

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Yargesa 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdá kapsula obsahuje nepriehľadnú bielu čiapočku a telo s čiernym vytlačeným nápisom „708“ na tele.

Veľkosť kapsuly: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Yargesa je indikovaný na perorálnu liečbu Gaucherovej choroby typu 1, mierneho až stredného stupňa u dospelých pacientov. Yargesa sa môže použiť iba v terapii pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Yargesa je indikovaná na liečbu progredujúcich neurologických symptómov dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (pozri časť 4.4, a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má viesť lekár, ktorý je dobre informovaný o liečbe Gaucherovej choroby respektíve o Niemannovej-Pickovej chorobe typu C.

Dávkovanie

Dávka u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka pri terapii dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg trikrát denne.

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dočasne znížiť dávku na 100 mg jeden alebo dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Účinnosť miglustatu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 – 17 rokov s Gaucherovou chorobou typu 1 nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dávka u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C

Dospelí

Odporúčaná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Deti a dospievajúci

Odporúčaná dávka u adolescentov (vek 12 a viac rokov) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Dávkovanie u pacientov mladších ako 12 rokov je potrebné upraviť vzhľadom k povrchu tela podľa nasledujúcej tabuľky:

Plocha povrchu tela (m ²)	Odporúčaná dávka
> 1.25	200 mg trikrát denne
> 0.88-1.25	200 mg dvakrát denne
> 0.73-0.88	100 mg trikrát denne
> 0.47-0.73	100 mg dvakrát denne
≤ 0.47	100 mg jedenkrát denne

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dávku dočasne znížiť. Prínos terapie miglustatu je potrebné pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s podávaním miglustatu pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, mladších ako 4 roky, sú obmedzené.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním miglustatu u pacientov starších ako 70 rokov.

Poškodenie obličiek

Farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením obličiek naznačujú zvýšenú systémovú expozíciu miglustatu. Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m² sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m² (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 200 mg dvakrát denne.

Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m² sa na začiatku musí podať dávka 100 mg jedenkrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m² (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne.

Liečba pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) saneodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie pečene

Miglustat nebol hodnotený u pacientov s poškodením pečene.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Liek Yargesa možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tras

V klinických štúdiách udávalo počas liečby približne 37 % pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a približne 58 % pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C trasenie. U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 bol tento tras popisovaný ako zosilnený fyziologický tras rúk. Tras obvykle začal v priebehu prvého mesiaca liečby a v mnohých prípadoch sa vyriešil po prvom až treťom mesiac liečby. Zníženie dávky môže viesť k zlepšeniu trasenia v priebehu niekoľkých dní, avšak v niektorých prípadoch je potrebné liečbu ukončiť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne udalosti, najmä hnačka, boli pozorované u viac ako 80 % pacientov, buď na začiatku alebo občas v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Mechanizmom je s najvyššou pravdepodobnosťou inhibícia disacharidáz tenkého čreva ako napríklad sacharáza-izomaltáza, ktorá v gastrointestinálnom trakte vedie k zníženiu vstrebávania disacharidov z potravy. V klinickej praxi bolo pozorované, že miglustatom indukované gastrointestinálne udalosti odpovedajú na individuálne zmeny stravovania (ako napríklad zníženie príjmu sacharózy, laktózy a iných glycidov), užívanie miglustatu medzi jedlami a/alebo na lieky proti hnačke, ako loperamid. U niektorých pacientov môže byť nutné dočasné zníženie dávky. Pacienti s chronickou hnačkou lebo inými pretrvávajúcimi gastrointestinálnymi udalosťami, ktoré neodpovedajú na tieto zásahy, majú byť vyšetrení v súlade s klinickou praxou. Miglustat nebol hodnotený u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, vrátane zápalového ochorenia čriev.

U pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Yargesa boli po uvedení lieku na trh pozorované prípady Crohnovej choroby. Poruchy gastrointestinálneho traktu sú častým nežiaducim účinkom Yargesa. Preto je potrebné u pacientov s chronickou hnačkou a/alebo bolesťou brucha, ktorí nereagujú na opatrenia alebo u ktorých došlo ku klinickému zhoršeniu, zvážiť možnosť Crohnovej choroby.

Ovplyvnenie spermatogenézy

Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Zavescou a 3 mesiace po jej ukončení. Liečba Zavescou sa má ukončiť a spoľahlivá antikoncepcia sa má používať počas

nasledujúcich 3 mesiacov pred pokusom o počatie (pozri časti 4.6 a 5.3).. Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nepriaznivo ovplyvňuje spermatogézu, parametre spermií a znižuje plodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3).

