Mez začátkem a koncem studie se pozorovaly malé střední hodnoty snížení hemoglobinu  $[-0,95 \text{ g/dl}$  (95% interval spolehlivosti:  $-1,38, -0,53$ )] a počtu trombocytů  $[-44,1 \times 10^9/l$  (95% interval spolehlivosti:  $-57,6, -30,7$ )]. Dvacet čtyři měsíců léčby miglustatem dokončil 21 pacient. Z nich 18 bylo na začátku ve stanovených terapeutických cílech ohledně objemu jater a sleziny, hladin hemoglobinu a počtu destiček, přičemž 16 pacientů za 24 měsíců zůstalo v mezích všech těchto terapeutických cílů.

Kostní projevy Gaucherovy choroby typu 1 byly hodnoceny ve 3 otevřených klinických studiích u pacientů léčených miglustatem v dávce 100 mg 3x denně po dobu 2 let ( $n = 72$ ). Ve společné analýze se hodnoty Z-skóre denzity kostního minerálu v lumbální páteři a v krčku femuru zvýšily o více než 0,1 jednotky oproti výchozí hodnotě u 27 (57 %) respektive 28 (65 %) pacientů, u kterých se prováděla longitudinální měření kostní denzity. Během léčebného období se nevyskytly žádné případy bolesti kostí (kostní krize), avaskulární nekrózy nebo zlomeniny.

### Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je velice vzácnou, invariabilně progredující a na konec fatální neurodegenerativní poruchou charakterizovanou poruchou pohybu lipidů uvnitř buňky. Neurologické projevy se uvažují jako sekundární k abnormální akumulaci glykosfingolipidů v neuronech a gliových buňkách.

Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost miglustatu při Niemannově-Pickově chorobě typu C pocházejí z prospektivní otevřené klinické studie a retrospektivního rozboru. Tato klinická studie zahrnovala 29 dospělých a dospívajících pacientů v rámci 12měsíčního kontrolovaného období s následnou prodlouženou léčbou v průměru na celkovou dobu 3,9 let až 5,6 let. Navíc bylo zahrnuto 12 pediatrických pacientů do nekontrolované dílčí studie trvající v průměru celkem 3,1 let a až 4,4 let. Z těchto 41 pacientů zahrnutých do studie bylo 14 pacientů léčeno miglustatem po dobu delší než 3 roky. Analýza zahrnovala případy 66 pacientů léčených miglustatem mimo tuto klinickou studii s průměrnou dobou trvání 1,5 roku. Oba soubory dat zahrnovaly pediatrické, dospívající a dospělé pacienty v rozmezí věku 1 rok až 43 let. Obvyklá dávka miglustatu u dospělých pacientů byla 200 mg třikrát denně a u pediatrických pacientů byla upravována podle plochy tělesného povrchu.

Celkově tyto údaje ukazují, že léčba miglustatem může snižovat progresi klinicky relevantních



neurologických symptomů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Přínos léčby miglustatem týkající se neurologických projevů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C se má pravidelně hodnotit, například každých 6 měsíců; pokračování terapie se má přehodnotit po období léčby přípravkem Yargesa trvajícím alespoň 1 rok (viz bod 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry miglustatu byly stanoveny u zdravých osob, u malého počtu pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, u pacientů infikovaných virem HIV a u dospělých, dospívajících a dětí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C nebo s Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá se, že kinetika miglustatu je lineárně závislá na dávce a nezávislá na čase. Miglustat je u zdravých osob rychle absorbován. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost nebyla určena. Souběžné podání potravy snižuje rychlost absorpce ( $C_{\max}$  bylo sníženo o 36 % a  $t_{\max}$  prodlouženo o 2 hodiny), ale nemá statisticky významný účinek na rozsah absorpce miglustatu (AUC sníženo o 14 %).

Distribuční objem miglustatu činí 83 l. Miglustat se neváže na plazmatické bílkoviny. Miglustat se eliminuje hlavně renální exkrecí a množství nezměněné léčivé látky vyloučené močí je 70 – 80 % podané dávky. Clearance po perorálním podání (Cl/F) činí  $230 \pm 39$  ml/min. Průměrný biologický poločas je 6–7 hodin.

