

**VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

1. HEITI LYFS

Yargesa 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg miglustat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Harða hylkið er gert úr ógagnsærri hvíttri hettu og bol með “708” áprentuðu með svörtu lettri á bolinn. Stærð hylkis: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yargesa er ætlað til inntöku vegna meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með væga til miðlungsalvarlega Gauchersveiki af tegund I. Yargesa má eingöngu nota við meðferð sjúklinga þar sem uppbótarmeðferð með ensímum hentar ekki (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Yargesa er ætlað til meðferðar við ágengum einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum, með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal fara fram undir stjórn lækna sem þekkingu hafa á meðferð við Gauchersveiki eða Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C, eftir því sem við á.

Skammtar

Skammtar við Gauchersveiki af tegund I.

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með Gauchersveiki af tegund I er 100 mg þrisvar á dag.

Nauðsynlegt kann að vera að minnka skammtinn tímabundið í 100 mg einu sinni eða tvisvar á dag hjá sumum sjúklingum vegna niðurgangs.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun miglustats hjá börnum og unglungum á aldrinum 0-17 ára með Gauchersveiki af tegund I. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skammtar við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C er 200 mg þrisvar á dag.

Börn

Ráðlagður skammtur við meðferð hjá unglingum (á aldrinum 12 ára og eldri) með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C er 200 mg þrisvar á dag.

Skammta hjá sjúklingum yngri en 12 ára skal aðlaga skv. líkamsyfirborði eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsyfirborð (m ²)	Ráðlagður skammtur
>1.25	200 mg þrisvar á dag
>0.88 - 1.25	200 mg tvisvar á dag
>0.73 - 0.88	100 mg þrisvar á dag
>0.47 - 0.73	100 mg tvisvar á dag
≤0.47	100 mg einu sinni á dag

Nauðsynlegt kann að vera að minnka skammtinn tímabundið hjá sumum sjúklingum vegna niðurgangs.

Reglulega skal meta ávinning sjúklings af meðferðinni með miglustati (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla er af notkun miglustats hjá sjúklingum yngri en 4 ára með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin reynsla er af notkun miglustats hjá sjúklingum eldri en 70 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til aukinnar útsetningar líkamans fyrir miglustati hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með aðlagða kreatínínúthreinsun sem nemur 50-70 mL/mín./1,73 m², ætti að hefja lyfjagjöf með 100 mg skammti tvisvar á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I og með 200 mg skammti tvisvar á dag (aðlöguðum skv. líkamsyfirborði hjá sjúklingum yngri en 12 ára) hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Hjá sjúklingum með aðlagða kreatínínúthreinsun sem nemur 30-50 mL/mín./1,73 m², ætti að hefja lyfjagjöf með 100 mg skammti einu sinni á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I og með 100 mg skammti tvisvar á dag (aðlöguðum skv. líkamsyfirborði hjá sjúklingum yngri en 12 ára) hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C. Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 mL/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Miglustat hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Yargesa má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skjálfti

Um það bil 37% sjúklinga í klínískum rannsóknum á Gauchersveiki af tegund I og 58% sjúklinga í klínískri rannsókn á Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C greindu frá skjálfta við meðferð. Í Gauchersveiki af tegund I var skjálftanum lýst sem ýktum handskjálfta af lífeðlisfræðilegum toga. Skjálfti hófst yfirleitt í fyrsta mánuði meðferðar en hjaðnaði í mörgum tilfellum meðan á meðferð stóðá 1-3 mánuðum. Minnkun skammts getur dregið úr skjálftanum, að öllu jöfnu innan nokkurra daga, en í sumum tilfellum þarf að hætta

meðferð.

Meltingartruflanir

Vart hefur orðið við einkenni frá meltingarvegi, einkum niðurgang, hjá yfir 80% sjúklinga, annað hvort við upphaf meðferðar eða af og til meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Sennilegast er að hömlun á ensímum sem brjóta niður tvísykrur í meltingarvegi svo sem súkrósa-ísómaltasa í meltingarvegi valdi þessum áhrifum sem skerða frásog tvísykra úr fæðu. Við klíníska notkun hefur komið í ljós að kvillar í meltingarvegi af völdum miglustats svara einstaklingsbundnum breytingum á mataræði (t.d. minnkaðri neyslu súkrósa, laktósa og annarra kolvetna), inntöku miglustats á milli máltíða og/eða hægðastemmandi lyfjum svo sem lóperamíði. Hjá sumum sjúklingum getur tímabundinskammtalækkun reynst nauðsynleg. Sjúklinga með langvinnan niðurgang eða önnur þrálát einkenni frá meltingarvegi sem ekki svara þessum úrræðum ætti að rannsaka samkvæmt klínískum venjum.

Miglustat hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan meltingarsjúkdóm, þ.m.t. bólgusjúkdóm í þörmum.

