

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yargesa 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Kietoji kapsulė sudaryta iš matinės baltos spalvos dangtelio ir korpuso, ant kurio juoda spalva užrašyta „708“.

Kapsulės dydis – 4 (14,3 mm x 5,3 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yargesa yra geriamasis vaistinis preparatas, skirtas 1 tipo lengvos arba vidutinio sunkumo *Gaucher* ligos gydymui suaugusiems pacientams. Vaistiniu preparatu Yargesa galima gydyti tik tuos pacientus, kuriems netinka pakaitinė fermentų terapija (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Yargesa skirtas suaugusių pacientų ir vaikų progresuojančių neurologinių reiškinių gydymui sergant C tipo Niemann-Pick liga (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų skirti tik specialistai, išmanantys atitinkamai *Gaucher* ligos ar C tipo Niemann-Pick ligos gydymą.

Dozavimas

Dozė sergantiems I tipo *Gaucher* liga

Suaugusieji

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga, yra 100 mg triskart per parą.

Kai kuriems pacientams dėl viduriavimo laikinai gali reikti sumažinti dozę iki 100 mg vieną ar du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Miglustato veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 17 metų, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga neištirti. Duomenų nėra.

Dozėsergantiems C tipo Niemann-Pick liga

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, kuriems nustatyta C tipo Niemann-Pick liga, yra 200 mg tris kartus per parą.

Vaikų populiacija

Paauglių (12 metų amžiaus ir vyresnių), sergančių C tipo Niemann-Pick liga, gydymui rekomenduojama dozė yra 200 mg tris kartus per parą.

Dozavimas jaunesniems negu 12 metų pacientams turi būti priderinamas pagal kūno paviršiaus plotą, kaip nurodyta toliau:

<u>Kūno paviršiaus plotas (m²)</u>	<u>Rekomenduojama dozė</u>
<u>> 1.25</u>	<u>200 mg tris kartus per parą</u>
<u>> 0.88 - 1.25</u>	<u>200 mg du kartus per parą</u>
<u>> 0.73 - 0.88</u>	<u>100 mg tris kartus per parą</u>
<u>> 0.47 - 0.73</u>	<u>100 mg du kartus per parą</u>
<u>≤ 0.47</u>	<u>100 mg kartą per parą</u>

Dėl viduriavimo kai kuriems pacientams gali tekti laikinai sumažinti dozę.

Gydymo miglustatu nauda pacientui turi būti reguliariai įvertinama (žr. 4.4

skyrių).

Jaunesnių negu 4 metų pacientų, sergančių C tipo Niemann-Pick liga, gydymo miglustatu patirtis yra ribota.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Miglustato vartojimo vyresniems nei 70 metų pacientams patirties nėra.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad, esant inkstų funkcijos sutrikimui, būna didesnė miglustato sisteminė ekspozicija. Pacientams, kurių koreguotas kreatinino klirensas yra 50-70 ml/min/1,73 m², sergant I tipo Gaucher liga, iš pradžių skiriama 100 mg preparato du kartus per parą, o sergant C tipo Niemann-Pick liga – 200 mg dozė du kartus per parą (jaunesniems negu 12 metų pacientams dozė nustatoma pagal kūno paviršiaus plotą).

Pacientams, kurių koreguotas kreatinino klirensas yra 30–50 ml/min/1,73 m², sergant I tipo Gaucher liga, iš pradžių skiriama 100 mg dozė kartą per parą, o sergant C tipo Niemann-Pick liga – 100 mg dozė du kartus per parą (jaunesniems negu 12 metų pacientams dozė nustatoma pagal kūno paviršiaus plotą). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis, nei 30 ml/min/1,73 m²), preparato skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Miglustato poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nenustatytas.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Yargesa galima vartoti valgant arba kitu metu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Drebulys

Maždaug 37 % klinikiniuose tyimuose dalyvavusių I tipo Gaucher liga sergančių pacientų ir 58 % klinikiniame tyrime dalyvavusių C tipo Niemann-Pick liga sergančių pacientų pranešė apie drebulį gydymo metu. Esant I tipo Gaucher ligai šis drebulys buvo apibūdinamas kaip padidintas fiziologinis rankų drebėjimas. Drebulys dažniausiai prasidėdavo pirmąjį gydymo mėnesį ir, dauguma atvejų, išnykdavo tęsiant gydymą po 1 - 3 mėnesių. Dozės sumažinimas gali susilpninti drebulį per kelias dienas, bet kai kuriais atvejais gali prireikti nutraukti gydymą.

