

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Yargeses 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadržiava 100 mg miglustata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrda kapsula sastoji se od neprozirne bijele kapice i tijela na kojem je otisnuto „708” crnom bojom.
Veličina kapsule: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Yargeses je indicirana za peroralno liječenje odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Gaucherovom bolesti tipa 1.

Yargeses se smije koristiti samo u liječenju bolesnika kod kojih enzimska nadomjesna terapija nije prikladna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Yargeses je indicirana za liječenje progresivne neurološke manifestacije u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju voditi liječnici s odgovarajućim iskustvom u liječenju Gaucherove bolesti ili Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Doziranje

Doza kod Gaucherove bolesti tipa 1

Odrasli

Preporučena početna doza za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 je 100 mg triput dnevno.

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze na 100 mg jedanput ili dvaput dnevno, zbog proljeva.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost miglustata kod djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina s Gaucherovom bolesti tipa 1 nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Doza kod Niemann-Pickove bolesti tipa C

Odrasli

Preporučena doza za liječenje odraslih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za liječenje adolescentnih bolesnika (12 godina i starijih) s Niemann-Pickovom bolesti tipa C

je 200 mg triput dnevno.

Doziranje u bolesnika mlađih od 12 godina treba prilagoditi ovisno o veličini površine tijela kako je niže prikazano:

Površina tijela (m ²)	Preporučena doza
> 1,25	200 mg triput dnevno
> 0,88 – 1,25	200 mg dvaput dnevno
> 0,73 – 0,88	100 mg triput dnevno
> 0,47 – 0,73	100 mg dvaput dnevno
≤ 0,47	100 mg jednom dnevno

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze zbog proljeva.

Potrebno je redovito procjenjivati korist od liječenja miglustatom za bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo u primjeni miglustata kod bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C mlađih od 4 godine.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema iskustava s primjenom miglustata u bolesnika starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podaci ukazuju na povećanu sistemsku izloženost miglustatu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 50–70 ml/min/1,73 m², primjenu treba početi s dozom od 100 mg dvaput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, te dozom od 200 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C.

Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 30–50 ml/min/1,73 m², primjenu treba početi s dozom od 100 mg jednom dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, te dozom od 100 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C. Primjena kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Miglustat nije procjenjivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Peroralna primjena.

Yargesa se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tremor

Približno 37% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Gaucherove bolesti tipa 1 i 58% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Niemann-Pickove bolesti tipa C izvijestilo je o tremoru tijekom liječenja. Kod Gaucherove bolesti tipa 1, ti su tremori opisani kao pretjerani fiziološki tremor ruku. Tremor je obično počeo tijekom prvog mjeseca, a u mnogim slučajevima se povukao tijekom liječenja nakon 1-3 mjeseca. Smanjenje doze može umanjiti tremor, obično u nekoliko dana, ali ponekad može biti potrebno prekinuti liječenje.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod više od 80% bolesnika primijećeni su gastrointestinalni događaji, uglavnom proljev, bilo u početku liječenja ili na mahove tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Mehanizam je najvjerojatnije inhibicija intestinalnih disaharidaza kao što je sukroza-izomaltaza u probavnom traktu, što dovodi do smanjene apsorpcije disaharida iz hrane. U kliničkoj praksi, primijećeno je da gastrointestinalni događaji potaknuti miglustatom reagiraju na individualiziranu prilagodbu prehrane (na primjer smanjeno uzimanje saharoze, laktoze i drugih ugljikohidrata), uzimanje miglustata između obroka, i/ili na lijekove protiv proljeva poput loperamida. Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze. Bolesnike s kroničnim proljevom ili drugim perzistirajućim gastrointestinalnim događajima koji ne reagiraju na te intervencije treba pregledati u skladu s kliničkom praksom. Miglustat nije procjenjivan kod bolesnika s anamnezom značajne gastrointestinalne bolesti, uključujući i upalnu bolest crijeva.

Djelovanje na spermatogenezu

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije dok uzimaju lijek Yargesa. Ispitivanja na štakorima pokazala su da miglustat štetno djeluje na spermatogenezu i parametre sperme, te da umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Do dostupnosti daljnjih informacija, prije pokušaja začetka djeteta, muški bolesnici trebaju prekinuti uzimanje lijeka Yargesa i primjenjivati pouzdane metode kontracepcije daljnja 3 mjeseca.