Áhrif á sæðismyndun

Karlkyns sjúklingar skulu nota öruggar getnaðarvarnir á meðan Yargesa er tekið. Rannsóknir á rottum hafa sýnt að miglustat hefur neikvæð áhrif á sæðismyndun og sæðisbreytur auk þess að draga úr frjósemi (sjá kafla 4.6 og 5.3). Þar til frekari upplýsingar liggja fyrir ættu karlmenn að hætta notkun Yargesa og nota auk þess öruggar getnaðarvarnir í a.m.k. þrjá mánuði þar á eftir hyggist þeir reyna aðgeta barn.

Sérstakir sjúklingahópar

Vegna takmarkaðrar reynslu skal gæta varúðar við notkun miglustats hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarsarfsemi. Náin tengsl eru á milli nýrnastarfsemi og úthreinsunar miglustats og útsetning fyrir miglustati eykst marktækt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki eru ennþá tiltæk næg klínísk gögn um þessa sjúklinga til þess að hægt sé að ráðleggja skammtastærðir. Ekki er mælt með notkun Yargesa hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín/1,73 m²).

Gauchersveiki af tegund I

Þótt enginn beinn samanburður við ensímuppþótarmeðferð (Enzyme Replacement Therapy, ERT) hafi verið gerður hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I sem ekki hafa fengið meðferð áður, er engin vísbending um verkun eða öryggi miglustats umfram ensímuppþótarmeðferð.

Ensímuppþótarmeðferð er viðmiðunarmeðferð fyrir sjúklinga sem þurfa meðhöndlun vegna Gauchersveiki af tegund I (sjá kafla 5.1). Verkun og öryggi miglustats hafa ekki verið metinsérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega Gauchersveiki.

Mælt er með reglulegri vöktun á þétni B12 vítamíns vegna hárrar tíðni B12 vítamínsskorts hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I.

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum í miglustat meðferð, með eða án samhliða kvilla s.s. B12 vítamínsskorts og einstofna gammagalla. Úttaugakvilli virðist algengari hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I en almennt gerist. Allir sjúklingar eiga að sæta grunn- og endurteknu taugasjúkdómafræðilegu mati.

Eftirlit með fjölda blóðflagna er ráðlagt hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I. Væg fækkun á blóðflögum án tengsla við blæðingar kom fram hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I sem skipt hafa af uppþótarmeðferð með ensímum yfir á miglustat.

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C

Meta skal reglulega ávinning af meðferð með miglustati við einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, t.d. á 6 mánaða fresti; framhald á meðferð skal endurmeta eftir a.m.k. 1 árs meðferð með miglustati.

Væg fækkun á blóðflögum án tengsla við blæðingar hefur komið fram hjá sumum sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C sem fengið hafa meðferð með miglustati. Í klínísku rannsókninni höfðu 40-50% sjúklinga fjölda blóðflagna undir neðrimörkum eðlilegra gilda í upphafi. Eftirlit meðfjölda blóðflagna er ráðlagt hjá þessum sjúklingum.

Börn

Greint hefur verið frá skertum vexti hjá sumum börnum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C á fyrstu stigum meðferðar með miglustati þar sem skert aukning á hæð getur fylgt skertri þyngdaraukningu í upphafi eða komið í kjölfar hennar. Fylgjast skal með vexti hjá börnum og unglíngum meðan á meðferð með miglustati stendur; endurmeta skal ávinning/áhættu hjá hverjum ogeinum fyrir áframhaldandi meðferð.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Takmörkuð gögn benda til þess að samtímis notkun miglustats og ensímuppbótarmeðferð með ímíglúserasa hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I kunni að leiða til minni útsetningar fyrir miglustati (u.þ.b. 22% lækkun á C_{max} og 14% minnkun AUC sást í lítilli samanburðarrannsókn). Þessi rannsókn bendir einnig til þess að miglustat hafi engin eða mjög takmörkuð áhrif á lyfjahvörf ímíglúserasa.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun miglustats á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi, þ.m.t. erfiðleika við fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Miglustat fer yfir fylgju og skal ekki nota það meðan á meðgöngu stendur.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort miglustat berst í móðurmjólk. Yargesa á ekki að taka meðan barn er haft á brjósti.

Frjósemi

Rannsóknir á rottum hafa sýnt að miglustat hefur áhrif á sæðisbreytur (hreyfanleika og útlit) og dregur þannig úr frjósemi (sjá kafla 4.4 og 5.3). Þar til nánari upplýsingar liggja fyrir er ráðlagt að karlar hætti að nota Yargesa og noti öruggar getnaðarvarnir áfram í 3 mánuði áður en þeir reyna að geta börn.

Konur á barneignaraldri skulu nota getnaðarvarnir. Karlar skulu nota öruggar getnaðarvarnir meðan Yargesa er tekið (sjá kafla 4.4 og 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Yargesa hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl sem algenga aukaverkun og eiga sjúklingar sem finna fyrir sundli ekki að aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á miglustati voru niðurgangur, vindgangur, kviðverkur, þyngdartap og skjálfti (sjá kafla 4.4). Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá við meðferð með miglustati í klínískum rannsóknum var úttaugakvilli (sjá kafla 4.4).