Skrandžio ir žarnyno sutrikimai

Daugiau kaip 80 % pacientų buvo stebimi skrandžio ir žarnyno sutrikimai, dažniausiai viduriavimas, kuris atsiradavo pradėjus gydymą arba buvo protarpinis gydymo metu (žr. 4.8 skyrių). Jo mechanizmas greičiausiai yra žarnyno disacharidazių (pvz., sacharozės-izomaltazės) slopinimas virškinimo trakte, dėl kurio sumažėja su maistu suvartotų disacharidų absorbcavimas. Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad miglustato sukelti skrandžio ir žarnyno sutrikimai sumažėja individualiai pakeitus mitybą (pvz., sumažinus sacharozės, laktozės ir kitų angliavandenių suvartojimą), vartojant miglustatą tarp valymų ir (arba) skiriant vaistinių preparatų nuo viduriavimo, pvz., loperamido. Kai kuriems pacientams gali prireikti laikinai sumažinti dozę. Pacientus, kuriems yra lėtinis viduriavimas ar išlieka kiti skrandžio ir žarnyno sutrikimai, reikia ištirti vadovaujantis klinikinės praktikos taisyklėmis. Miglustatas nebuvo įvertintas pacientams, sirgusiems reikšminga virškinimo trakto liga, įskaitant ir uždegiminę žarnų ligą.

Poveikis spermatogenezei

Vyrams, vartojant Yargesa ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi būti naudojamos patikimos kontracepcijos priemonės. Prieš bandymą pastoti reikia nutraukti Yargesa vartojimą ir dar 3 mėnesius naudoti patikimus kontracepcijos metodus. Bandymai su žiurkėmis parodė, kad miglustatas neigiamai veikia spermatogenezę, spermos savybes bei mažina vaisingumą (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Dėl ribotos patirties pacientai, kuriems yra sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, miglustato turi vartoti atsargiai. Miglustato klirensas glaudžiai susijęs su inkstų veikla. Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, miglustato poveikiui yra daug jautresni (žr. 5.2 skyrių). Dėl klinikinės patirties trūkumo šiems pacientams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m²), Yargesa vartoti nerekomenduojama.

I tipo Gaucher liga

Nors anksčiau negydytų pacientų, kuriems nustatyta I tipo *Gaucher* liga, gydymas miglustatu nebuvo tiesiogiai lyginamas su pakaitine fermentų terapija (PFT), nėra įrodymų, kad šis būdas veiksmingesnis arba saugesnis už PFT. PFT yra standartinis I tipo *Gaucher* ligos gydymas (žr. 5.1 skyrių). Miglustato veiksmingumas ir saugumas nebuvo atskirai įvertintas pacientams, sergantiems sunkios formos *Gaucher* liga.

Rekomenduojama nuolat stebėti vitamino B₁₂ koncentraciją, nes sergantiesiems 1 tipo *Gaucher* liga dažnai trūksta vitamino B₁₂.

Buvo gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus Yargesa gydytiems pacientams, kuriems buvo arba nebuvo nustatytos tokios gretutinės būklės, kaip vitamino B₁₂ deficitas ir monokloninė gamopatija. Manoma, kad pacientams, sergantiems I tipo *Gaucher* liga, palyginti su bendrąja populiacija, periferinė neuropatija yra dažnesnė. Visiems pacientams turi būti atliktas pradinis ir kartotiniai neurologiniai įvertinimai.

1 tipo *Gaucher* liga sergantiems pacientams rekomenduojama stebėti kraujo plokštelių skaičių. 1 tipo *Gaucher* liga sergantiems pacientams, kurie vietoj PFT ėmė vartoti miglustatą, pastebėtas nežymus kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas, nesusijęs su kraujavimu.

C tipo Niemann-Pick liga

Neurologinių reiškinių gydymo miglustatu nauda pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, turibūti įvertinama reguliariai, pvz., kas 6 mėnesius; gydymo pratęsimas turėtų būti iš naujo įvertintas praėjus bent 1 metams nuo gydymo miglustatu pradžios.

Kai kuriems pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, po gydymo miglustatu buvo pastebėtas nedidelis trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas, nesiejamas su kraujavimu. 40 %–50 % pacientų, įtrauktų į klinikinį tyrimą, buvo nustatytas mažesnis už apatinę normos ribą trombocitų kiekis kraujyje. Rekomenduojama stebėti šių pacientų trombocitų kiekį kraujyje.

Vaikų populiacija

Gauta pranešimų, kad kai kuriems C tipo *Niemann-Pick* liga sergantiems vaikams ankstyvojoje gydymo miglustatu fazėje sumažėjo kūno masės augimas, kurio metu pradinį kūno masės augimo sumažėjimą gali lydėti arba pasireikšti vėliau lėtesnis ūgio didėjimas. Gydymo metu reikia stebėti miglustato vartojančių pediatriinių pacientų ir paauglių augimą; dėl gydymo tęsimo konkrečiam pacientui turi būti iš naujo įvertinta naudos ir rizikos pusiausvyrą.