Posebne populacije

Zbog ograničenog iskustva, kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili jetre, lijek miglustat treba koristiti oprezno. Postoji uska povezanost između funkcije bubrega i klirensa miglustata, a izloženost miglustatu je znatno povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Trenutačno nema dovoljno kliničkog iskustva s takvim bolesnicima za davanje preporuka za doziranje. Primjena lijeka Yargesa kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje.

Gaucherova bolest tipa 1

Iako nije bilo neposredne usporedbe s enzimskim nadomjesnim liječenjem (engl. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) u liječenju bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 koji ranije nisu bili liječeni, nema dokaza da je miglustat djelotvorniji ili sigurniji od ERT-a. ERT je standard skrbi (engl. *standard of care*) za bolesnike kojima je potrebno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost i sigurnost miglustata nije posebno procjenjivana kod bolesnika s teškom Gaucherovom bolesti.

Preporučuje se redovito praćenje razine vitamina B₁₂ zbog visoke prevalencije nedostatka vitamina B₁₂ u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1.

Kod bolesnika liječenih miglustatom zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije prisutne bez ili sa popratnim stanjima kao što su nedostatak vitamina B₁₂ i monoklonalna gamopatija. Čini se da je periferna neuropatija češća u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 u usporedbi s općom populacijom. Sve bolesnike treba neurološki procijeniti na početku i kasnije ponoviti neurološku procjenu.

Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 preporučuje se praćenje broja trombocita. Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 koji su s ERT-a prešli na miglustat primijećena su blaga smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Korist od liječenja miglustatom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja miglustatom.

Kod nekih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C liječenih miglustatom primijećena su mala smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem. Kod bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje, 40% - 50% bolesnika na početku je imalo broj trombocita ispod donje granice normale. U tih se bolesnika preporučuje

praćenje broja trombocita.

Pedijatrijska populacija

Kod nekih pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C zabilježeno je smanjenje rasta u ranoj fazi liječenja miglustatom, kada početno smanjeno dobivanje na težini može biti popraćeno smanjenjem rasta ili ono može uslijediti kasnije. U tijeku liječenja miglustatom treba pratiti rast pedijatrijskih bolesnika i adolescenata; omjer koristi/rizika treba ponovo individualno procjenjivati za nastavak liječenja.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ograničeni podaci ukazuju na to da istodobna primjena miglustata i enzimskog nadomjestka s imiglucerazom u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 može za posljedicu imati smanjenu izloženost miglustatu (približno smanjenje od 22% u C_{max} i 14% u AUC zabilježeno u malom ispitivanju s paralelnim skupinama). To ispitivanje ukazuje također na to da miglustat nema nikakvo ili ima ograničeno djelovanje na farmakokinetiku imigluceraze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni miglustata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i distociju (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Miglustat prolazi kroz placentu i ne smije se uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se miglustat u majčino mlijeko. Lijek Yargesa ne smije se uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na parametre sperme (motilitet i morfologiju) te umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Do dostupnosti daljnjih informacija savjetuje se muškim bolesnicima da prije pokušaja začeća djeteta prekinu uzimanje lijeka Yargesa i primjenjuju pouzdane metode kontracepcije daljnja 3 mjeseca.

Metode kontracepcije trebaju koristiti i žene reproduktivne dobi. Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije dok uzimaju lijek Yargesa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yargesa zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je zabilježena kao česta nuspojava pa bolesnici koji pate od omaglice ne smiju upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s miglustatom bile su proljev, flatulencija, bol u abdomenu, gubitak težine i tremor (vidjeti dio 4.4). Najčešća ozbiljna nuspojava zabilježena uz liječenje miglustatom u kliničkim ispitivanjima bila je periferna neuropatija (vidjeti dio 4.4).