Osobitné skupiny pacientov

Z dôvodu nedostatočných skúseností sa má miglustatu používať s opatrnosťou u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu.

Systémová expozícia miglustatu je u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek výrazne zvýšená (pozri časť 5.2). Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností nie sú v súčasnosti známe odporúčané dávkovania pre pacientov s poškodením obličiek a pečene. Užívanie lieku Yargesa pacientmi so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sa neodporúča.

Gaucherova choroba typu 1

Aj keď sa u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 neuskutočnilo žiadne bezprostredné porovnanie so substitučnou enzýmovou terapiou (SET) pri liečbe dovtedy neliečených pacientov, neexistuje žiadny dôkaz o výhode miglustatu z hľadiska účinnosti alebo bezpečnosti oproti SET. SET je štandardnou terapiou pre pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 (pozri časť 5.1). Účinnosť a bezpečnosť miglustatu neboli špeciálne hodnotené u pacientov so závažnou Gaucherovou chorobou.

Z dôvodu častého výskytu nedostatku vitamínu B12 u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny vitamínu B12.

U pacientov liečených miglustatom boli pozorované prípady periférnej neuropatie, niekedy sprevádzané deficitom vitamínu B12 a monoklonálnou gamapatiou. Periférna neuropatia sa v porovnaní s celkovou populáciou zdá byť častejšia u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1. Všetci pacienti sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu na začiatku a opätovne počas liečby.

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné monitorovanie počtu trombocytov. V skupine pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby z SET na liečbu miglustatom, bolo pozorované mierne zníženie počtu trombocytov bez spojitosti s krvácaním.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Prínos liečby miglustatu na progredujúce neurologické symptómy pacientov s Niemannovou- Pickovou chorobou typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov; pokračovanie liečby samá prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby miglustatom.

U niektorých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených miglustatu bola zaznamenaná mierna redukcia počtu trombocytov, ktorá neasociovala s krvácaním. V klinických štúdiách 40 %-50 % pacientov malo počet trombocytov pod dolnou hranicou normálu východiskových hodnôt. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať počet trombocytov.

Znížený rast u pediatrickej populácie

U niektorých detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, ktorí boli v počiatočnej fáze choroby liečení miglustatom, bolo hlásené spomalenie rastu, pričom úvodná redukcia prírastku hmotnosti môže byť sprevádzaná alebo nasledovaná redukciou rastu. U detských pacientov a adolescentov liečených miglustatom je potrebné monitorovať rast; individuálne zvážiť pomerprínos/riziko a rozhodnúť o pokračovaní terapie.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Obmedzené údaje naznačujú, že súbežné podávanie miglustatu a enzýmovej substitučnej terapie s imiglucerázou pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 môže mať za následok zníženie expozície miglustatu (približné zníženie o 22 % C_{max} a o 14 % AUC bolo pozorované v malej štúdií paralelných skupín). Z tejto štúdie takisto vyplýva, že miglustat nemá žiadny alebo iba obmedzený vplyv na farmakokinetiku imiglucerázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití miglustatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali toxicitu matky a embryofetálnu toxicitu vrátane zníženého embryofetálneho prežívania (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Miglustat prechádza placentou a nemá sa užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či miglustat prechádza do materského mlieka. Yargesa sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nežiaduco ovplyvňuje parametre spermií (motilitu a morfológiu), a tak znižuje fertilitu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo plodnom fertilnom veku majú používať antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Yargesa a 3 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Yargesa má zanedbateľný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako častý nežiaduci účinok boli hlásené závraty, a pacienti, ktorí majú závraty, nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky v klinických skúšaní s miglustatom boli hnačky, flatulencia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti a tras (pozri časť 4.4). Najčastejšie hláseným so závažným nežiaducim účinkom pri liečbe miglustatom v klinických skúšaní bola periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