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis ribotais duomenimis, manoma, kad miglustatą skiriant kartu su pakaitinės fermentų terapijos vaistiniu preparatu imigliuceraze pacientams, sergantiems I tipo *Gaucher* liga, miglustato ekspozicija gali sumažėti (mažame paralelinių grupių tyrime buvo nustatyta, kad C_{max} sumažėjo apytikriai 22 % ir AUC sumažėjo apytikriai 14 %). Šis tyrimas taip pat parodė, kad miglustatas imigliucerazės farmakokinetikos neveikia arba veikia silpnai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie miglustato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį patelėms bei embrionui ir vaisiui, įskaitant sumažėjusį embriono ir vaisiaus išgyvenamumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Miglustatas prasiskverbia pro placentą ir turi būti nevartojamas nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar miglustatas išskiriamas su motinos pienu. Yargesa turi būti nevartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Bandymai su žiurkėmis parodė, kad miglustatas neigiamai veikia spermos savybes (judrumą ir morfologiją), todėl mažina vaisingumą (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti kontraceptines priemones. Vyrams vartojant Yargesa ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi būti naudojamos patikimos kontracepcijos priemonės (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Yargesa gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Gauta pranešimų apie galvos svaigimą, kaip dažną nepageidaujamą reakciją, todėl pacientams, kuriems svaigsta galva, negalima vairuoti arba valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta miglustato klinikinių tyrimų metu, buvo viduriavimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmas, kūno masės mažėjimas ir drebulys (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta miglustato klinikinių tyrimų metu, buvo periferinė neuropatija (žr. 4.4 skyrių).

11 klinikinių tyrimų 50–200 mg Yargesa dozes tris kartus per parą dėl skirtingų indikacijų vartojo 247 pacientai; gydymas vidutiniškai truko 2,1 metų. 132 šių pacientų sirgo 1 tipo *Gaucher* liga ir 40 pacientų C tipo Niemann-Pick liga. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė panašiu dažniu, nepriklausomai nuo indikacijos ir vaisto dozės.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai, nustatyti klinikinių tyrimų metu ir iš savanoriškų pranešimų, pasireiškę >1 % pacientų, pateikti toliau esančioje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>	
Dažnas	Trombocitopenija
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>	
Labai dažnas	Svorio sumažėjimas, sumažėjęs apetitas
<u>Psichikos sutrikimai</u>	
Dažnas	Depresija, nemiga, susilpnėjęs lytinis potraukis
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	
Labai dažnas	Drebulys
Dažnas	Periferinė neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoastezija, galvos skausmas, svaigulys
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	
Labai dažnas	Viduriavimas, dujų kaupimasis, pilvo skausmas
Dažnas	Pykinimas, vėmimas, pilvo išpūtimas / nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, dispepsija
<u>Raumenų, skeleto ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	
Dažnas	Raumenų spazmai, raumenų silpnumas
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	
Dažnas	Nuovargis, astenija, šurpulys ir bloga savijauta
<u>Tyrimai</u>	
Dažnas	Sutrikęs nervinis laidumas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pranešta, kad maždaug 55 % miglustatą vartojusių pacientų sumažėjo svoris. Šios nepageidaujamos reakcijos didžiausiais paplitimas buvo pastebėtas tarp 6 ir 12 mėnesių.

Miglustatas buvo tiriamas esant indikacijoms, kurių metu apie tam tikrus reiškinius buvo pranešta, kaip apie nepageidaujamas reakcijas (pvz., neurologiniai ir neuropsichologiniai simptomai ir požymiai, pažintinės funkcijos sutrikimas bei trombocitopenija), kurių galėjo būti ir dėl pagrindinės ligos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Nebuvo nustatyta ūmių perdozavimo simptomų. Klinikinių tyrimų metu ŽIV užsikrėtusiems pacientams miglustatas buvo skiriamas po 3 000 mg per parą iki 6 mėnesių. Pastebėtas nepageidaujamas poveikis – granulocitopenija, svaigulys ir parestezija. Taip pat, tiriant panašią grupę pacientų, vartojančių 800 mg ar daugiau preparato per dieną, buvo pastebėta leukopenijos ir neutropenijos atvejų.

Gydymas

Perdozavimo atveju rekomenduojama nespécializuota medicininė priežiūra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo vaistiniai preparatai, įvairūs virškinamojo trakto ir medžiagų apykaitos vaistiniai preparatai, ATC kodas – A16AX06.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

I tipo Gaucher liga

Gaucher liga yra paveldimas metabolinis sutrikimas, atsirandantis sutrikus gliukozilceramido skaidymui, todėl ši medžiaga kaupiasi lizosomose ir sukelia įvairiapusišką patologiją. Miglustatas yra fermento gliukozilceramido sintazės, kuri atsakinga už daugumos glikolipidų sintezės pirmąjį etapą, inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad gliukozilceramido sintazę miglustatas slopina (IC_{50} yra 20–37 μ M). Be to, tyrimais *in vitro* įrodytas nelizosominės gliukozilceramidazės slopinimasis. Slopinamasis poveikis gliukozilceramido sintazei duoda loginį pagrindą gydyti *Gaucher* ligą taikant substratą mažinantį gydymą.