U 11 kliničkih ispitivanja s različitim indikacijama 247 bolesnika je liječeno miglustatom u dozama od 50-200 mg triput dnevno, u prosječnom trajanju od 2,1 godine. Od tih bolesnika, 132 su imala Gaucherovu bolest tipa 1, a 40 je imalo Niemann-Pickovu bolest tipa C. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine i javljale su

se sličnom učestalošću kod svih ispitivanih indikacija i doziranja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i iz spontanijih prijava koje su se javljale kod >1% bolesnika navedene su u donjoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često: $\geq 1/10$, često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$). U sklopu svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Često	Trombocitopenija
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	
Vrlo često	Gubitak težine, smanjen apetit
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	
Često	Depresija, nesanica, smanjen libido
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Vrlo često	Tremor
Često	Periferna neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezija, glavobolja, omaglica
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Vrlo često	Proljevanje, flatulencija, bolovi u abdomenu
Često	Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija/nelagoda, konstipacija, dispepsija
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	
Često	Mišićni spazmi, slabost u mišićima
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	
Često	Umor, astenija, zimica i malaksalost
<u>Pretrage</u>	
Često	Neuobičajeni nalazi ispitivanja provodljivosti živaca

Opis odabranih nuspojava

U 55 % bolesnika liječenih miglustatom zabilježen je gubitak tjelesne težine. Najveća prevalencija primijećena je između 6 i 12 mjeseci.

Miglustat je ispitivan u indikacijama kod kojih su neki događaji zabilježeni kao nuspojave, poput neuroloških i neuropsiholoških simptoma/znakova, kognitivne disfunkcije i trombocitopenije mogli biti i posljedica bolesti od koje se bolesnik liječi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nisu uočeni akutni simptomi predoziranja. Miglustat je u kliničkim ispitivanjima kod HIV pozitivnih bolesnika primjenjivan u dozama do 3000 mg/dan tijekom najviše šest mjeseci. Primijećeni su štetni događaji koji

uključuju granulocitopeniju, omaglicu i paresteziju. Leukopenija i neutropenija također su primijećene u sličnoj skupini bolesnika koji su primali dozu od 800 mg/dan ili više.

Postupanje

U slučaju predoziranja preporučuje se opća medicinska skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX06

Klinička djelotvornost i sigurnost

Gaucherova bolest tipa 1

Gaucherova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma uzrokovan nemogućnošću razgradnje glukozilceramida, što za posljedicu ima pohranjivanje tog materijala u lizosomima i raširenu patologiju. Miglustat je inhibitor glukozilceramid sintaze, enzima odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikolipida. *In vitro*, miglustat inhibira glukozilceramid sintazu s IC_{50} koji iznosi 20 – 37 μ M. Osim toga, inhibitorno djelovanje na nelizosomalne glikozilceramidaze eksperimentalno se pokazalo *in vitro*.

Inhibitorno djelovanje na glukozilceramid sintazu predstavlja logičku podlogu za liječenje smanjenjem supstrata kod Gaucherove bolesti.

Ključno ispitivanje miglustata provedeno je na bolesnicima koji nisu mogli ili nisu željeli primiti ERT. Razlozi za neprimanje ERT-a uključivali su opterećenje intravenskim infuzijama i poteškoće s venskim pristupom. Dvadeset i osam bolesnika s blagom do umjerenom Gaucherovom bolesti tipa 1 uključeno je u ovo 12-mjesečno nekomparativno ispitivanje, a 22 bolesnika završila su ispitivanje. U 12 mjeseci srednja vrijednost smanjenja volumena jetre bila je 12,1%, a srednja vrijednost smanjenja volumena slezene bila je 19,0%.

Uočena je srednja vrijednost povećanja koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dl i srednja vrijednost povećanja broja trombocita za $8,29 \times 10^9/l$. Osamnaest bolesnika je tada nastavilo primiti miglustat u protokolu neobaveznog nastavka liječenja. Klinička korist ocijenjena je kod 13 bolesnika nakon 24 i 36 mjeseci. Nakon 3 godine neprekidnog liječenja miglustatom, srednja vrijednost smanjenja volumena jetre i slezene bila je 17,5% odnosno 29,6%. Uočena je srednja vrijednost povećanja broja trombocita od $22,2 \times 10^9/l$ i srednja vrijednost povećanja koncentracije hemoglobina od 0,95 g/dl.