V 11 klinických štúdiách s rôznymi indikáciami bolo miglustatom v dávke 50–200 mg trikrát denne liečených 247 pacientov. Liečba trvala priemerne 2,1 roka. Z týchto pacientov malo 132 pacientov Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientov malo Niemannovu-Pickovu chorobu typu C. Nežiaduce účinky boli miernej až strednej závažnosti. Vyskytovali sa s podobnou frekvenciou pri všetkých indikáciách a testovaných dávkach.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a spontánných hlásení, vyskytujúce sa u > 1 % pacientov, sú zoradené v nasledujúcej tabuľke podľa triedy orgánových systémov a periodicity výskytu (veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Časté	Trombocytopénia
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
Veľmi časté	Úbytok telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla
<u>Psychické poruchy</u>	
Časté	Depresia, insomnie, znížené libido
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Veľmi časté	Tras
Časté	Periférna neuropatia, ataxia, amnézia, parestézia, hypoestézia, bolesť hlavy, závraty
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Veľmi časté	Hnačka, flatulencia, abdominálna bolesť
Časté	Nauzea, vracanie, abdominálna distenzia/diskomfort, zápcha, dyspepsia
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Časté	Svalové spazmy, svalová slabosť
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	
Časté	Únava, asténia, tras a celková nevoľnosť
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	
Časté	Abnormálne výsledky štúdií vedenia nervových impulzov

Opis vybratých nežiaducich účinkov

Úbytok telesnej hmotnosti bol hlásený u približne 55 % pacientov užívajúcich miglustat. Najväčšia prevalencia bola pozorovaná medzi 6 a 12 mesiacom.

Miglustat bol sledovaný aj v indikáciách, kedy hlásené nežiaduce účinky ako napríklad neurologické a neuropsychologické symptómy/prejavy, kognitívna dysfunkcia a trombocytopénia mohli byť spôsobené základným ochorením.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Akútne príznaky z predávkovania neboli zistené. Počas klinického skúšania bol miglustat podávaný u HIV pozitívnych pacientov v dávkach do 3 000 mg/deň počas až šiestich mesiacov. Zistené nežiaduce účinky zahŕňali: granulocytopéniu, závraty a parestézie. V podobnej skupine pacientov, ktorí dostávali 800 mg/deň alebo vyššiu dávku, sa takisto zistili leukopénia a neutropénia.

Liečba

V prípade predávkovania sa odporúča štandardná lekárska starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX06

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrodená metabolická porucha, spôsobená zlyhaním odbúravania glukozylceramidu, ktoré má za následok ukladanie tejto látky v lyzozómoch a rozsiahle patologické príznaky. Miglustat je inhibítor enzýmu glukozylceramidsyntázy, ktorý je zodpovedný za prvý krok v syntéze väčšiny glykolipidov. Zo štúdií *in vitro* vyplynulo, že miglustat s koncentráciou IC₅₀ 20 – 37 µM inhibuje glukozylceramid syntázu. Takisto sa experimentálne *in vitro* ukázalo inhibičné pôsobenie na nelyzozomálnu glykozylceramidázu. Základným princípom liečby je inhibičný účinok na glukozylceramid syntázu, ktorý vedie k redukcii množstva substrátu pri Gaucherovej chorobe.

Pivotalná štúdia s miglustatom bola uskutočnená s pacientmi neschopnými alebo neochotnými podrobiť sa liečbe SET. Dôvody pre neprijatie SET zahŕňali: zaťaženie intravenóznymi infúziami a ťažkosti s prístupom k cievam. Do 12-mesačnej neporovnávacej štúdie bolo zaradených 28 pacientov s miernym až stredným stupňom Gaucherovej choroby typu 1 a 22 pacientov štúdiu dokončilo. V 12. mesiaci bolo priemerné zmenšenie objemu pečene 12,1% a priemerné zmenšenie objemu sleziny 19,0 %. Bolo pozorované priemerné zvýšenie koncentrácie hemoglobínu o 0,26 g/dl a priemerné zvýšenie počtu trombocytov o $8,29 \times 10^9/l$. V liečbe miglustatom ďalej pokračovalo 18 pacientov, podľa dobrovoľného rozšíreného liečebného protokolu. Klinický prínos bol posudzovaný v 24. a 36. mesiaci u 13 pacientov. Po troch rokoch nepretržitej liečby miglustatom bolo priemerné zmenšenie pečene 17,5 % a sleziny 29,6 %. Počet trombocytov bol priemerne zvýšený o $22,2 \times 10^9/l$ a koncentrácia hemoglobínu priemerne o 0,95 g/dl.