Pagrindžiamieji miglustato tyrimai buvo atlikti su pacientais, negalinčiais ar nenorinčiais, kad jiems būtų skiriama pakaitinė fermentų terapija (PFT). Priežastys, dėl kurių nebuvo galima skirti PFT, buvo ir intraveninės infuzijos sukeliama pavojai, ir patekimo į veną sunkumai. Į šį nelyginamąjį tyrimą buvo įtraukti 28 lengvo ar vidutinio sunkumo I tipo *Gaucher* liga sergantys pacientai, 22 iš jų tyrime dalyvavo iki galo. Po 12 mėnesių kepenų tūris vidutiniškai sumažėjo 12,1 %, o blužnies tūris vidutiniškai sumažėjo 19,0 %. Buvo pastebėtas vidutinis hemoglobino koncentracijos padidėjimas 0,26 g/dl, bei vidutinis trombocitų skaičiaus padidėjimas $8,29 \times 10^9/l$. 18 pacientų ir toliau vartojo miglustatą pagal neprivalomą gydymo tęsimo protokolą. Palankūs klinikiniai rezultatai buvo nustatyti 13 pacientų po 24 ir 36 mėnesių gydymo. Po 3 metų nenutrūkstamo gydymo miglustatą, vidutinis kepenų ir blužnies tūrio sumažėjimas buvo atitinkamai 17,5 % ir 29,6 %. Trombocitų skaičius vidutiniškai padidėjo $22,2 \times 10^9/l$, o hemoglobino koncentracija padidėjo vidutiniškai 0,95 g/dl.

Antro atviro kontroliuojamo tyrimo metu 36 pacientai, kurie mažiausiai 2 metus buvo gydyti FPT, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į tris grupes: pirmos grupės pacientai tęsė imigliucerazės vartojimą, antros grupės pacientai imigliucerazę vartojo kartu su miglustatu, trečios grupės pacientai vartojo tik

miglustatą. Šis lyginamasis 6 mėnesių trukmės atsitiktinių imčių tyrimas pratęstas dar 18 mėnesių, kai visi pacientai buvo gydomi vien tik miglustatu. Per pirmuosius 6 mėnesius pacientams, kurie pradėjo vartoti tik miglustatą, kepenų ir blužnies tūris bei hemoglobino kiekis nepasikeitė. Kai kuriems pacientams sumažėjo trombocitų skaičius ir padidėjo chitotriozidazės aktyvumas, tai rodo, kad, norint palaikyti tokią pačią visų pacientų ligos aktyvumo kontrolę, vien tik miglustato vartojimo gali neužtekti. Pratęstame tyrime dalyvavo 29 pacientai. Palyginus su 6 mėnesių trukmės tyrimų rodmenimis, gydant vien tik miglustatu po 18 ir po 24 mėnesių (atitinkamai 20 ir 6 pacientams) ligos kontrolė nepasikeitė. Perėjus prie gydymo vien tik miglustatu, greito 1 tipo *Gaucher* ligos eigos pablogėjimo nei vienam pacientui nenustatyta.

Minėtuose dviejuose tyrimuose buvo skiriama po 300 mg miglustato tris kartus per dieną. 18 pacientų buvo atliktas papildomas monoterapijos tyrimas, kai per dieną buvo skiriama 150 mg; rezultatai, lyginant su 300 mg dienos doze, rodo sumažėjusį veiksmingumą.

Atvirame, nelyginamajame 2 metų trukmės tyrime dalyvavo 42 pacientai, sergantys 1 tipo *Gaucher* liga, kurie ne mažiau nei 3 metus gydyti PFT ir kurie atitiko ne mažiau nei 2 metų stabilios ligos eigos kriterijų. Ankstesnis pacientų gydymas buvo pakeistas miglustato monoterapija 100 mg tris kartus per parą. Kepenų tūris (pagrindinis veiksmingumo kintamasis) iki gydymo pabaigos, palyginti su pradine būkle, išliko nepakitęs. Šešioms pacientams dėl galimo ligos eigos pablogėjimo gydymas miglustatu buvo nutrauktas anksčiau laiko (studijos reikalavimas). Trylikai pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamo poveikio. Tyrimo pabaigoje buvo pastebėtas nedidelis hemoglobino koncentracijos (-0,95 g/dl (95 % PI: -1,38; -0,53) ir kraujo plokštelių skaičiaus ($-44,1 \times 10^9/l$ (95 % PI: -57,6; -30,7) sumažėjimas, palyginti su pradine būkle. Dvidešimt vienas pacientas baigė 24 mėnesių trukmės gydymo miglustatu kursą. Iš jų 18 pacientų pradinės būklės rezultatai atitiko nustatytus kepenų ir blužnies tūrio, hemoglobino koncentracijos ir kraujo plokštelių skaičiaus terapinius tikslus, o 24-ąjį mėnesį visus šiuos tikslus atitiko 16 pacientų.

1 tipo *Gaucher* ligos apraiška kauluose buvo vertinama 3 atvirųjų klinikinių tyrimų metu pacientams, kurie ne mažiau kaip 2 metus buvo gydomi miglustatu, vartotu po 100 mg tris kartus per parą ($n = 72$). Atlikus jungtinę nekontroliuojamų tyrimų duomenų analizę, 27 (57%) ir 28 (65%) pacientų, kuriems buvo atlikti išilginiai kaulų mineralų tankio matavimai, juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulio kaklelio kaulų mineralinio tankio Z-rodmuo padidėjo daugiau nei 0,1 vieneto, lyginant su pradiniu. Gydymo metu kaulų skausmo priepuolio („kaulų krizės“), bekraujagyslinės nekrozės ar lūžių nepasitaikė.

C tipo Niemann-Pick liga

C tipo Niemann-Pick liga yra labai retas, nuolat progresuojantis ir galiausiai mirtimi pasibaigiantis nervų degeneracinis sutrikimas, apibūdinamas sutrikusia lipidų cirkuliacija ląstelių viduje. Neurologiniai reiškiniai yra laikomi antrine nenormalaus glikosfingolipidų susikaupimo neuronuose ir glijos ląstelėse pasekme.