Í 11 klínískum rannsóknum voru 247 sjúklingar meðhöndlaðir með Yargesa við mismunandi ábendingum,

með skömmtum sem voru 50-200 mg þrisvar á dag í að meðaltali 2,1 ár. Af þessum sjúklingum höfðu 132 Gauchersveiki af tegund I og 40 höfðu Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C. Aukaverkanir voru almennt vægar til miðlungi alvarlegar og komu fram af svipaðri tíðni hvað varðarábendingar og skammtastærðir sem prófaðar voru.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og tilkynningum um aukaverkanir, og komu fyrir hjá >1% sjúklinga, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan eftir líffærakerfi og tíðni (mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustaukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<u>Blóð og eitlar</u>	
Algengar	Blóðflagnafæð
<u>Efnaskipti og næring</u>	
Mjög algengar	Þyngdartap, minnkuð matarlyst
<u>Geðræn vandamál</u>	
Algengar	Þunglyndi, svefnleysi, minnkuð kynhvöt
<u>Taugakerfi</u>	
Mjög algengar	Skjálfti
Algengar	Úttaugakvilli, hreyfiglöp, minnisleysi, náladofi, snertiskynsminnkun, höfuðverkur, sundl
<u>Meltingarfæri</u>	
Mjög algengar	Niðurgangur, vindgangur, kviðverkir
Algengar	Ógleði, uppköst, uppþemba/ópægindi í kviðarholi, hægðatregða, meltingartruflun
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>	
Algengar	Vöðvakrampar, máttleysi í vöðvum
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	
Algengar	Þreyta, máttleysi, kuldahrollur og lasleiki
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>	
Algengar	Frávik í rannsóknum á taugaboðum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá 55% sjúklinga sem nota miglustat. Hæsta tíðnin kom fram á milli mánaða 6 og 12.

Miglustat hefur verið rannsakað við ábendingum þar sem ákveðin tilvik, tilkynnt sem aukaverkanir, svo sem einkenni frá taugakerfi, taugasálfræðileg einkenni, vitsmunatruflanir og blóðflagnafæð gætu einnig verið vegna undirliggjandi sjúkdóma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Ekki hafa fundist nein bráðaeinkenni við ofskömmtun. Miglustat hefur verið gefið HIV jákvæðum sjúklingum í klínískum rannsóknum í skammtastærðum allt að 3.000 mg/dag í allt að sex mánuði. Aukaverkanir sem vart var við voru m.a. kyrningafæð, svimi og náladofi. Einnig hefur orðið vart við hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð hjá svipuðum hópi sjúklinga sem gefin voru 800 mg/dag eða stærri skammtar.

Meðferð

Ráðlagt er að veita almenna læknishjálp við ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16AX06

Klínísk verkun og öryggi

Gauchersveiki af tegund I

Gauchersveiki er arfgengur efnaskiptasjúkdómur sem stafar af skertu niðurbroti glúkósýlseramíðs. Afleiðingin er uppsöfnun þessa efnis í leysikornum og víðtækar líffæraskemmdir. Miglustat hemur glúkósýlseramíð syntasa, en það er ensímið sem ber ábyrgð á fyrsta skrefinu í framleiðslu flestra glýkólípíða. Miglustat hemur glúkósýlseramíð syntasa *in vitro* með IC₅₀ sem nemur 20-37 míkróm. Að auki hefur verið sýnt fram á hömlunaráhrif á glýkósýlseramíðasa utan leysikorna í rannsóknum *in vitro*. Hömlunaráhrifin á glúkósýlseramíð syntasa eru forsendan fyrir meðferð sem byggir á minnkunhvarfefnis í Gauchersveiki.

Aðalrannsóknin á miglustati var gerð á sjúklingum sem ekki gátu eða ekki vildu nota uppbótarmeðferð með ensínum. Meðal ástæðna þess að uppbótarmeðferð með ensínum var ekki notuð má nefna óþægindin af innrennsli í bláæð og erfitt aðgengi að bláæðum. Tuttugu og átta sjúklingar með væga til miðlungsalvarlega Gauchersveiki af tegund I voru skráðir í þessa 12 mánaða rannsókn án samanburðarog luku 22 sjúklingar rannsókninni. Eftir 12 mánuði var meðalminnkun á rúmmáli lifrar 12,1% og meðal rúmmálsminnkun milta 19,0%. Meðalaukning á þéttni blóðrauða var 0,26 g/dl og meðalaukning í fjölda blóðflagna reyndist $8,29 \times 10^9/l$. Átján sjúklingar héldu síðan áfram að fá miglustat í valfrjálsriframlengdri rannsóknaráætlun. Klínískur ávinningur hefur verið metinn eftir 24 og eftir 36 mánuði hjá 13 sjúklingum. Eftir þriggja ára samfellda notkun miglustats, var meðalminnkun á rúmmáli lifrar 17,5% og meðalminnkun á rúmmáli milta 29,6%. Blóðflagnafjöldi jókst að meðaltali um $22,2 \times 10^9/l$ og meðalaukning á þéttni blóðrauða var 0,95 g/dl.