U drugom otvorenom, kontroliranom ispitivanju primjene miglustata, 36 bolesnika koji su najmanje 2 godine bili liječeni ERT-om randomizirano je u tri skupine liječenja: nastavak liječenja imiglucrazom, imiglucrazom u kombinaciji s miglustatom, ili prelazak na miglustat. To je ispitivanje provedeno u 6-mjesečnom randomiziranom komparativnom razdoblju nakon čega je slijedio 18-mjesečni nastavak u kojem su svi bolesnici primali monoterapiju miglustatom. U prvih 6 mjeseci kod bolesnika koji su prešli na miglustat, volumeni jetre i slezene i razine hemoglobina bili su nepromijenjeni. U nekih je bolesnika došlo do smanjenja broja trombocita i do povećanja aktivnosti hitotriozidaze što ukazuje na to da monoterapija miglustatom ne može u svih bolesnika jednako držati bolest pod nadzorom. Dvadeset i devet bolesnika nastavilo je s liječenjem u razdoblju nastavka. U usporedbi s mjerenjima provedenim nakon 6 mjeseci, kontrola bolesti bila je nepromijenjena nakon 18 i 24 mjeseca monoterapije miglustatom (20 odnosno 6 bolesnika). Niti jedan bolesnik nije pokazao brzo pogoršanje Gaucherove bolesti tipa 1 nakon prelaska na monoterapiju miglustatom.

U gornja dva ispitivanja primijenjena je ukupna dnevna doza miglustata od 300 mg podijeljena u tri pojedinačne doze. Dodatno ispitivanje monoterapije provedeno je na 18 bolesnika s ukupnom dnevnom dozom od 150 mg, a rezultati ukazuju na smanjenu djelotvornost u usporedbi s ukupnom dnevnom dozom od 300 mg.

Nekomparativno, 2-godišnje otvoreno ispitivanje uključivalo je 42 bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, koji su najmanje 3 godine primali ERT, a koji su zadovoljavali kriterij stabilne bolesti tijekom najmanje 2 godine. Bolesnici su prešli na monoterapiju miglustatom 100 mg triput dnevno. Volumen jetre (primarna varijabla

djelotvornosti) bio je nepromijenjen od početka do kraja liječenja. Šest bolesnika je liječenje miglustatom prekinulo ranije zbog mogućeg pogoršanja bolesti, kako je definirano u ispitivanju. Trinaest bolesnika je liječenje prekinulo zbog štetnih događaja. Između početka i kraja ispitivanja uočeno je mala srednja vrijednost smanjenja hemoglobina $[-0,95 \text{ g/dl (95\% CI: } -1,38; -0,53)]$ i broja trombocita $[-44,1 \times 10^9/l (95\% \text{ CI: } -57,6; -30,7)]$. Dvadeset jedan bolesnik završio je liječenje miglustatom u trajanju od 24 mjeseca. Među njima je bilo 18 bolesnika s početnim volumenom jetre i slezene, razinama hemoglobina i brojem trombocita unutar utvrđenih terapijskih ciljeva, a 16 bolesnika je ostalo unutar svih tih terapijskih ciljeva u 24. mjesecu.

Manifestacije Gaucherove bolesti tipa 1 na kostima ocjenjivane su u 3 otvorena klinička ispitivanja u bolesnika liječenih miglustatom 100 mg triput dnevno u trajanju do 2 godine ($n = 72$). U objedinjenoj analizi nekontroliranih podataka su Z-vrijednosti mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti povećane za više od 0,1 jedinice od početka u 27 (57%) i 28 (65%) bolesnika s longitudinalnim mjerenjima gustoće kostiju. Tijekom razdoblja liječenja nije bilo koštanih kriza, avaskularnih nekroza niti lomova.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Niemann-Pickova bolest tipa C je vrlo rijedak, uvijek progresivan i u konačnici smrtonosan neurodegenerativni poremećaj koji karakterizira poremećen intracelularni transport lipida. Neurološke manifestacije se smatraju sekundarnima na abnormalno nakupljanje glikosfingolipida u živčanim i glijalnim stanicama.

Podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost miglustata u Niemann-Pickovoj bolesti tipa C potječu iz prospektivnog otvorenog kliničkog ispitivanja i retrospektivne analize. U kliničko ispitivanje bilo je uključeno 29 odraslih i mladih bolesnika u 12-mjesečnom kontroliranom razdoblju, nakon čega je slijedilo produljeno liječenje u prosječnom ukupnom trajanju od 3,9 godina pa do 5,6 godina. Osim toga, 12 pedijatrijskih bolesnika bilo je uključeno u nekontrolirano podispitivanje u ukupnom prosječnom trajanju od 3,1 godine pa do 4,4 godine. Od 41 bolesnika uključenih u ispitivanje 14 bolesnika je liječeno miglustatom duže od 3 godine. Analiza je uključivala seriju slučajeva od 66 bolesnika liječenih miglustatom izvan kliničkog ispitivanja sa srednjom vrijednosti trajanja od 1,5 godine. Oba seta podataka uključuju pedijatrijske, adolescentne i odrasle bolesnike dobnog raspona od 1 do 43 godine. Uobičajena doza miglustata u odraslih bolesnika bila je 200 mg triput dnevno, a kod pedijatrijskih bolesnika je bila prilagođena prema veličini površine tijela.

Ukupni podaci pokazuju da liječenje miglustatom može smanjiti progresiju klinički relevantnih neuroloških simptoma u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C.

Korist od liječenja miglustatom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja miglustatom (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri miglustata ocjenjivani su u zdravih osoba, kod malog broja bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, Fabrijevom bolesti, kod bolesnika zaraženih HIV-om, te kod odraslih, adolescenata i djece s Niemann-Pickovom bolesti tipa C ili Gaucherovom bolesti tipa 3.

Pokazalo se da je kinetika miglustata linearno ovisna o dozi a neovisna o vremenu. Kod zdravih se osoba miglustat brzo apsorbirao. Maksimalne koncentracije u plazmi dostignute su u roku od oko 2 sata nakon doze. Nije utvrđena apsolutna bioraspodjelivost. Istovremeno uzimanje hrane smanjuje brzinu apsorpcije (C_{\max} je smanjen za 36% a t_{\max} je odgođen za 2 sata), ali nema statistički značajnog utjecaja na apsorpciju miglustata (AUC snižena za 14%).

Prividni volumen distribucije miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na proteine plazme. Miglustat se uglavnom eliminira izlučivanjem bubrezima, pri čemu se u urinu pronašlo 70 – 80% doze u obliku neizmijenjene djelatne tvari. Prividan peroralni klirens (CL/F) je $230 \pm 39 \text{ ml/min}$. Prosječni poluvijek je 6 – 7 sati.

Nakon davanja jedne doze od 100 mg ^{14}C -miglustata zdravim dobrovoljcima, 83% radioaktivno označenog lijeka izlučeno je u urinu, a 12% u fecesu. U urinu i fecesu uočeno je nekoliko metabolita. Najprisutniji metabolit u urinu bio je miglustat glukuronid koji je činio 5% doze. Terminalni poluvijek radioaktivnosti u plazmi bio je 150 sati, što ukazuje na prisutnost jednog ili više metabolita s vrlo dugim poluvijekom. Metabolit koji je za to odgovoran nije utvrđen, ali se može akumulirati i dosegnuti koncentracije koje nadilaze

one miglustata pri stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetika miglustata slična je u odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 i Niemann-Pickovom bolesti tipa C kada se usporedi sa zdravim osobama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su od pedijatrijskih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 3 u dobi od 3 do 15 godina i bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C u dobi od 5 do 16 godina. Doziranje u djece od 200 mg triput dnevno prilagođeno veličini površine tijela dalo je vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} koje su približno dvostruke u odnosu na one dobivene nakon 100 mg triput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, što je sukladno farmakokinetici miglustata linearno ovisnoj o dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija miglustata u cerebrospinalnom likvoru kod 6 bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 3 bila je 31,4–67,2% koncentracije u plazmi.

Ograničeni podaci za bolesnike s Fabryjevom bolesti i oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da CL/F opada sa slabljenjem funkcije bubrega. Iako je broj ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bio vrlo malen, podaci ukazuju na približno povećanje CL/F od 40% odnosno 60% kod blagog ili umjerenog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Podaci kod teškog oštećenja funkcije bubrega ograničeni su na dva bolesnika s klirensom kreatinina u rasponu od 18 – 29 ml/min i ne mogu se ekstrapolirati ispod tog raspona. Ti podaci ukazuju na smanjenje CL/F za najmanje 70% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U rasponu dostupnih podataka, nisu primijećeni značajni odnosi ili trendovi između farmakokinetičkih parametara miglustata i demografskih varijabli (dob, indeks tjelesne mase, spol ili rasa).