Duomenys, patvirtinats miglustato vaistinio preparato saugumą ir efektyvumą gydant C tipo Niemann-Pick ligą, buvo gauti iš perspektyvinio atviro klinikinio tyrimo ir iš retrospektyvinės apžvalgos. Klinikiniame tyrime dalyvavo 29 suaugusieji ir paaugliai pacientai; iš pradžių buvo 12 mėnesių kontroliuojamas laikotarpis, po to sekė gydymo pratęsimas, kuris vidutiniškai truko nuo 3,9 iki 5,6 metų. Papildomai 12 pediatrinių pacientų buvo įtraukti į nekontroliuojamą papildomą tyrimą, kuris bendrai vidutiniškai truko nuo 3,1 iki 4,4 metų. Iš 41 paciento, įtraukto į tyrimą, 14 pacientų buvo gydomi miglustatu daugiausia 3 metus. Į apžvalgos rezultatus buvo įtraukti 66 pacientų, kurie vidutiniškai 1,5 metų buvo gydomi miglustatu ne pagal klinikinių tyrimų programą, ligos atvejai. Abiejuose duomenų rinkiniuose buvo įtraukti vaikų pacientų, paauglių pacientų ir suaugusių pacientų (visų įtrauktų pacientų amžius nuo 1 iki 43 metų), rezultatai. Įprasta miglustato dozė suaugusiems asmenims buvo 200 mg tris kartus per parą, o vaikams dozė buvo priderinta pagal kūno paviršiaus plotą.

Bendri duomenys rodo, kad gydymas miglustatu gali sumažinti pacientų, sergančių C tipo Niemann-Pickliga, kliniškai svarbių neurologinių simptomų progresavimą.

Neurologinių reiškinių gydymo Yargesa nauda pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, turibūti įvertinama reguliariai, pvz., kas 6 mėnesius; gydymo pratęsimas turėtų būti iš naujo įvertintas praėjus bent 1 metams nuo gydymo Yargesa pradžios (žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės miglustato savybės buvo tiriamos sveikiems žmonėms, nedaugeliui pacientų, sergančių I tipo Gaucher liga, sergantiems Fabry liga, ŽIV infekuotiems asmenims, suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga arba III tipo Gaucher liga.

Manoma, kad miglustato kinetika yra tiesinė dozės atžvilgiu ir nuo laiko nepriklauso. Sveikiems asmenims miglustatas absorbuojamas greitai. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama po preparato vartojimo praėjus maždaug 2 val. Absolūtus biologinis prieinamumas nenustatytas. Jei tuo pačiu skiriama ir maisto, absorbcijos greitis sumažėja (C_{max} buvo sumažėję 36 %, o t_{max} vėlavo 2 val.), bet statistiškai reikšmingo poveikio miglustato absorbcijos laipsniui tai neturi (AUC sumažėjo 14 %).

Tiriamasis miglustato paskirstymo tūris yra 83 litrai. Miglustatas su plazmos baltymais nesijungia. Miglustatas daugiausia šalinamas per inkstus, veikioji medžiaga nepakitusia forma su šlapimu išskiriama 70–80 % suvartotos dozės. Tiriamasis klirensas suvartojus per burną (CL/F) yra 230 ± 39 ml/min. Vidutinis pusinis gyvavimo laikas yra 6-7 val.

Sveikiems savanoriams skyrus vieną 100 mg ^{14}C -miglustato dozę, 83% radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir 12% su išmatomis. Šlapime ir išmatose nustatyti keli metabolitai. Gausiausias metabolitas šlapime buvo miglustato gliukuronidas, atitinkantis 5% dozės. Galutinis pusinis radioaktyvumo gyvavimo plazmoje laikas truko 150 val., tai leidžia daryti prielaidą, kad vieno arba daugiau metabolitų pusinis gyvavimo laikas yra labai ilgas. Šis metabolitas nenustatytas, tačiau gali susikaupti ir pasiekti koncentracijas, viršijančias pusiausvyrinę miglustato koncentraciją kraujo plazmoje.

Suaugusių asmenų, sergančių I tipo Gaucher ir C tipo Niemann-Pick ligomis, ir sveikų žmonių miglustato farmakokinetika yra panaši.

Vaikų populiacija

Buvo surinkti farmakokinetikos duomenys apie pacientus vaikus nuo 3 iki 15 metų, sergančius III tipo Gaucher liga, ir pacientus vaikus nuo 5 iki 16 metų, sergančius C tipo Niemann-Pick liga. Vaikams vartojant 200 mg tris kartus per parą dozę, priderintą pagal kūno paviršiaus plotą, nustatytos C_{max} ir AUC_{0-24} vertės buvo apytiksliai du kartus didesnės negu I tipo Gaucher liga sergančių pacientų analogiškos vertės, nustatytos vartojant 100 mg tris kartus per parą dozę, kas, atitinka miglustato farmakokinetikos tiesinį pobūdį dozės atžvilgiu. Esant pusiausvyrinei koncentracijai kraujo plazmoje šių III tipo *Gaucher* liga sergančių pacientų miglustato kon liniaame skystyje buvo 31,4–67,2% koncentracijos, esančios kraujo plazmoje.