Önnur opin, stýrð miglustat-rannsókn með 36 slembiröðuðum sjúklingum, sem fengið höfðu a.m.k. 2 ára uppbótarmeðferð með ensínum, skipt í þrjá meðferðarhópa af handahófi: hjá einum hópi var meðferð haldið áfram með ímíglúserasa, hjá öðrum hópi var beitt blandaðri meðferð með ímíglúserasa og miglustati, en hjá þriðja hópnum var skipt alfarið yfir í meðferð með miglustati. Þessi rannsókn vargerð á 6 mánaða handahófsröðuðu samanburðartímabili og því fylgt eftir með 18 mánaða framlengingu þar sem allir sjúklingar fengu eingöngu miglustat. Á fyrstu 6 mánuðunum voru rúmmál lifrar og milta og blóðrauðagildi óbreytt hjá sjúklingum sem skiptu yfir í miglustat. Hjá sumum sjúklinganna varð fækkun á fjölda blóðflagna og aukning í chitotriosidasa-virkni, sem bendir til þessað meðferð með miglustati eingöngu viðhaldi ekki sömu stjórn á sjúkdómsvirkninni hjá öllum sjúklingum. 29 sjúklingar héldu áfram á framlengingartímabilinu. Við samanburð á mælingum eftir 6 mánuði, var stjórn á sjúkdómnum óbreytt eftir 18 og 24 mánaða meðferð með miglustati eingöngu (annars vegar 20 sjúklingar og hinsvegar 6). Hröð versnun á Gauchersveiki af tegund I kom ekki fram hjá neinum sjúklinganna eftir að skipt var yfir í meðferð með miglustati eingöngu.

Í ofangreindum tveimur rannsóknum var heildarskammtur miglustats 300 mg á dag, deilt í þrjá skammta. Enn ein rannsókn með notkun lyfsins einu sér var gerð hjá 18 sjúklingum þar sem heildardagsskammturinn var 150 mg, en niðurstöður þeirrar rannsóknar sýndu fram á minni virknisamanborið við heildardagsskammt sem nemur 300 mg.

Í opinni 2 ára rannsókn án samanburðar voru 42 sjúklingar með Gauchersveiki af tegund I skráðir til þátttöku, sem höfðu fengið uppbótarmeðferð með hormónum (ERT) í að lágmarki 3 ár og uppfylltu skilyrði um sjúkdóm í jafnvægi í a.m.k. 2 ár. Sjúklingarnir skiptu yfir á einlyfjameðferð með miglustati 100 mg þrisvar á dag. Rúmmál lifrar (aðalverkunarbreyta) var óbreytt frá upphafi til loka meðferðar. Sex sjúklingar hættu meðferð með miglustati fyrir tímum vegna hugsanlegrar versnunar sjúkdóms, samkvæmt skilgreiningum rannsóknarinnar. Þrettán sjúklingar hættu meðferð vegna aukaverkunar. Lítil meðallækkun blóðrauða [-0,95 g/dl (95% CI: -1,38, -0,53)] og meðalfækkun blóðflagna [-44,1 × 10⁹/l (95% CI: -57,6, -30,7)] komu fram frá upphafi til loka rannsóknarinnar.

Tuttugu og einn sjúklingur lauk 24 mánaða meðferð með miglustati. Af þeim voru 18 sjúklingar í upphafi innan meðferðarmarkmiða sem sett voru fyrir rúmmál lifrar og briss, þéttni blóðrauða og fjölda blóðflagna og 16 sjúklingar voru enn innan allra þessara meðferðarmarkmiða í mánuði 24.

Einkenni Gauchersveiki af tegund 1 í beinum voru metin í 3 opnum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 100 mg af miglustati þrisvar á dag í allt að 2 ár (n = 72). Í safngreiningu á gögnum án samanburðar, jukust Z-glídi fyrir beinþéttni í lendarhrygg og lærleggshálsium meira en 0,1 einingu frá grunnildum hjá 27 (57%) og 28 (65%) sjúklinganna í langsum (longitudinal) beinþéttnimælingum. Engin tilvik bráðra beinvandamála (bone crisis), blóðþurrðardreps eða beinbrota komu fram á meðferðartímabilinu.

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C sem kemur örsjaldan fyrir, er undantekningarlaust ágengur og á endanum banvænn taugahrörnunarkvilli sem einkennist af skertum flutningi lípíða innan frumna. Einkenni frá taugakerfi eru talin afleiðing óeðlilegrar uppsöfnunar glýkóspingólípíða í tauga- og taugatróðafrumum.