Po podání jednotlivé dávky 100 mg miglustatu značeného radionuklidem  $^{14}\text{C}$  zdravým dobrovolníkům lze nalézt 83 % podané dávky v moči a 12 % ve stolici. V moči a stolici bylo zjištěno několik metabolitů. Nejčastějším metabolitem v moči byl glukuronid miglustatu, který představoval 5 % podané dávky. Terminální poločas radioaktivity v krevní plazmě byl 150 h, což ukazuje na přítomnost jednoho či více metabolitů s velmi dlouhým poločasem. Metabolity, které k tomu přispívaly, nebyly identifikovány, avšak mohou se hromadit a dosahovat koncentrací převyšujících koncentrace miglustatu v ustáleném stavu.

Farmakokinetika miglustatu u dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je podobná jako u zdravých osob.

### Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány od pediatrických pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 ve věku 3 až 15 let a od pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C ve věku 5 až 16 let. Dávkování u dětí 200 mg třikrát denně upravené vzhledem k ploše tělesného povrchu vedlo k hodnotám  $C_{\max}$  a  $\text{AUC}_{\tau}$ , které byly přibližně dvojnásobkem hodnot dosažených po dávkování 100 mg třikrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, což je v souladu s lineární farmakokinetikou miglustatu. V ustáleném stavu byla koncentrace miglustatu v mozkomíšním moku u 6 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4–67,2 % koncentrace v krevní plazmě.

Omezené údaje u pacientů s Fabryho chorobou a poruchou funkce ledvin ukázaly, že Cl/F se snižuje se sníženou funkcí ledvin. Ačkoliv počty jedinců s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byly velmi malé, údaje svědčí pro snížení Cl/F přibližně o 40 % u lehké a o 60 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Údaje pro těžkou poruchu funkce ledvin jsou omezeny na dva pacienty s clearance kreatininu v rozmezí 18–29 ml/min a nemohou být extrapolovány na nižší hodnoty. Tyto údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin svědčí pro snížení Cl/F nejméně o 70 %.

Mimo rozmezí údajů, které jsou k dispozici, nebyly zaznamenány žádné významné vztahy nebo trendy mezi farmakokinetickými parametry miglustatu a demografickými proměnnými (věk, BMI, pohlaví nebo rasa).

K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater, u dětí nebo

dospívajících s Gaucherovou chorobou typu 1 nebo u starších pacientů (> 70 let).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejdůležitější účinky společné pro všechny druhy byly pokles tělesné hmotnosti a průjem, a při vyšších dávkách poškození gastrointestinální sliznice (eroze a ulcerace). Další účinky pozorované u zvířat při vystavení podobným dávkám nebo lehce vyšším dávkám než jsou hladiny při klinické expozici, byly: změny lymfoidních orgánů u všech testovaných druhů, změny transamináz, vakuolizace štítné žlázy a slinivky břišní, katarakta, nefropatie a změny myokardu u potkanů. Tyto nálezy byly považovány za druhotné při oslabení organismu.

Podávání miglustatu samcům a samicím potkanů Sprague-Dawley žaludeční sondou po dobu 2 let v dávkách 30, 60 a 180 mg/kg/den mělo za následek zvýšený výskyt hyperplazie testikulárních intersticiálních buněk (Leydigovy buňky) a adenomů u samců potkanů u všech podávaných dávek. Systemová expozice po nejnižší dávce byla nižší nebo srovnatelná s expozicí pozorovanou u člověka (na základě AUC<sub>0-∞</sub>) při dávce doporučené pro použití u člověka. Dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL) nebyla zjištěna a účinek nebyl závislý na dávce. U samců nebo samic potkanů nebyl pozorován nárůst výskytu nádorů v souvislosti s léčivou látkou v žádném jiném orgánu. Studie mechanismů ukázaly na mechanismus specifický pro potkany, které jsou všeobecně považovány za málo relevantní pro člověka.