Riboti duomenys, gauti tiriant *Fabry* liga sergančius pacientus, kurių sutrikusi inkstų funkcija, rodo, kad CL/F sumažėja susilpnėjus inkstų veiklai. Nors asmenų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, skaičius buvo labai mažas, duomenys rodo CL/F sumažėjimą apytiksliai 40 % ir 60 %, atitinkamai esant lengvam ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (žr. 4.2 skyrių). Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenys buvo gauti ištyrus tik du pacientus, kurių kreatinino klirensas buvo nuo 18 iki 29 ml/min., taigi negalima gauti duomenų taikyti kitiems atvejams. Šie duomenys rodo mažiausiai 70 % CL/F sumažėjimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Pagal šių tyrimų duomenis, miglustato farmakokinetinių savybių demografiniai kintamieji (amžius, kūno masės indeksas, lytis ar rasė) reikšmingai neveikia.

Duomenų apie vaisto farmakokinetiką pacientų, kurių sutrikusi kepenų funkcija, I tipo *Gaucher* liga sergančių vaikų ir paauglių arba senyvų žmonių (> 70 metų) organizme nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausias poveikis, bendras visoms rūšims, buvo svorio mažėjimas ir viduriavimas, bei, vartojant didesnes dozes, virškinamojo trakto gleivinės pažeidimas (erozija ir išopėjimas). Gyvūnams skyrus dozes, sukeliančias panašią arba šiek tiek didesnę nei klinikinė dozė ekspoziciją, buvo pastebėtas toks poveikis: visose tirtose rūšyse pastebėti pokyčiai limfoidiniuose organuose, transaminazės pokyčiai, skydliaukės ir kasos vakuolizacija, katarakta, nefropatija ir žiurkių miokardo pakitimai. Manoma, kad šie pokyčiai yra antriniai, atsiradę dėl nusilpimo.

Dvejus metus skiriant po 30, 60 ir 180 mg/kg/per parą miglustato per zondą *Sprague-Dawley* žiurkių patinėliams ir patelėms, visų stiprumų dozės patinėliams sukėlė sėklidžių intersticinių ląstelių (Leydigo ląstelių) hiperplazijos ir adenomų padažnėjimą. Sisteminė ekspozicija vartojant mažiausią dozę buvo mažesnė arba palyginama su ekspozicija žmogui, nustatyta vartojant rekomenduojamą dozę (remiantis $AUC_{0-\infty}$). Kiekis, kai nestebima poveikio (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL) nebuvo nustatytas, ir poveikis nepriklausė nuo dozės. Žiurkių patinėliams ir patelėms nebuvo stebėta su preparatu susijusių kitų navikų jokiuose kituose organuose dažnio padidėjimo. Šių veikliųjų medžiagų pokyčių žiurkėms mechanizmas šiuo metu nėra žinomas. Mechanistiniai tyrimai atskleidė žiurkėms specifinį mechanizmą, kuris, manoma, žmonėms yra mažai reikšmingas.

Du metus skiriant po 210, 420 ir 840/500 mg/kg/per parą miglustato per zondą CD1 pelių patinėliams ir patelėms (dozė sumažinta po pusės metų), padažnėjo abiejų lyčių gyvūnų storojo žarnyno uždegiminių ir hiperplastinių pokyčių. Lyginant pagal mg/kg/per parą ir patikslinus pagal išsiskyrimą su išmatomis, naudotos dozės atitiko 8, 16 ir 33/19 kartus didesnes dozes, nei didžiausios rekomenduojamos žmonėms (200 mg tris kartus per parą). Storojo žarnyno karcinomų pasitaikė skiriant įvairias dozes, tačiau jų ypač daug stebėta dideles dozes gavusiųjų grupėje. Negalima paneigti šių duomenų aktualumo žmonėms. Nebuvo stebėta su veikliąja medžiaga susijusio kitų organų navikų padažnėjimo.

Atliekant standartinį genotoksiškumo testų rinkinį, miglustatas nepasižymėjo jokių mutageniniu ar klastogeniniu poveikiu.

Pakartotiniai dozės toksiškumo tyrimai su žiurkėmis parodė sėklinių kanalėlių degeneraciją ir atrofiją. Kiti tyrimai parodė spermų savybių pakitimus (spermų koncentracijos, judrumo ir morfologijos) atitinkančius pastebėtą vaisingumo sumažėjimą. Šis poveikis atsirado skiriant pagal kūno paviršiaus plotą koreguotas dozes, panašias į skiriamas pacientams, bet pasirodė, kad jis yra grįžtamas. Miglustatas sumažino žiurkių ir triušiu embriono / vaisiaus išgyvenamumą. Buvo pranešimų apie užsitęsusių gimdymą, poimplantacinių praradimų padaugėjimą, triušiams padidėjusį kraujagyslinių anomalijų dažnį. Šis poveikis gali būti iš dalies susijęs su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms.