Gögn sem styðja öryggi og verkun miglustats við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C eru fengin úr framvirkri (prospective) opinni klínískri rannsókn og afturvirkri (retrospective) könnun. Í klínísku rannsókninni tóku 29 fullorðnir og ungir sjúklingar þátt á 12 mánaða tímabili með samanburði, sem fylgt var eftir með framhaldsmeðferð í að meðaltali 3,9 ár og allt að 5,6 árum. Til viðbótar voru 12 börn skráð í undirannsókn án samanburðar sem stóð yfir í að meðaltali 3,1 ár og allt að 4,4 árum. Af þeim 41 sjúklingi sem skráður var í rannsóknina fengu 14 sjúklingar meðferð með miglustat í meira en 3 ár. Í könnuninni var skoðaður sjúkdómsferill 66 sjúklinga sem fengu meðferð með miglustati utan klínísku rannsóknarinnar í að meðaltali í 1,5 ár. Bæði gagnasöfnin hafa að geyma upplýsingar um börn, unglínga og fullorðna sjúklinga, á aldrinum 1 til 43 ára. Skammturinn af miglustati hjá fullorðnum var venjulega 200 mg þrisvar á dag og var aðlagður skv. líkamsyfirborði hjá börnum.

Í heildina sýna gögnin að meðferð með miglustati getur dregið úr framgangi einkenna frá taugakerfi sem hafa klíníska þýðingu hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Meta skal reglulega ávinning af meðferð með miglustati við einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, t.d. á 6 mánaða fresti; framhald á meðferð skal endurmetaeftir a.m.k. 1 árs meðferð með miglustati (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjavarfabreytur miglustats voru metnar hjá heilbrigðum einstaklingum, nokkrum sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I, Fabry sjúkdóm, HIV-smituðum sjúklingum og hjá fullorðnum, unglíngum og börnum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C eða Gauchersveiki af tegund 3.

Lyfjahvörf miglustats virðast hafa línulega fylgni við skammtastærð og vera óháð tíma. Miglustat frásogast hratt hjá heilbrigðum einstaklingum. Hámarksþéttni í plasma er náð u.þ.b. tveim tímum eftirinntöku.

Heildaraðgengi hefur ekki verið ákvarðað. Samtímis neysla matar dregur úr frásogshraða (C_{max} lækkaði um 36% og t_{max} seinkaði um 2 tíma) en hefur engin tölfraðilega marktæk áhrif á heildarfrásog miglustats (AUC lækkaði um 14%).

Dreifingarrúmmál miglustats telst vera 83,1. Miglustat binst ekki próteinum í plasma. Brotthvarf miglustats er aðallega með útskilnaði um nýru, þar sem 70-80% af skammtinum eru endurheimt sem óbreytt lyfið í þvagi. Úthreinsun eftir inntöku (apparent oral clearance) (CL/F) telst vera 230 ± 39 mL/mín. Meðal helmingunartími er 6-7 tímar.

Eftir gjöf staks 100 mg skammts af ^{14}C -miglustati hjá heilbrigðum einstaklingum, voru 83% af geislavirkninni endurheimt í þvagi og 12% í hægðum. Nokkur umbrotsefni voru greind í þvagi og hægðum. Mest var af umbrotsefninu miglustatglúkúróníði, sem nam 5% af skammtinum.

Lokahelmingunartími geislavirkni í plasma var 150 klst. sem bendir til þess að eitt eða fleiri umbrotsefni hafi mjög langan helmingunartíma. Umbrotsefnið sem veldur þessu hefur ekki verið greint, en það gæti safnast upp og náð þéttni umfram þéttni miglustats við jafnvægi.

Lyfjahlvörf miglustats er svipuð hjá fullorðnum sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I og sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C í samanburði við heilbrigða einstaklinga.

Börn

Gögn varðandi lyfjahlvörf voru fengin hjá börnum með Gauchersveiki af tegund 3 á aldrinum 3 til 15 ára og sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C á aldrinum 5-16 ára. 200 mg skammtar af miglustati þrisvar á dag hjá börnum, aðlagðir skv. líkamsyfirborði líkama, ollu C_{max} and AUC_{τ} gildum sem voru um það bil tvöföld þau gildi sem fengust eftir 100 mg þrisvar á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund I, sem er í samræmi við línuleg lyfjahlvörf miglustats í fylgni við skammtastærð. Við jafnvægi var þéttni miglustats í heila- og mænuvökva hjá sex sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 3 31,4-67,2% þéttinnar í plasma.