V druhej otvorenej kontrolovanej štúdii miglustatu sa randomizovalo 36 pacientov, ktorí boli liečení minimálne dva roky SET v troch skupinách: pokračovanie s imiglucérazou, imiglucérazou v kombinácii s miglustatom alebo prechod na miglustat. Táto štúdia prebehla ako šesťmesačná porovnávacia štúdia, za ktorou nasledovalo 18-mesačné predĺženie, počas ktorého užívali všetci pacienti miglustat v monoterapii. Počas prvých šiestich mesiacov, u pacientov, ktorí prešli na miglustat, neboli zaznamenané žiadne zmeny objemu pečene a sleziny a hladiny hemoglobínu ostali nezmenené.

U niektorých pacientov sa však znížil počet trombocytov a zvýšila aktivita chitotriozidázy, čo naznačuje, že monoterapia miglustatom nemusí udržať nezmenenú kontrolu nad aktivitou ochorenia u všetkých pacientov. V predĺženej terapii pokračovalo 29 pacientov. Oproti výsledkom po šiestich mesiacoch bola kontrola aktivity ochorenia po 18 a 24 mesiacoch liečby miglustatom v monoterapii nezmenená (u 20, resp. 6 pacientov). Po prechode na monoterapiu miglustatom sa u žiadneho z pacientov nezaznamenalo zhoršenie Gaucherovej choroby typu 1.

V obidvoch uvedených štúdiách bola použitá celková denná dávka miglustatu 300 mg, podávaná v troch jednotlivých dávkach. Dodatočná štúdia monoterapie prebehla na 18 pacientoch s celkovou dennou dávkou 150 mg a výsledky ukázali v porovnaní s celkovou dennou dávkou 300 mg zníženú účinnosť.

Otvorená nekomparatívna dvojročná štúdia zahrnula 42 pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, ktorí užívali minimálne počas troch rokov SET a ktorí počas minimálne dvoch rokov spĺňali kritériá stabilného ochorenia. Terapia pacientov bola zmenená na monoterapiu miglustatom 100 mg trikrát denne. Veľkosť pečene (primárna premenná efektivity) sa nezmenila od začiatku sledovania až po jeho koniec. Šesť pacientov prerušilo liečbu miglustatom predčasne v súvislosti s potenciálnym zhoršením ochorenia tak, ako to bolo zadefinované v štúdii. Trinásť pacientov prerušilo terapiu v súvislosti s nežiaducimi účinkami. Od začiatku do konca štúdie bolo zaznamenané mierne zníženie hemoglobínu [$-0,95$ g/dl (95 % CI: $-1,38 - 0,53$)] a počtu trombocytov [$-44,1 \times 10^9/l$ (95 % CI: $-57,6, -30,7$)]. Dvadsaťjeden pacientov ukončilo 24-mesačnú liečbu miglustatom. Z nich 18 pacientov malo na začiatku veľkosť pečene a sleziny, hladinu hemoglobínu a počet trombocytov v rámci stanovených terapeutických cieľov a 16 z nich ostalo v rozmedzí týchto terapeutických cieľov aj v dvadsiatom štvrtom mesiaci.

Kostné prejavy Gaucherovej choroby typu 1 boli hodnotené v troch otvorených klinických štúdiách u pacientov liečených miglustatom v dávke 100 mg trikrát denne počas dvoch rokov ($n = 72$).

Výsledky čiastkovej analýzy nekontrolovaných údajov ukázali zvýšenie Z skóre kostnej density v drienkovej chrbtici a stehnovej kosti o viac ako 0,1 jednotiek oproti pôvodnej hodnote u 27 (57 %) a 28 (65 %) pacientov s longitudinálnym sledovaním kostnej density. Počas terapie neboli zaznamenané žiadne záchvaty bolesti kostí (bone crisis), nevaskulárne nekrózy ani zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je veľmi vzácna, invariabilne/ progredujúca choroba s eventuálne smrteľnou neurodegeneratívnou poruchou, charakterizovaná poruchou intracelulárneho pohybu lipidov. Neurologické symptómy sú sekundárne k abnormálnej akumulácii glykosfingolipidov v neuronálnych bunkách a gliach.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti miglustatu v liečbe Niemannovej-Pickovej choroby typu C pochádzajú z prospektívnej otvorenej klinickej štúdie a retrospektívnej analýzy. Klinická štúdia zahŕňala 29 dospelých a mladých pacientov, ktorí boli sledovaní počas 12 mesiacov kontrolovanej liečby a následného predĺženia o priemernej dĺžke 3,9 až 5,6 rokov. Navyše počas 3,1 až 4,4 rokov bolo v rámci nekontrolovanej podskupiny sledovaných 12 detských pacientov. Z 41 pacientov zaradených do štúdie, 14 pacientov bolo liečených miglustatom viac ako 3 roky. Analýza zahŕňala zhodnotenie terapie 66 pacientov, ktorí boli liečení miglustatom priemerne 1,5 roka mimo klinickej štúdie. Údaje z oboch sledovaní zahŕňajú detských, adolescentných a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka miglustatu u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u detských pacientov bola upravená vzhľadom k povrchu tela.