Vienus metus trukusio tyrimo metu pastebėta žiurkių patelių laktacijos pokyčių. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas nežinomas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Povidonas (K29/32)

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Užrašų rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis
Koncentruotas amoniako tirpalas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio folija užsandarinta PVC ir polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 kapsulė.

Pakuotės dydis – 84x1 kietosios kapsulės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1176/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. kovo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. lapkritis 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM mm}>
<{MMMM mm dd}>
<{MMMM m. {mėnesio} DD d.}>

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), o visi vėlesni pakeitimai skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yargesa 100 mg kietosios kapsulės
miglustatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

84 x 1 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/17/1176/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Yargesa 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yargesa 100 mg kietosios kapsulės

miglustatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Piramal Critical Care B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Yargesa 100 mg kietosios kapsulės miglustatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys, kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Yargesa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Yargesa
3. Kaip vartoti Yargesa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Yargesa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Yargesa ir kam jis vartojamas

Yargesa sudėtyje yra veikliosios medžiagos miglustato, kuris priklauso metabolizmą (medžiagų apytaką) veikiančių vaistų grupei. Jis vartojamas dviem ligoms gydyti:

- **Yargesa yra vartojamas lengvos arba vidutinio sunkumo I tipo *Gaucher* ligos gydymui. Suaugusiesiems.**

Esant I tipo Gošė (*Gaucher*) ligai, medžiaga vadinama gliukozilceramidu, nepašalinama iš Jūsų organizmo. Ji pradeda kauptis tam tikrose organizmo imuninės sistemos ląstelėse. Dėl to gali padidėti kepenys ir blužnis, atsirasti pakitimų kraujyje bei kaulų pažeidimų.

Įprastas būdas gydyti I tipo Gošė ligą yra pakaitinė fermentų terapija. Yargesa vartojama tik tada, kai nustatoma, kad pacientui pakaitinė fermentų terapija netinka.

- **Yargesa taip pat vartojamas progresuojančių neurologinių simptomų gydymui suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems C tipo *Niemann-Pick* liga.**

Jei sergate C tipo *Niemann-Pick* liga, riebalai, tokie kaip glikosfingolipidai, kaupiasi jūsų smegenų ląstelėse. Tai gali sutrikdyti neurologines funkcijas, pvz., gali sulėtėti akių judesiai, sutrikti lygsvara, rijimas, atmintis ir atsirasti priepuolių.

Yargesa veikia slopindama fermentą, vadinamą gliukozilceramido sintaze, atsakingą už pirmąjį daugelio glikosfingolipidų sintezės etapą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Yargesa

Yargesa vartoti negalima

- jeigu yra alergija miglustatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš vartodami Yargesa,

- jeigu sergate inkstų liga;
- jeigu sergate kepenų liga.

Prieš gydymą ir gydymo vaistu Yargesa metu gydytojas atliks šiuos tyrimus:

- patikrins rankų ir kojų nervines funkcijas;
- nustatys vitamino B₁₂ kiekį kraujyje;
- stebės Jūsų augimą, jei esate vaikas arba paauglys, sergantis C tipo Niemann-Pick liga;
- stebės trombocitų kiekį kraujyje.

Šie tyrimai atliekami todėl, kad šio vaisto vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė rankų ir pėdų tirpulis ar dilgčiojimas arba sumažėjo jų kūno svoris. Tyrimai gydytojui padės nustatyti, ar tokį poveikį sukelia Jūsų liga bei kitos sveikatos problemos, ar tai yra šalutinis Yargesa poveikis (norėdami sužinoti daugiau, žr. 4 skyrių).

Jei viduriuojate, gydytojas gali paprašyti pakeisti mitybą ir sumažinti laktozės ir kitų angliavandenių, pvz., sacharozės (cukranendrių cukraus) suvartojimą, nevartoti Yargesa kartu su maistu arba laikinai sumažinti vaisto dozę. Kai kuriais atvejais gydytojas gali paskirti vaistų nuo viduriavimo, pvz., loperamido. Jei viduriavimas nuo šių priemonių nepraeina ar skundžiatės bet kuriais kitais skrandžio ir žarnyno negalavimais, pasikonsultuokite su savo gydytoju. Tokiu atveju gydytojas gali skirti papildomus tyrimus.

Vartojantys Yargesa vyrai gydymo metu ir tris mėnesius po gydymo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

Vaikams ir paaugliams

Neduoakite šio vaisto vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus), sergantiems 1-ojo tipo *Gaucher* liga, nes nėra žinoma, kaip jis veikia šios ligos atveju.

Kiti vaistai ir Yargesa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra imiglicerazės ir kurie kartais vartojami tuo pačiu metu, kaip ir Yargesa. Jie gali sumažinti Yargesa kiekį Jūsų organizme.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nevartokite Yargesa, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Daugiau informacijos Jums gali suteikti gydytojas. Vartodamos Yargesa naudokite patikimas kontracepcijos priemones. Nemitinkite krūtimi, kol vartojate Yargesa.

Vartojantys šio vaisto vyrai gydymo metu ir tris mėnesius po gydymo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Yargesa galite jaustis apsvaigę. Nevairuokite ir nedirbkite jokiais įrankiais ar mechanizmais, jeigu jaučiatės apsvaigę.