Takmarkaðar upplýsingar frá sjúklingum með Fabrysveiki og skerta nýrnastarfsemi sýndu að CL/F minnkar með minnkandi nýrnastarfsemi. Þótt fjöldi þeirra sem höfðu lítið og miðlungsskerta nýrnastarfsemi hafi verið mjög lítil benda gögnin til u.þ.b. 40% lækkunar CL/F við lítið skerta nýrnastarfsemi og 60% lækkunar CL/F hjá þeim sem höfðu miðlungsskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Gögn um alvarlega skerta nýrnastarfsemi takmarkast við tvo sjúklinga með kreatínínúthreinsun ábilinu 18-29 ml/mín og er ekki hægt að draga neinar ályktanir um þá sem hafa minni kreatínínúthreinsun. Þessi gögn benda til a.m.k. 70% lækkunar CL/F hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Af fyrirliggjandi gögnum er ekki hægt að sjá neitt marktækt samband eða fylgni milli lyfjahlvörfabreyta miglustats og lýðfræðilegra breyta (aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kyns eðakynþáttar).

Engin lyfjahlvörfraðileg gögn eru fyrirliggjandi um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, börn eða unglunga með Gaucher sjúkdóm af gerð 1 eða aldri (>70 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Megináhrif sem allar tegundir áttu sameiginleg voru þyngdartap og niðurgangur og við stærri skammta, sköddun á slímhúð í maga og görnum (fleiddur og sáramyndun). Áhrif sem greindust hjá dýrum við skammta sem leiddu til svipaðrar eða nokkuð hærri útsetningar en við klíníska notkun voruennfremur: breytingar í eitlum hjá öllum tegundum sem prófaðar voru, transamínasa breytingar, frymisbólumyndun í skjaldkirtli og brisi, drer, nýrnakvilli og breytingar á hjartavöðva hjá rottum. Þessi áhrif voru talin vera afleiðing veiklunar.

Þegar miglustat var gefið karl- og kvenkyns Sprague Dawley rottum í gegnum magasöngu í 2 ár, í skammtastærðunum 30, 60 og 180 mg/kg/dag olli það aukinni tíðni offjölgunar millifrumna í eistum (Leydig frumna) og kirtillæxla hjá karlkyns rottum, í öllum skammtastærðum. Þéttni í blóði við lægsta skammtinn var lægri eða sambærileg og greinist hjá mönnum (miðað við $AUC_{0-\infty}$) eftir ráðlagðan skammt handa mönnum. NOEL (No Observed Effect Level) var ekki staðfest og áhrifin voru ekki háð skammtastærð. Engin lyfjatengd aukning varð á tíðni æxla í öðrum líffærum hjá karl- eða kvenkyns rottum.

Rannsóknir á verkunarhætti hjá rottum leiddi í ljós sértækan verkunarhátt fyrir rottur sem er talinn hafa litla þýðingu fyrir menn.

Þegar miglustat var gefið karl- og kvenkyns CD1 músum í gegnum magaslöngu í 2 ár, í skammtastærðunum 210, 420 og 840/500 mg/kg/dag (skammtalækkun eftir hálf ár) olli það aukinni tíðni bólgu- og vefjaaubreytinga í ristli hjá dýrum af báðum kynjum. Miðað við mg/kg/dag og meðleiðréttingu á mismun í útskilnaði í hægðum, svöruðu skammtarnir til 8, 16, og 33/19 sinnum hæsta skammts sem ráðlagður er handa mönnum (200 mg þrisvar á dag). Krabbamein í ristlinum kom framstöku sinnum, við allar skammtastærðir, með tölfræðilega marktækri aukningu við hærri skammta. Ekki er hægt að útiloka að þessar niðurstöður hafi klínísku þýðingu fyrir menn. Engin lyfjatengd aukning varð á tíðni æxla í öðrum líffærum

Ekkert kom fram sem benti til hættu á stökkbreytandi áhrifum eða litningabreytingum þegar miglustat var metið samkvæmt staðlaðri röð rannsókna á eiturvekun á erfðæfni.

Rannsóknir á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá rottum sýndu áhrif á sæðisþekjuvefi í eistum. Aðrar rannsóknir sýndu breytingar í sæðisbreytum (hreyfanleika og formfræði) sem samrýmistmælanlegri minnkun á frjósemi. Þessi áhrif urðu við útsetningu svipaða útsetningu hjá sjúklingum en voru afturkræf. Miglustat hafði áhrif á lífslíkur fósturvísu/fóstra hjá rottum og kaninum, greint var frá fæðingarerfiðleikum, fósturlát eftir hreiðrun jukust og aukin tíðni æðafrábrigða varð hjá kaninum. Þessi áhrif kunna að hluta að vera tengd eitrunum hjá móður.

Breytingar á mjólkurmyndun í kvenrottum fundust við rannsókn sem stóð í eitt ár. Ferli þessara áhrifa er óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Póvidon (K-29/32) Magnesíumstearat

Hylkisskel

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)

Prentblek

Skellakk
Svart járnnoxíð (E172)Própýlenglýkól Ammoníaksþykkni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC og pólýklórótríflúorethýlen (PCTFE) rifgötuð stakskammta þynnupakkning sem er lokað með álþynnu og innheldur 21 hylki.

