

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Yargesa 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda kapsula je sestavljena iz neprozorne bele kapice in telesa kapsule, na katerem je s črno barvo natisnjeno „708“.

Velikost kapsule: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yargesa je indicirano za peroralno zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1.

Zdravilo Yargesa smemo uporabljati samo za zdravljenje bolnikov, za katere encimsko nadomestno zdravljenje ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Yargesa je indicirano za zdravljenje progresivne nevrološke manifestacije pri odraslih bolnikih in pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C (glejte poglavji 4.4, in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj vodijo zdravniki z izkušnjami zdravljenja Gaucherjeve ali Niemann-Pickove bolezni, tipa C, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Odmerjanje pri Gaucherjevi bolezni tipa 1

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 je 100 mg trikrat dnevno.

Pri nekaterih bolnikih bo morda treba zaradi driske začasno zmanjšati odmerek na 100 mg enkrat ali dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

Učinkovitost miglustata pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

Odmerjanje pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C

Odrasli

Priporočeni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za zdravljenje mladostnikov (starih 12 let in več) z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Odmerjanje pri bolnikih, starih manj kot 12 let, je treba prilagoditi glede na površino telesa, kot je prikazano spodaj:

Površina telesa (m ²)	Priporočeni odmerek
> 1.25	200 mg trikrat dnevno
> 0.88 - 1.25	200 mg dvakrat dnevno
> 0.73 - 0.88	100 mg trikrat dnevno
> 0.47 - 0.73	100 mg dvakrat dnevno
≤ 0.47	100 mg enkrat dnevno

Pri nekaterih bolnikih je lahko potrebno začasno zmanjšanje odmerka zaradi pojava driske.

Koristi zdravljenja z miglustatom je treba pri bolnikih redno preverjati (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z zdravljenjem z miglustatom pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C mlajših od 4 let, je malo.

Posebne populacije

Starejši

Z zdravljenjem z miglustatom pri bolnikih, starih več kot 70 let, z ni izkušenj.

Okvara ledvic

Farmakokinetični podatki kažejo povečano sistemsko izpostavljenost miglustatu pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 50–70 mL/min/1,73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in z odmerkom 200 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 30–50 mL/min/1,73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg enkrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in pri odmerku 100 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C. Uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 mL/min/1,73 m²) ne priporočamo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Miglustata pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenili.

Način uporabe oralna uporaba

Zdravilo Yargesa se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tremor

Približno 37 % bolnikov v kliničnih preskušanjih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in 58 % bolnikov v kliničnih preskušanjih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je med zdravljenjem poročalo o tremorju. Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 so ti tremorje opisali kot pretirano fiziološko tresenje rok.

Tremor se je običajno pojavil v prvem mesecu zdravljenja in v mnogih primerih izzvenel po 1 do 3 mesecih nadaljevanja zdravljenja. Običajno lahko znižanje odmerka tremor v nekaj dneh zmanjša, včasih pa je potrebna prekinitev zdravljenja.

Gastrointestinalne motnje

Pri več kot 80% bolnikov so na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem opazili gastrointestinalne motnje, zlasti drisko (glejte poglavje 4.8). Mehanizem je najverjetneje inhibicija disaharidaz v črevesju, kot je sukraza-izomaltaza v prebavilih, kar povzroči zmanjšano absorpcijo disaharidov iz hrane. V klinični praksi so opazili z miglustatom izzvane prebavne dogodke, ki so ustrezali individualni spremembi prehrane (na primer zmanjšanju vnosa saharoze, laktoze in drugih ogljikovih hidratov), jemanju miglustata med obroki ali jemanju zdravil proti driski, na primer loperamida, ali obojega. Pri nekaterih bolnikih bo morda treba začasno zmanjšati odmerka. Bolnike s kronično drisko ali drugimi trdovratnimi prebavnimi težavami, ki se na te ukrepe ne odzovejo, je treba preiskati skladno s klinično prakso. Miglustata pri bolnikih z anamnezo pomembnega obolenja prebavil, vključno z vnetno črevesno boleznijo, niso ocenili.

Učinek na spermatogenezo

V času jemanja zdravila Yargesa in še 3 mesece po zaključku zdravljenja morajo bolniki moškega spola uporabljati zanesljivo metode kontracepcij. Zdravljenje z zdravilom Yargesa je treba prekiniti in uporabljati zanesljivo kontracepcijo naslednje 3 mesece pred želenim spočetjem (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Študije na podganah so pokazale, da miglustat neželeno vpliva na spermatogenezo in parametre spermijev ter zmanjšuje plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Posebne populacije

Zaradi malo izkušenj moramo miglustat pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter uporabljati previdno. Delovanje ledvic močno vpliva na očistek miglustata, izpostavljenost miglustatu je pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic opazno večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Do sedaj nimamo dovolj kliničnih izkušenj s temi bolniki, da bi lahko podali priporočila glede odmerjanja.