Podávání miglustatu samcům a samicím myši CD1 žaludeční sondou po dobu 2 let v dávkách 210, 420 a 840/500 mg/kg/den (snížení dávky po půl roce) mělo za následek zvýšený výskyt zánětlivých a hyperplastických lézí v tlustém střevě u obou pohlaví. Na základě dávkování v mg/kg/den upraveného podle rozdílů ve vylučování stolici odpovídaly dávky 8-, 16- a 33/19násobku nejvyšší doporučené dávky u člověka (200 mg třikrát denně). Příležitostně se vyskytly karcinomy tlustého střeva u všech dávek, se statisticky významným nárůstem výskytu ve skupině s nejvyšší dávkou. Relevanci těchto nálezů pro člověka nelze vyloučit. V souvislosti s léčivou látkou nebylo zjištěno žádné zvýšení výskytu nádorů v žádném jiném orgánu.

Miglustat nevykázal žádný potenciál pro mutagenní nebo klastogenní účinky ve standardní řadě testů genotoxicity.

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů ukázaly vliv na semenonosný epitel varlat. Jiné studie odhalily změny parametrů spermatu (pohyblivost a struktura) v souladu s pozorovaným snížením fertility. Tyto účinky se objevily při expozici hladinám podobným hladinám u pacientů, avšak vykazovaly reverzibilitu. Miglustat ovlivnil přežívání embryí a plodů u potkanů a králíků, zaznamenána byla dystokie, postimplantační ztráty byly zvýšeny a u králíků se objevil zvýšený výskyt cévních anomálií. Tyto účinky mohou zčásti souviset s toxicitou pro matku.

V jednorochní studii byly pozorovány změny laktace u samic potkanů. Mechanismus tohoto účinku není znám.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Povidon K 29/32

Magnesium-stearát

#### Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

#### Potiskový

inkoust

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC a polychlorotrifluoroetylenový (PCTFE) perforovaný jednodávkový blistr potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 21 tobolek.

Velikost balení: 84 x 1 tvrdá tobolka.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 (ground floor)  
2252 TR, Voorschoten  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/17/1176/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. března 2017

Datum posledního prodloužení:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI  
ODPOVĚDNÍ ZAPROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 (ground floor)  
2252 TR, Voorschoten  
Nizozemsko

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, viz bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yargesa 100 mg tvrdé tobolky  
miglustatum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje miglustatum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
84 x 1 tvrdá tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 (ground floor)  
2252 TR, Voorschoten  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1176/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Yargesa 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yargesa 100 mg tvrdé tobolky

miglustatum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Piramal Critical Care B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Yargesa 100 mg tvrdé tobolky miglustatum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yargesa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yargesa užívat
3. Jak se přípravek Yargesa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yargesa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Yargesa a k čemu se používá

Přípravek Yargesa obsahuje léčivou látku miglustat, která patří do skupiny léků, které ovlivňují metabolismus (látkovou přeměnu). Používá se k léčbě dvou onemocnění:

- **Yargesa se používá u dospělých k léčbě lehké až středně těžké Gaucherovy choroby typu 1.**

Při Gaucherově chorobě typu 1 se z těla neodstraňuje látka zvaná glukosylceramid. Začíná se ukládat v určitých buňkách imunitního systému. To může mít za následek zvětšení jater a sleziny, změny v krvi a onemocnění kostí.

Obvyklý způsob léčby Gaucherovy choroby typu 1 je enzymatická substituční terapie. Přípravek Yargesa se používá pouze tehdy, když léčba enzymatickou substituční terapií není pro pacienta vhodná.

- **Yargesa se též používá u dospělých a u dětí k léčbě progresivních (narůstajících) neurologických příznaků při Niemannově-Pickově chorobě typu C.**

Pokud máte Niemannovu-Pickovu chorobu typu C, v buňkách Vašeho mozku se hromadí tuky, glykosfingolipidy. To může mít za následek poruchy neurologických funkcí, jako jsou pomalé pohyby očí, rovnováha, polykání a paměť a epileptické záchvaty.