Pakkningastærð: 84 x 1 hart hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/017/1176/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

● **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

● **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlunum áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vagnaþess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Yargesa 100 mg hörð hylki
miglustat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg miglustat.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

84 x 1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN

7. ~~ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF~~

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor)

2252 TR, Voorschoten
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1176/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Yargesa 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Yargesa 100 mg hörð hylki
miglustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Piramal Critical Care B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Yargesa 100 mg hörð hylki miglustat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanirsem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Yargesa og við hverju það er notað.
2. Áður en byrjað er að nota Yargesa.
3. Hvernig nota á Yargesa.
4. Hugsanlegar aukaverkanir.
5. Hvernig geyma á Yargesa.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar.

1. Upplýsingar um Yargesa og við hverju það er notað

Yargesa inniheldur virka efnið miglustat sem tilheyrir flokki lyfja sem hafa áhrif á efnaskipti. Það er notað við meðferð gegn tveimur sjúkdómum:

- **Yargesa er notað við meðferð gegn vægri til miðlungsalvarlegri Gauchersveiki af tegund I hjá fullorðnum.**

Þegar um er að ræða Gauchersveiki af tegund I er efni sem nefnist glúkósýlseramíð ekki fjarlægt úr líkamanum. Það safnast upp í ákveðnum frumum í ónæmiskerfi líkamans. Slíkt getur leitt til stækkunar á lifur og milta, breytinga í blóði og beinsjúkdóma.

Hefðbundin meðferð á Gauchersveiki af tegund I er ensímuppþótarmeðferð. Yargesa er eingöngu notað þegar ensímuppþótarmeðferð þykir ekki henta sjúklingi.

- **Yargesa er einnig notað við meðferð gegn ágengum einkennum frá taugakerfi vegna Niemann-Pick sjúkdóms af tegund C hjá fullorðnum og hjá börnum.**

Ef þú ert með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, safnast fita svo sem glýkóspingólípíð upp í frumum í heilanum. Þetta getur valdið truflunum í starfsemi taugakerfisins, svo sem hægum augnhreyfingum, jafnvægi, kyngingum, minni, svo og flogum.

Yargesa verkar með því að hindra ensím sem kallast 'glúkósýlseramíð synatasi' sem stjórnar fyrstaskrefinu í myndun flestra glýkóspingólípíða.

2. Áður en byrjað er að nota Yargesa

Ekki má nota Yargesa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir miglustati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Yargesa er notað

- ef þú átt við nýrnasjúkdóm að stríða

- ef þú átt við lifrarsjúkdóm að stríða

Læknirinn mun gera eftirfarandi prófanir áður en meðferð með Yargesa hefst og meðan á henni stendur:

- rannsókn til þess að athuga taugaviðbrögð í handleggjum og fótleggjum
- mælingu á B12 vítamín magni.
- eftirlit með vexti ef þú ert barn eða unglingur með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C
- eftirlit með fjölda blóðflagna

Ástæða þessara prófana er að sumir sjúklingar fá náladofa eða dofa í hendur og fætur eða léttast meðan þeir taka þetta lyf. Prófanirnar hjálpa læknum að ákveða hvort þessi áhrif eru vegna sjúkdómsins eða annars ástands sem þegar er til staðar eða eru vegna aukaverkana Yargesa (frekariupplýsingar í kafla 4).

Ef þú færð niðurgang getur verið að læknirinn biðji þig um að breyta mataræði þínu og minnka neyslu á mjólkursykri og kolvetnum svo sem súkrósa (reysykri) eða að taka ekki Yargesa með mat eða að minnka skammtinn af Yargesa tímabundið. Í sumum tilfellum getur læknirinn ávísað hægðastemmandilyfi eins og lóperamíði. Ráðfærðu þig við lækinn ef þessi úrræði hjálpa ekki gegn niðurganginum eða ef þú færð önnur einkenni frá meltingarvegi. Í slíku tilfelli getur læknirinn ákveðið að gera frekari rannsóknir.

Karlkyns sjúklingar ættu að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á Yargesa meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er lokið.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum né unglingum (yngri en 18 ára) lyfið sem eru með Gaucherveiki af tegund 1, vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið verkar á þennan sjúkdóm.

Notkun annarra lyfja samhliða Yargesa

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn vita ef þú notar lyf sem innihalda ímíglúserasa, sem eru stundum notuð samhliða þessu lyfi. Þau geta minnkað magn Yargesa í líkama þínum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Þú átt ekki að taka Yargesa ef þú ert þunguð eða hyggst verða þunguð. Læknir þinn mun veita þér frekari upplýsingar. Þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan þú ert að taka Yargesa. Þú skalt ekki vera með barn á brjósti á meðan þú tekur Yargesa.

Karlkyns sjúklingar skulu nota öruggar getnaðarvarnir á meðan Yargesa er tekið og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Yargesa getur valdið sundli. Akið ekki og notið hvorki tæki né vélar ef vart verður við sundl.