Celkovo u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C údaje ukazujú, že liečba so miglustatom môže redukovať progresiu klinicky relevantných neurologických symptómov.

Prínos liečby miglustatom na neurologické symptómy Niemannovej-Pickovej choroby typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov, pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby miglustatom pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre miglustatu boli stanovené u zdravých dobrovoľníkov na malom počte pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, HIV-pozitívnych pacientov, a u dospelých, adolescentov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C alebo Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá sa, že kinetika miglustatu je dávkovo lineárna a od času nezávislá. U zdravých dobrovoľníkov sa miglustat rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Súčasné podanie potravy znižuje stupeň absorpcie ($C_{\max}$ bolo znížené o 36 % a $t_{\max}$ oneskorené o 2 h), ale nemá štatisticky významný vplyv na rozsah absorpcie miglustatu (AUC znížené o 14 %).

Distribučný objem miglustatu je 83 l. Miglustat sa neviaže na plazmatické bielkoviny.

Miglustat sa vylučuje najmä renálnou exkréciou a množstvo nezmeneného účinnej látky v moči je 70 – 80 % podanej dávky. Perorálny klírens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min a priemerný biologický polčas 6 – 7 h.

Po podaní jednotlivej dávky 100 mg miglustatu označeného rádionuklidom ^{14}C zdravým dobrovoľníkom bolo 83 % rádioaktivity identifikovanej v moči a 12 % v stolici. V moči a stolici boli nájdené viaceré metabolity. Najčastejším metabolitom v moči bol miglustatglukuronid, ktorý predstavoval 5 % dávky. Eliminálny polčas rádioaktivity v plazme bol 150 hodín, naznačujúc prítomnosť jedného alebo viacerých metabolitov s veľmi dlhým polčasom. Metabolit, ktorý je za toto zodpovedný, nebol doposiaľ

identifikovaný, môže sa však kumulovať a dosiahnuť koncentrácie prevyšujúce koncentráciu miglustatu v ustálenom stave.

Farmakokinetika miglustatu u dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je porovnateľná s farmakokinetikou zdravých dobrovoľníkov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u detských pacientov boli získané od detí s Gaucherovou chorobou typu 3 vo veku od 3 do 15 rokov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C vo veku od 5 do 16 rokov. U detí dávkovanie v dávke 200 mg trikrát denne upravené vzhľadom k povrchu tela vyústilo do C_{max} a AUC_{τ} , ktoré predstavujú približne dvojnásobok po dávke 100 mg trikrát denne u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, zodpovedajúc dávkovu lineárnej farmakokinetike miglustatu. V ustálenom stave bola koncentrácia miglustatu v cerebrospinálnom moku šiestich pacientov s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4–67,2 % plazmatickej koncentrácie.

Z obmedzených údajov u pacientov s Fabryho chorobou a poruchou funkcie obličiek vyplynulo, že CL/F sa s klesajúcou funkciou obličiek znižuje. Aj keď počty jedincov s ľahkým a miernym stupňom poškodenia obličiek boli veľmi nízke, údaje naznačujú približné zníženie CL/F o 40 % pri miernom a o 60 % pri stredne závažnom stupni renálneho poškodenia (pozri časť 4.2). Údaje pre závažné poškodenie obličiek sú obmedzené na dvoch pacientov s klírensom kreatinínu v rozsahu 18 - 29 ml/min a nemôžu byť extrapolované pod tieto hodnoty. Tieto údaje naznačujú zníženie CL/F aspoň o 70 % u pacientov so závažným poškodením obličiek.

V rozsahu dostupných údajov neboli zaznamenané významné vzťahy alebo trendy medzi farmakokinetickými parametrami miglustatu a demografickými premennými (vek, BMI, pohlavie alebo rasa).

Farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením pečene, u detí alebo dospievajúcich s Gaucherovou chorobou typu 1 alebo u starších ľudí (> 70 rokov) nie sú dostupné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najdôležitejšie účinky, spoločné pri všetkých druhoch, boli úbytok hmotnosti, hnačka a pri vyšších dávkach poškodenie sliznice gastrointestinálneho traktu (erózie a ulcerácie). Ďalšie účinky pozorované na zvieratách pri dávkach, ktoré majú za následok podobnú až mierne vyššiu systémovú expozíciu než v klinickej praxi, boli: zmeny lymfatických orgánov u všetkých testovaných druhov, zmeny transamináz, vakuolizácia štítnej žľazy a pankreasu, katarakta, nefropatia a zmeny myokardu pri potkanoch. Tieto nálezy boli považované za druhotné pod vplyvom oslabenia organizmu.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam potkanov Sprague-Dawley žalúdočnou sondou počas dvoch rokov v dávkach 30, 60 a 180 mg/kg/deň malo za následok zvýšený výskyt hyperplazie testikulárnych intersticiálnych buniek (Leydigove bunky) a adenómov pri samcoch potkanov pri všetkých silách dávky. Systémová expozícia pri najnižšej dávke bola nižšia alebo porovnateľná s výsledkami pozorovanými u ľudí (na základe $AUC_{0-\infty}$) pri dávke odporúčanej pre humánne použitie. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (NOEL) nebola zistená a účinok nebol závislý od dávky. Pri samcoch ani samiciach potkanov nebolo pozorované zvýšenie výskytu nádorov v súvislosti s podávaním účinnej látky v žiadnom inom orgáne. Pri štúdiách mechanizmu pri potkanoch sa zistil mechanizmus špecifický prepotkanov, ktorý je málo relevantný pre ľudí.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam myší CD1 žalúdočnou sondou počas dvoch rokov v dávkach 210, 420 a 840/500 mg/kg/deň (zníženie dávky po pol roku) malo za následok zvýšený výskyt zápalových a hyperplastických lézií v hrubom čreve pri oboch pohlaviach. Na základe dávkovania v mg/kg/deň s korekciou na rozdiely vo vylučovaní stolicou odpovedali dávky 8, 16 a 33/19-násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Niekedy sa vyskytli karcinómy hrubého čreva pri všetkých dávkach so štatisticky významným nárastom v skupine s najvyšším dávkovaním. Relevanciu týchto nálezov pre ľudí nie je možné vylúčiť. Nebolo zistené žiadne zvýšenie výskytu nádorov v akomkoľvek orgáne v súvislosti s účinnou látkou. V štandardnom rade testov genotoxicity nevykazoval miglustat žiadny potenciál pre mutagénny alebo klastogénny účinok.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch ukázali degeneráciu a atrofiu semenných kanálikov. Iné štúdie, v súlade s pozorovaným znížením plodnosti, odhalili zmeny parametrov spermií (koncentrácia spermií, pohyblivosť a štruktúra). Tieto následky sa vyskytli pri hladinách dávok upravených pre plochu povrchu tela podobných hladinám u pacientov, ale vykazovali reverzibilitu. Miglustat znižoval prežívanie embrya a plodu potkanov a králikov. Bol pozorovaný predĺžený pôrod, zvýšili sa postimplantačné straty a objavil sa zvýšený výskyt cievnych anomálií pri králikoch. Tieto účinky môžu čiastočne súvisieť s toxicitou pre matku.

V jednoročnej štúdií pri samiciach potkanov boli pozorované zmeny v laktácii. Mechanizmus tohto účinku nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Škrobový glykolát sodný (typ A) Povidón
(K-29/32)
Mstearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
Oxid titaničitý (E171)

Tlačová farba

Šelaková glazúra
Čierny oxid železitý (E172)
Propylénglykol
Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC a polychlórt trifluóretylénové (PCTFE) blistre s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky zaliate hliníkovou fóliou obsahujúce 21 kapsúl. Veľkosť balenia: 84 x 1 tvrdá kapsula.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1176/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. března 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>
<{DD/MM/RRRR}>
<{DD. mesiac RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Yargesa 100 mg tvrdé kapsuly miglustat

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

84 x 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1176/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, <KÓDY ODBERU A LIEKU >

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Yargesa 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Yargesa 100 mg tvrdé kapsuly miglustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Piramal Critical Care B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yargesa 100 mg tvrdé kapsuly miglustat

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yargesa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yargesu
3. Ako užívať Yargesu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yargesu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yargesa a na čo sa používa

Yargesa obsahuje liečivo miglustat, ktoré patrí do skupiny liekov ovplyvňujúcich metabolizmus.