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre, djecu ili adolescente s Gaucherovom bolesti tipa 1 ili za starije bolesnike (> 70 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni učinci zajednički svim vrstama bili su gubitak tjelesne težine i proljev, a pri višim dozama, oštećenje gastrointestinalne sluznice (erozije i ulceracije). Daljnji učinci zabilježeni u životinja pri dozama koje su uzrokovale razine izloženosti slične ili umjereno više od kliničkih razina izloženosti, bili su: promjene na limfoidnim organima u svih ispitanih vrsta, promjene vrijednosti transaminaza, vakuolizacija štitnjače i gušterače, katarakta, nefropatije i promjene miokarda u štakora. Ovi se nalazi smatraju posljedicom slabljenja organizma.

Primjena miglustata kod muških i ženskih Sprague-Dawley štakora oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 30, 60 i 180 mg/kg/dan za rezultat je imala povećanu incidenciju hiperplazije testikularnih intersticijskih stanica (Leydigove stanice) i adenoma u muških štakora pri svim razinama doza. Sistemska izloženost pri najnižoj dozi bila je niža ili se mogla usporediti s onom zapaženom kod ljudi (na osnovu $AUC_{0-\infty}$) pri preporučenoj dozi za ljude. Razina bez opaženog učinka (NOEL – engl. *No Observed Effect Level*) nije ustanovljena i učinak nije bio ovisan o dozi. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanog s djelatnom tvari u muških ili ženskih štakora ni u kojem drugom organu. Ispitivanja mehanizma otkrila su specifičan mehanizam u štakora koji se smatra od male važnosti za ljude.

Primjena miglustata kod muških i ženskih CD1 miševa oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 210, 420 i 840/500 mg/kg/dan (smanjenje doze nakon pola godine) za rezultat je imala povećanu incidenciju upalnih i hiperplastičnih lezija u debelom crijevu kod oba spola. Doze koje se temelje na mg/kg/dan i korigirane za razlike pri izlučivanju fecesom, odgovaraju 8, 16 i 33/19 puta višim dozama od najviše preporučene doze za ljude (200 mg triput dnevno). Karcinomi debelog crijeva javljali su se povremeno pri svim dozama, uz statistički značajno povećanu učestalost u skupini s visokom dozom. Važnost ovih nalaza za ljude se ne može isključiti. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanog s djelatnom tvari u bilo kojeg drugog organa.

Miglustat nije pokazao nikakav potencijal za mutagene ili klastogene učinke u standardnom nizu testova genotoksičnosti.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima pokazala su učinke na seminiferi epitel testisa. Ostala su

ispitivanja otkrila promjene u parametrima sperme (motilitet i morfologija) sukladne opažanjima smanjene plodnosti. Ovi su se učinci javili pri razinama izloženosti sličnim onima kod bolesnika, ali su bili reverzibilni. Miglustat djeluje na preživljavanje embrija/fetusa u štakora i kunića, primijećena je distocija, porasli su gubici nakon implantacije i došlo je do povećane incidencije vaskularnih anomalija kod kunića. Ti učinci mogu djelomično biti povezani s toksičnošću kod majke.

Tijekom 1-godišnjeg ispitivanja uočene su promjene u laktaciji kod ženskih štakora. Mehanizam za taj učinak nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

natrijev škroboglikolat (vrsta A)
povidon (K-29/32)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
koncentrirana otopina amonijaka

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Perforirani blister od PVC-a i poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s jediničnom dozom zatvoren aluminijskom folijom koji sadrži 21 kapsulu. Veličina pakiranja: 84 x 1 tvrda kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1176/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22 Ožujak 2017

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Yargesa 100 mg tvrde kapsule
miglustat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadržava 100 mg miglustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
84 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1176/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPOTREBU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yargesa 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Yargesa 100 mg tvrde kapsule
miglustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Piramal Critical Care B.V.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yargesa 100 mg tvrde kapsule miglustat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Yargesa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Yargesa
3. Kako uzimati lijek Yargesa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yargesa
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je lijek Yargesa i za što se koristi