Yargesa sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Yargesa

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė

- **Sergant I tipo Gaucher liga.** Suaugusiesiems įprasta dozė yra viena kapsulė (100 mg) tris kartus per parą (ryte, po pietų, vakare). Tai reiškia, kad didžiausia paros dozė yra trys kapsulės (300 mg).
- **Sergant C tipo Niemann-Pick liga.** Suaugusiesiems ir paaugliams (vyresniems nei 12 metų amžiaus) įprasta dozė yra dvi kapsulės (200 mg) tris kartus per parą (ryte, per pietus, vakare). Tai reiškia, kad didžiausia paros dozė yra šešios kapsulės (600 mg).

Jaunesniems nei 12 metų amžiaus vaikams gydytojas priderins dozę C tipo Niemann-Pick ligai.

Jei turite inkstų veiklos sutrikimų, jums gali būti skirta mažesnė dozė. Jei Yargesa vartojimas sukelia viduriavimą (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos kapsulės (100mg) vieną arba du kartus per parą. Gydytojas nuspręs, kiek truks Jūsų gydymas.

Kaip išimti kapsulę

1. Atskirkite pažymėtose vietose.
2. Atplėškite popierių, kaip rodo rodyklės.
3. Išstumkite kapsulę per plėvelę.

Yargesa galima vartoti valgant arba kitu laiku. Prarykite visą kapsulę, užsigerdami stikline vandens.

Ką daryti pavartojus per didelę Yargesa dozę?

Jei išgėrėte daugiau kapsulių, negu jums buvo paskirta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Klinikinių tyrimų metu Yargesa buvo skiriama iki 3 000mg dozėmis

Vartojant tokias dideles dozes buvo pastebėtas baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas ir kitos šalutinės reakcijos, panašios į aprašytas 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Yargesa

Vartokite kitą kapsulę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Yargesa

Nenutraukite šio vaisto vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis

Kai kurie pacientai jautė delnų ir pėdų tirpulį ir dilgčiojimą (pastebėta dažnai). Šios reakcijos gali būti vaisto Yargesa šalutinio poveikio sukeltos neuropatijos požymiai arba jos gali atsirasti dėl esamos sveikatos būklės. Gydytojas, norėdamas tai nustatyti (žr. 2 skyrių), prieš gydymą Yargesa ir gydymo metu atliks kai kuriuos tyrimus.

Jei pasireiškė bet kuri šių reakcijų, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu atsirado lengvas drebuliys dažniausiai dreba rankos, nedelsdami praneškite apie tai gydytojui.

Drebulys dažnai išnyksta nenutraukus Yargesa vartojimo. Kai kuriais atvejais tam, kad liautųsi drebulys, gydytojas turės sumažinti dozę arba net nutraukti Yargesa vartojimą.

Labai dažnos šalutinės reakcijos – gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10
Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis yra viduriavimas, dujų kaupimasis, pilvo (skrandžio) skausmas, kūno masės mažėjimas ir apetito praradimas.

Jeigu pradėjus gydytis Yargesa **sumažėjo Jūsų kūno masė**, nepergyvenkite. Tęsiant gydymą paprastai kūno masė mažėti nustoja.

Dažnos šalutinės reakcijos – gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 10
Dažnos gydymo šalutinės reakcijos yra galvos skausmas, svaigulys, parestezija (dilgčiojimas arba nutirpimas), koordinacijos sutrikimai, hipestezija (sumažėjęs lytėjimo pojūtis), dispepsija (rėmuo), pykinimas, vidurių užkietėjimas ir vėmimas, išsipūtimas arba nemalonus jausmas pilve (skrandyje) ir trombocitopenija (trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas). Neurologinius simptomus ir trombocitopeniją gali sukelti ir pagrindinė liga, kuria sergate.

Kitas galimas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti, yra raumenų mėšlungis arba silpnumas, nuovargis, šiuropulys ir bloga savijauta, depresija, pasunkėjęs užmigimas, užmaršumas ir sumažėjęs lytinis potraukis.

Paprastai daugumai pacientų būna vienas ar keli paminėti šalutinio poveikio atvejai gydymo pradžioje ar atskirais laikotarpiais gydymo metu. Dauguma atvejų nėra sunkūs ir simptomai išnyksta gana greitai. Jeigu kuris šalutinis poveikis kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju. Jis galbūt sumažins Yargesa dozę ar skirs kitų vaistų šalutiniam poveikiui sumažinti.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yargesa

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yargesa sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra miglustatas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.
- Pagalbinės medžiagos yra:
kapsulės turinys: karboksietilkrakmolo A natrio druska, povidonas (K-29/32), magnio stearatas, kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171), užrašo rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis ir koncentruotas amoniako tirpalas.

Yargesa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yargesa yra baltos spalvos kietoji kapsulė, sudaryta iš matinės baltos spalvos dangtelio ir korpuso, ant kurio juoda spalva užrašyta „708“. Kapsulės dydis yra 4 (14,3 mm x 5,3 mm). Kapsulės tiekiamos aliuminio

folija užsandarintose PVC ir polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydis – 84 x 1 kietosios kapsulės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.