Yargesa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Yargesa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

- **Við Gauchersveiki af tegund I:** Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er eitt hylki (100 mg), þrisvar á dag (morgun, eftirmiðdag, kvöld). Þetta þýðir daglegt hámark sem nemur þremur hylkjum

(300 mg).

- **Við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C:** Venjulegur skammtur fyrir fullorðna og unglunga (eldri en 12 ára) er tvö hylki (200 mg) þrisvar á dag (morgun, eftirmiðdag, kvöld). Þetta þýðir daglegt hámark sem nemur sex hylkjum (600 mg).

Fyrir börn **yngrri en 12 ára** mun læknirinn aðlaga skammtinn við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C.

Ef þú ert með nýrnvandamál gætir þú fengið lægri upphafsskammt. Læknirinn kann að minnka skammtinn, t.d. í eitt hylki (100 mg) einu sinni eða tvisvar á dag ef þú færð niðurgang þegar þú tekur Yargesa (sjá kafla 4). Læknirinn gefur þér upplýsingar um hversu löng meðferðin verður.

Til að ná í hylki:

1. Rífið frá við gataröð.
2. Flettið pappírnum frá við örvar.
3. Þrýstið hylkinu í gegnum álþynnuna.

Yargesa má taka með eða án matar. Hylkin á að gleypa heil og taka þau með glasi af vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Leitaðu strax ráða hjá læknum ef þú tekur fleiri hylki en þér hefur verið sagt að gera. Í klínískum rannsóknum hefur miglustat verið notað í 10 sinnum hærra skömmtum en þeim sem mælt er með: þetta olli fækkun hvítra blóðkorna og öðrum aukaverkunum svipuðum þeim sem lýst er í 4. kafla.

Ef gleymist að taka Yargesa

Taktu næsta hylki á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Yargesa

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Nokkrir sjúklingar hafa fundið fyrir náladofa í höndum og fótum (eins og þeim er lýst). Þetta gætu verið einkenni úttaugakvilla, vegna aukaverkana Yargesa eða vegna ástands sem þegar var fyrirhendi. Læknirinn mun gera nokkrar prófanir áður en meðferð með Yargesa hefst og meðan á henni stendur til þess að meta þetta (sjá 2. kafla).

Ef þú færð eitthvert þessara einkenna skalt þú láta lækinn vita eins fljótt og unnt er.

Ef þú færð örlítinn skjálfta, yfirleitt **handskjálfta**, **láttu lækni vita** eins fljótt og auðið er. Skjálftinn hættir oft án þess að hætta þurfi meðferðinni. Stundum þarf læknirinn að minnka Yargesa skammtinn eða stöðva Yargesa meðferðina til þess að stöðva skjálftann.

Mjög algengar aukaverkanir – (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum) Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur, vindgangur, kviðverkir (magaverkir), þyngdartap og minnkuð matarlyst.

Ekki hafa áhyggjur **þó þú léttist** við upphaf meðferðar með Yargesa. Flestir hætta að léttast þegar líður á meðferðina.

Algengar aukaverkanir – (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Algengar aukaverkanir við meðferð eru m.a. höfuðverkur, sundl, náladofi, óeðlileg samhæfing hreyfinga,

snertiskynsminnkun, meltingartruflanir (brjóstsviði), ógleði, hægðatregða og uppköst, uppþemba eða óþægindi í kvið og blóðflagnafæð. Einkenni frá taugum og blóðflagnafæð geta veriðvegna undirliggjandi sjúkdóms.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru vöðvakrampar eða máttleysi, þreyta, kuldaþrollur og lasleiki, þunglyndi, svefntruflanir, gleymaska og minnkuð kynhvöt.

Flestir sjúklingar fá eina eða fleiri af þessum aukaverkunum við upphaf meðferðar eða öðru hverjumeðan á meðferð stendur. Flest tilfelli eru lítilvæg og hverfa nokkuð fljótlega. Ef einhver þessara aukaverkana veldur vandræðum skal haft samband við lækni. Hann gæti minnkað skammtinn af Yargesa eða mælt með öðrum lyfjum til að hafa hemil á aukaverkununum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir erhægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yargesa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir “EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að verndaumhverfið.

6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

Yargesa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er miglustat. Hvert hart hylki inniheldur 100 mg miglustat.
- Önnur innihaldsefni eru:
innihald hylkis: natríumsterkjuglýkólat (gerð A), póvídon (K-29/32), magnesíumstearat
hylkjaskel: gelatín, títantvíoxíð (E171),
prentblek: skellakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól, ammoníaksþykki.

Lýsing á útliti Yargesa og pakkingastærðir

Yargesa er hart hylki gert úr ógagnsærri hvítu hettu og bol með “708” áprentuðu með svörtu lettri á bolinn. Hylkin eru í PVC og pólýklórótrífluorethýlen (PCTFE) rifgataðri stakskammta þynnu sem eru lokað með álpynnu.

Pakkingastærðir 84 x 1 hart hylki.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.