Yargesa sadrži djelatnu tvar miglustat koja pripada skupini lijekova koji djeluju na metabolizam. Primjenjuje se za liječenje dvije bolesti:

- **Yargesa se primjenjuje za liječenje blage do umjerene Gaucherove bolesti tipa 1 u odraslih.**

Kod Gaucherove bolesti tipa 1, tvar nazvana glukozilceramid se ne uklanja iz Vašeg tijela. Počinje se nakupljati u nekim stanicama imunološkog sustava tijela. To za posljedicu može imati povećanje jetre i slezene, promjene u krvi i bolest kostiju.

Uobičajeno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 je enzimsko nadomjesno liječenje. Yargesa se primjenjuje samo kada se bolesnik smatra nepodobnim za enzimsko nadomjesno liječenje.

- **Yargesa se također primjenjuje za liječenje progresivnih neuroloških simptoma kod Niemann-Pickove bolesti tipa C u odraslih i djece.**

Ako imate Niemann-Pickovu bolest tipa C, masti kao što su glikosfingolipidi nakupljaju se u stanicama Vašeg mozga. To za posljedicu može imati poremećaje neuroloških funkcija kao što su sporo pokretanje oka, ravnoteža, gutanje i pamćenje, te epileptički napadaji.

Yargesa djeluje kao inhibitor enzima „glukozilceramid sintaze“, odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikosfingolipida.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Yargesa

Nemojte uzimati lijek Yargesa

- ako ste alergični na miglustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Yargesa

- ako patite od bolesti bubrega
- ako patite od bolesti jetre

Liječnik će provesti sljedeće pretrage prije i za vrijeme liječenja lijekom Yargesa:

- pregled za provjeru živaca Vaših ruku i nogu
- mjerenje razine vitamina B₁₂
- praćenje rasta ako ste dijete ili adolescent s Niemann-Pickovom bolesti tipa C
- praćenje broja trombocita

Razlog za te pretrage je taj što su neki bolesnici, dok su uzimali ovaj lijek, osjećali trnce ili obamrlost u šakama i stopalima ili im se smanjila tjelesna težina. Ove pretrage će pomoći liječniku ustanoviti jesu li ti učinci posljedica Vaše bolesti ili drugih postojećih stanja ili su posljedica nuspojava lijeka Yargesa (za daljnje pojedinosti pogledajte dio 4).

Ako imate proljev, liječnik može zatražiti prilagodbu prehrane kako biste smanjili uzimanje laktoze i drugih ugljikohidrata kao što je saharoza (bijeli šećer), ili da ne uzimate lijek Yargesa s hranom ili da privremeno smanjite dozu. U nekim slučajevima liječnik može propisati lijek protiv proljeva kao što je loperamid. Ako proljev ne reagira na te mjere, ili ako osjećate bilo kakvu drugu tegobu u trbuhu, obratite se svom liječniku. U tom slučaju Vaš liječnik može odlučiti o provođenju daljnjih pretraga.

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Yargesa, te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci ni adolescentima (mlađim od 18 godina) s Gaucherovom bolesti tipa 1 jer nije poznato djeluje li kod njih.

Drugi lijekovi i Yargesa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže imiglucerazu, koji se ponekad uzimaju istodobno s lijekom Yargesa. To može sniziti količinu lijeka Yargesa u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Lijek Yargesa ne smijete uzeti ako ste trudni ili ako namjeravate zatrudnjati. Liječnik će Vam dati više informacija. Dok uzimate lijek Yargesa morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Nemojte dojitijekom uzimanja lijeka Yargesa.

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja ovim lijekom, te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yargesa može uzrokovati omaglicu. Ako osjećate omaglicu, nemojte voziti niti raditi sa alatima i strojevima.

Yargesa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Yargesa

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza

- **Za Gaucherovu bolest tipa 1:** za odrasle je uobičajena doza jedna kapsula (100 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum tri kapsule (300 mg).
- **Za Niemann-Pickovu bolest tipa C:** za odrasle i adolescente (starije od 12 godina) uobičajena doza su dvije kapsule (200 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum šest

kapsula (600 mg).

Kod djece **mlađe od 12 godina**, liječnik će prilagoditi dozu za Niemann-Pickovu bolest tipa C.