Yargesa působí inhibicí (útlum) enzymu zvaného glukosylceramidsyntáza, který je odpovědný za první krok při syntéze většiny glykosfingolipidů.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yargesa užívat

**Neužívejte přípravek Yargesa**

- jestliže jste alergický(á) na miglustat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Yargesa se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte onemocnění ledvin
- jestliže máte onemocnění jater

Před léčbou a během léčby přípravkem Yargesa Vám lékař bude provádět následující vyšetření:

- vyšetření nervů na horních a dolních končetinách
- měření hladiny vitamínu B<sub>12</sub>
- sledování růstu, pokud jste dítě nebo dospívající s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C
- sledování počtu krevních destiček

Důvod, proč se tato vyšetření provádějí je, že někteří pacienti měli během léčby tímto přípravkem brnění nebo necitlivost v ruce a nohu nebo pokles tělesné hmotnosti. Vyšetření pomohou lékaři rozhodnout, zda jsou tyto projevy důsledkem Vaší choroby či jiných přítomných onemocnění nebo projevem nežádoucích účinků přípravku Yargesa (pro další podrobnosti viz bod 4).

Jestliže máte průjem, lékař Vás může požádat, abyste změnil(a) svůj jídelníček a omezil(a) příjem laktózy a sacharidu, jako je sacharóza (třtinový cukr), nebo abyste neužíval(a) přípravek Yargesa spolu s jídlem, nebo dočasně snížil(a) dávku. V některých případech může lékař předepsat přípravky k léčbě průjmu, jako je loperamid. Jestliže průjem nereaguje na tato opatření, nebo jestliže máte jiné břišní potíže, obraťte se na svého lékaře.

V takovém případě může lékař rozhodnout o provedení dalších vyšetření.

Muži musí během léčby přípravkem Yargesa a ještě 3 měsíce po ukončení léčby používat spolehlivou metodu antikonce.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím (do 18 let) s Gaucherovou chorobou typu 1, protože není známo, zda je tento přípravek u tohoto onemocnění účinný.

### **Další léčivé přípravky a Yargesa**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Sdělte svému lékaři, zda užíváte přípravky obsahující imiglucerázu, které se někdy užívají současně s přípravkem Yargesa. Mohou snižovat množství přípravku Yargesa ve Vašem těle.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Neužívejte přípravek Yargesa, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Váš lékař vám může poskytnout více informací. Během užívání přípravku Yargesa musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Během užívání přípravku Yargesa nekojte.

Muži musí během léčby tímto přípravkem a ještě po dobu 3 měsíců po ukončení léčby používat spolehlivou metodu antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:**

Přípravek Yargesa může způsobit závratě. Pokud máte závratě, nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat žádné stroje.

### **Yargesa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v

podstatě „bez sodíku“.

### 3. Jak se přípravek Yargesa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### Dávka

- Při Gaucherově chorobě typu 1: Pro dospělé je obvyklá dávka jedna tobolka (100 mg) třikrát denně (ráno, odpoledne a večer). To znamená, že maximální denní dávka jsou tři tobolky (300 mg).
- Při Niemannově-Pickově chorobě typu C: Pro dospělé a dospívající (starší než 12 let) je obvyklá dávka dvě tobolky (200 mg) třikrát denně (ráno, odpoledne a večer). To znamená, že denní maximální dávka je šest tobolek (600 mg).

U dětí **mladších 12 let** Váš lékař upraví dávku pro léčbu Niemannovy-Pickovy choroby typu C.

Máte-li problém s ledvinami, můžete dostávat nižší zahajovací dávku. Váš lékař může snížit Vaši dávku, například na jednu tobolku (100 mg) jednou nebo dvakrát denně, pokud máte při užívání přípravku Yargesa průjem (viz bod 4). Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho potrvá Vaše léčba.