Yargesa sa používa na liečbu dvoch chorôb:

- Yargesa je určená na liečbu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, **mierneho až stredného stupňa**.

U pacientov s Gaucherovu chorobou typu 1 sa chemická látka nazývaná glukozylceramid nevylučuje z tela. Začína sa ukladať do niektorých buniek imunitného systému. To môže vyvolať zväčšenie pečene a sleziny, zmeny v krvnom obraze a chorobu kostí.

Obvyklý spôsob liečby Gaucherovej choroby typu 1 je substitučná enzýmová terapia. Yargesa sa používa iba vtedy, ak liečba substitučnou enzýmovou terapiou nie je u pacienta vhodná.

- **Yargesa je tiež určená na liečbu progredujúcich neurologických príznakov u dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.**

Ak máte Niemannovu-Pickovu chorobu typu C, tuky (ako napríklad glukosfingolipidy) sa ukladajú do buniek Vášho mozgu. Toto môže mať za následok poruchu neurologických funkcií ako je pomalý pohyb očí, rovnováha, prehĺtanie, pamäť, a krčie.

Yargesa inhibuje enzým glukozylceramid syntázu, ktorý je zodpovedný za prvý krok syntézy väčšiny glykosfingolipidov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yargesu

Neužívajte Yargesu:

- ak ste alergický na miglustat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Yargesu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ochorenie obličiek
- ak máte ochorenie pečene

Váš lekár pred začatím liečby Yargesou a v priebehu liečby vykoná tieto testy:

- vyšetrenie nervov na horných a dolných končatinách
- meranie hladiny vitamínu B₁₂
- ak ste dieťa alebo dospelávajúci s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, bude sledovať rast
- bude sledovať počet krvných doštičiek (trombocytov).

Testy sa vykonávajú, pretože niektorí pacienti počas liečby týmto liekom cítili mravčenie alebo trpnutie v rukách a nohách alebo sa u nich zaznamenal pokles telesnej hmotnosti. Skúšky pomôžu lekárovi pri rozhodovaní, či tieto účinky vyplývajú z ochorenia, celkového stavu pacienta alebo ide o vedľajšie účinky Yargesy (ďalšie podrobnosti, pozri časť 4).

Ak máte hnačku, váš lekár vás môže požiadať o zmenu stravy kvôli zníženiu príjmu laktózy (mliečneho cukru) a cukrov ako je sacharóza (trstinový cukor), alebo aby ste neužívali Yargesu spolu s jedlom alebo o dočasné zníženie dávky. V niektorých prípadoch lekár môže predpísať lieky proti hnačke ako je loperamid. U pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Yargesy boli pozorované prípady Crohnovej choroby (zápalové ochorenie postihujúce črevo). Ak hnačka nereaguje na tieto opatrenia alebo máte iné brušné problémy, obráťte sa na svojho lekára. V takomto prípade môže lekár rozhodnúť o vykonaní ďalších vyšetrení, aby sa zistilo, či existuje iná príčina vašich príznakov.

Pacienti mužského pohlavia majú počas užívania Yargesy a tri mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

Deti a dospelávajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospelávajúcim (mladším ako 18 rokov) s Gaucherovou chorobou typu 1, nakoľko nie je známe či účinkuje pri tejto chorobe.

Iné lieky a Yargesu

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Oznámte svojmu lekárovi, pokiaľ užívate iné lieky s obsahom imiglucerázy, ktoré sa niekedy užívajú súčasne s Yargesou. Tieto lieky môžu znižovať množstvo Yargesy v tele.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Nesmiete užívať Yargesu, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Váš lekár vám poskytne viac informácií. Počas liečby Yargesou musíte používať účinnú ochrannú metódu pred otehotnením. Nedoďte, ak užívate Yargesu.

Pacienti mužského pohlavia majú počas užívania tohto lieku a tri mesiace po jeho ukončení používať spoľahlivú

kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Yargesa môže u vás vyvolať závraty. Ak máte závraty, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Yargesa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Yargesu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka

- **Gaucherova choroba typu 1:** Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 kapsula (100 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 3 kapsuly (300 mg) denne.
- **Niemannova-Pickova choroba typu C:** Zvyčajná dávka pre dospelých a dospievajúcich (starších ako 12 rokov) je 2 kapsuly (200 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 6 kapsúl (600 mg) denne.