Ako imate poteškoće s bubrežima, možete primati nižu početnu dozu. Liječnik može smanjiti Vašu dozu, npr. na jednu kapsulu (100 mg) jednom ili dvaput dnevno, ako imate proljev dok uzimate lijek Yargesa (vidjeti dio 4). Liječnik će Vam reći koliko će dugo trajati liječenje.

Za vađenje kapsule:

1. Prateći perforacije odvojite dio s jednom tabletom od ostatka blistera
2. Odvojite pozadinski papir kod strelica
3. Gurnite lijek kroz foliju

Yargesa se može uzeti s hranom ili bez nje. Trebate progutati cijelu kapsulu s čašom vode.

Ako uzmete više lijeka Yargesa nego što ste trebali

Smjestite se obratite svom liječniku ako ste uzeli više kapsula nego Vam je propisano. Miglustat je korišten u kliničkim ispitivanjima u deset puta većim dozama od preporučenih: to je uzrokovalo smanjenje broja bijelih krvnih stanica i druge nuspojave slične onima opisanim u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Yargesa

Uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Yargesa

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neki bolesnici osjećaju trnce ili obamrlost u šakama i stopalima (česta pojava). To mogu biti znakovi periferne neuropatije, koji se javljaju zbog nuspojava lijeka Yargesa ili su se javili zbog postojeće bolesti. Liječnik će provesti neke pretrage prije i za vrijeme liječenja lijekom Yargesa kako bi to procijenio (pogledajte dio 2).

Ako imate bilo koju od tih nuspojava, zatražite savjet svog liječnika što je prije moguće.

Ako imate blagi tremor, obično drhtanje ruku, zatražite savjet svog liječnika što je prije moguće. Tremor često nestaje bez potrebe za prekidom liječenja. Ponekad će Vam liječnik reći da smanjite dozu ili potpuno prekinete liječenje lijekom Yargesa kako bi otklonio tremor.

Vrlo česte nuspojave - mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

Najčešće nuspojave su proljev, flatulencija (vjetrovi), bol u trbuhu, gubitak težine i smanjen tek.

Ako izgubite na težini kad počnete liječenje lijekom Yargesa, ne brinite. Ljudi obično prestanu gubiti na težini kako se liječenje nastavlja.

Česte nuspojave – mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba

Česte nuspojave liječenja uključuju glavobolju, omaglicu, paresteziju (trnci ili obamrlost), poremećenu koordinaciju, hipoesteziju (oslabljen osjet na dodir), dispepsiju (žgaravica), mučninu, zatvor i povraćanje, oticanje ili nelagodu u trbuhu i trombocitopeniju (smanjenje broja trombocita). Neurološki simptomi i

trombocitopenija mogu biti uzrokovani postojećom bolešću.

Ostale moguće nuspojave su grčevi u mišićima ili slabost, umor, zimica i malaksalost, depresija, poteškoće sa spavanjem, zaboravljivost i smanjen libido.

Kod većine bolesnika dođe do jedne ili više tih nuspojava, obično na početku liječenja ili u razmacima tijekom liječenja. U većini slučajeva su blage i brzo nestaju. Ako Vam bilo koja od tih nuspojava stvara poteškoće, obratite se Vašem liječniku. Liječnik može smanjiti dozu lijeka Yargesa ili preporučiti drugi lijek koji bi pomogao držati pod nadzorom te nuspojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijesti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Yargesa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yargesa sadrži

- djelatna tvar je miglustat. Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg miglustata.
- drugi sastojci su:
sadržaj kapsule: natrijev škroboglikolat (vrsta A), povidon (K-29/32), magnezijev stearat
ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171)
tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol i koncentrirana otopina amonijaka

Kako Yargesa izgleda i sadržaj pakiranja

Yargesa je bijela tvrda kapsula s neprozirnom bijelom kapicom i tijelom na kojem je crnom bojom otisnuto „708“. Veličina kapsule je 4 (14,3 mm x 5,3 mm). Kapsule se nalaze u perforiranom blisteru od PVC-a i poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) s jediničnom dozom, koji je zatvoren aluminijskom folijom.

Veličina pakiranja: 84 x 1 tvrda kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač:

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.