#### Vyjmutí tobolky:

1. Oddělte v místě perforace
2. Odloupněte papír ve směru šipek
3. Protlačte přípravek fólií

Přípravek Yargesa lze užívat nezávisle na jídle. Tobolka se musí polknout celá a zapít sklenicí vody.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku Yargesa, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám řekl Váš lékař, poraďte se ihned se svým lékařem. Miglusat byl v klinických studiích podáván v dávkách desetkrát vyšších, než je doporučená dávka. To způsobilo pokles počtu bílých krvinek a další nežádoucí účinky podobné těm, které jsou popsány v bodě 4.

#### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Yargesa

Další tobolku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Yargesa

Neukončujte užívání tohoto přípravku bez pokynu svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### Nejzávažnější nežádoucí účinky:

**Někteří pacienti měli mravenčení nebo pocity necitlivosti rukou a nohou.** To by mohly být známky periferní neuropatie způsobené přípravkem Yargesa nebo mohou být následkem stávajícího onemocnění. Pro vyhodnocení těchto nežádoucích účinků bude Váš lékař provádět některé testy před zahájením léčby a během léčby přípravkem Yargesa (viz bod 2).

**Pokud se u Vás vyskytnou některé z těchto nežádoucích účinků, porad'te se co nejdříve se svým lékařem.**

Pokud se u vás vyskytne mírný třes, obvykle **třes rukou, porad'te se co nejdříve se svým lékařem.** Třes často zmizí i bez nutnosti přerušení léčby. Někdy může Váš lékař k zastavení třesu doporučit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Yargesa.

**Velmi časté nežádoucí účinky – mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

Nejčastější nežádoucími účinky jsou průjem, plynatost, bolest břicha, pokles tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu.

Neobávejte se, pokud **zaznamenáte** na počátku léčby přípravkem Yargesa **pokles tělesné hmotnosti.** Pokles tělesné hmotnosti obvykle ustane při pokračování v léčbě.

**Časté nežádoucí účinky – mohou postihnout až 1 osobu z 10**

Časté nežádoucí účinky léčby zahrnují bolest hlavy, závratě, parestezii (mravenčení nebo necitlivost), poruchy koordinace, hypestezii (sníženou citlivost na dotek), dyspepsii (pálení žáhy), nauzeu (pocit na zvracení), zácpu a zvracení, otok či nepříjemné pocity v oblasti břicha a trombocytopenii (snížené hladiny krevních destiček). Neurologické příznaky a trombocytopenie mohou být důsledkem základního onemocnění.

Další možné nežádoucí účinky jsou svalové křeče nebo slabost, únava, zimnice a malátnost, deprese, problémy se spánkem, zapomnětlivost a snížené libido.

Většina pacientů zaznamená jeden nebo více těchto nežádoucích účinků obvykle na počátku léčby nebo občas během léčby. Většina případů má mírný průběh a celkem rychle odezní. Pokud kterýkoliv z těchto účinků způsobí problémy, porad'te se se svým lékařem. Může Vám snížit dávku přípravku Yargesa nebo doporučit jinou léčbu k potlačení nežádoucích účinků.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo **lékárníkovi.** Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Yargesa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

**Co přípravek Yargesa obsahuje**

- léčivou látkou je miglustatum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje miglustatum 100 mg.
- pomocnými látkami jsou obsah tobolky - sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), povidon K 29/32, magnesium-stearát,

tobolka - želatina, , oxid titaničitý (E 171),  
potiskový inkoust (šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol koncentrovaný roztok amoniaku).

### **Jak přípravek Yargesa vypadá a co obsahuje balení**

Přípravek Yargesa je bílá tvrdá tobolka, kterou tvoří neprůhledné bílé víčko a tělo, na němž je černě vytištěno “708”. Tobolka velikosti 4 (14,3 mm x 5,3 mm). Tobolky jsou uloženy v PVC a polychlorotrifluoroetylenovém (PCTFE) perforovaném jednodávkovém blistru potaženém hliníkovou fólií.

Velikost balení 84 x 1 tvrdá tobolka.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 (ground floor)  
2252 TR, Voorschoten  
Nizozemsko

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována. Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.