Lekár upraví dávku deťom **mladším ako 12 rokov** s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Ak máte problémy s obličkami, lekár možno zníži začiatočnú dávku. Ak užívate Yargesu a máte hnačky, lekár možno zníži vašu dávku, napríklad na jednu kapsulu (100 mg) jeden alebo dvakrát denne (pozri časť 4). Lekár vám oznámi, ako dlho bude vaša liečba trvať.

Výber kapsuly:

1. Oddel'te v mieste perforácie,
2. odstráňte papier v smere šípky,
3. pretlačte liek cez fóliu.

Yargesa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Prehltnite celú kapsulu a zapite ju pohárom vody.

Ak užijete viac Yargesy, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, než vám bolo predpísané, poraďte sa ihneď so svojím lekárom. Miglustat bol v klinických štúdiách užívaný v dávkach do 3 000 mg: toto spôsobilo pokles počtu bielych krviniek a ďalšie vedľajšie účinky podobné tým, ktoré sú opísané v časti 4.

Ak zabudnete užiť Yargesu

Užite ďalšiu kapsulu vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Yargesu

Neprestaňte užívať tento liek bez vedomia svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky:

Niektorí pacienti pociťovali trpnutie alebo mravčenie v rukách a nohách (pozorované často). Toto môžu byť prejavy periférnej neuropatie, ako vedľajšieho účinku Yargesy, alebo môžu súvisieť s ochorením pacienta. Na sledovanie týchto vedľajších účinkov lekár vykoná niekoľko testov pred liečbou a počas liečby Yargesou (pozri časť 2).

Ak sami spozorujete niektorý z týchto účinkov, oznámte to čím skôr svojmu lekárovi.

Ak pociťujete slabý tras, najmä **v rukách, ohláste to** čo najskôr **svojmu lekárovi**. Trasenie často vymizne aj bez ukončenia liečby. Niekedy však bude musieť lekár z dôvodu trasenia dávku znížiť alebo liečbu Yargesou ukončiť.

Veľmi časté účinky – môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

Najčastejšie vedľajšie účinky sú hnačka, nadúvanie (vetry), bolesti brucha (žalúdku), pokles telesnej hmotnosti a pokles chuti do jedla.

Ak na začiatku liečby Yargesou chudnete, neobávajte sa. Ľudia väčšinou počas liečby prestanú chudnúť.

Časté účinky – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Časté vedľajšie účinky liečby zahŕňajú bolesť hlavy, závraty, parestéziu (trpnutie alebo mravčenie), poruchy koordinácie, zníženie citlivosti (hmatu), dyspepsiou (pálenie záhy), pocit nevoľnosti, zápchu, vracanie, nadúvanie alebo diskomfort (ťažkosti) v brušnej dutine (žalúdku) a trombocytopénii (pokles počtu krvných doštičiek). Neurologické poruchy a trombocytopénia môžu vyplývať aj zo samotného ochorenia.

Iné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú svalové kŕče alebo slabosť, únava, tras, celková nevoľnosť, depresia, poruchy spánku, zabudlivosť a znížené libido (sexuálna túžba).

Väčšina pacientov zaznamená jeden alebo viac vedľajších účinkov, obvykle na začiatku alebo občas v priebehu liečby. Väčšina prípadov má mierny priebeh a relatívne rýchlo odznie. Pokiaľ vám niektoré z týchto vedľajších účinkov spôsobujú problémy, oznámte to svojmu lekárovi. Lekár vám môže znížiť dávku Yargesy alebo odporučiť liečbu na potlačenie vedľajších účinkov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yargesu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yargesu obsahuje

- Liečivo je miglustat. Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.
- Ďalšie zložky sú obsah kapsuly – škrobový glykolát sodný (typ A), povidón (K-29/32), stearát horečnatý, obal kapsuly – želatína, oxid titaničitý (E171), tlačová farba – šelaková, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol koncentrovaný roztok amoniaku.

Ako vyzerá Yargesu a obsah balenia

Yargesu sú biele tvrdé kapsuly, ktoré sa skladajú z nepriehľadnej bielej čiapočky a tela s čiernym vytláčeným nápisom „708“ na tele. Veľkosť kapsuly je 4 (14,3 mm x 5,3 mm). Kapsuly sú balené v PVC a polychlórt trifluóretylénovom (PCTFE) blistri s perforáciou, umožňujúcom oddelenie jednotlivej dávky zaliatom hliníkovou fóliou.

Veľkosť balenia: 84 x 1 tvrdá kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

<{MM/RRRR}>

<{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.