Uporaba zdravila Yargesa pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ni priporočljiva.

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Čeprav neposredne primerjave z zdravljenjem z encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT– Enzyme Replacement Therapy) pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki predhodno niso bili zdravljeni, niso bile opravljene, ni dokazov, da bi bil miglustat učinkovitejši ali varnejši kot ERT. ERT je standardna oskrba za bolnike, ki potrebujejo zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost in varnost miglustata nista bili posebej ocenjeni pri bolnikih s hudo Gaucherjevo boleznijo.

Zaradi visoke prevalence pomanjkanja vitamin B₁₂ pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča redno spremljanje ravni vitamina B₁₂.

Pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom, s sočasnim stanjem, kot sta pomanjkanje vitamina B₁₂ in monoklonska gamopatija, ali brez teh stanj, so opazili primere periferne nevropatije. Kaže, da je periferna nevropatija pogostejša pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 kot pri splošni populaciji. Vse bolnike je treba ob izhodišču in kasneje ponovno nevrološko oceniti.

Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča spremljanje števila trombocitov. Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so prešli iz zdravljenja z ERT na miglustat, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Koristi zdravljenja z miglustatom pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno ocenjevati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z miglustatom.

Pri nekaterih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, zdravljenih z miglustatom, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami. Pri bolnikih, vključenih v klinično preskušanje, jih je 40 % do 50 % imelo zmanjšano število trombocitov pod spodnjo mejo. Zato jepri teh bolnikih priporočljivo spremljanje števila trombocitov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C so poročali o zmanjšani rasti v zgodnji fazi zdravljenja z miglustatom, kjer lahko manjša rast spremlja začetno zmanjšano pridobivanje telesne mase ali ji sledi. Med zdravljenjem z miglustatom je treba spremljati rast pediatričnih bolnikov in mladostnikov; razmerje med koristjo in tveganjem je treba ponovno oceniti za vsakega posameznega bolnika posebej pred nadaljevanjem zdravljenja.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Malo podatkov kaže, da lahko sočasna uporaba miglustata in nadomestka encima z imiglucerozo pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 povzroči znižanje izpostavljenosti miglustatu (v majhni študiji z vzporednimi skupinami so opazilipribližno znižanje za 22 % C_{max} in 14 % AUC). Ta študija je tudi pokazala, da miglustat nima ali ima le majhen učinek na farmakokinetiko imigluceraze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni podatki o uporabi miglustata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na maternalno in embrio-fetalno toksičnost, vključno z zmanjšanim embrio-fetalnim preživetjem (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Miglustat prehaja skozi placento in ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se miglustat izloča v materino mleko. Zdravila Yargesa se ne sme jemati v času dojenja.

Plodnost

Študije pri podganah so pokazale, da miglustat negativno vpliva na parametre sperme (gibljivost in obliko), s čimer zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolniki moškega spola morajo med jemanjem zdravila Yargesa in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja uporabljati zanesljive metode kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yargesa ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omoticii kot o pogostem neželenem učinku, zato bolniki z omotico ne smejo voziti ali upravljati stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z miglustatom, so bili driska, flatulenca, bolečina v trebuhu, izguba telesne mase in tremor (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši resni neželeni učinek, o katerem so poročali pri zdravljenju z miglustatom v kliničnih preskušanjih, je bila periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4).

V 11 kliničnih preskušanjih z različnimi indikacijami so 247 bolnikov zdravili z miglustatom z odmerki 50-200 mg trikrat dnevno. Povprečno zdravljenje je trajalo 2,1 leto. Med temi bolniki jih je 132 imelo Gaucherjevo bolezen tipa 1 in 40 Niemann-Pickovo bolezen tipa C. Neželeni učinki so bili v glavnem blagi do zmerni in so se pojavljali s podobno pogostnostjo za vse preskušane indikacije in odmerke.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih preskušanj in spontanega poročanja, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, so navedeni v spodnji preglednici, razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti: $\geq 1/10$, pogosti: $\geq 1/100 < 1/10$, občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki: $< 1/10.000$). Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.

<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Pogosto	trombocitopenija
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
Zelo pogosto	izguba telesne mase, izguba apetita
<u>Psihiatrične motnje</u>	
Pogosto	depresija, insomnia, zmanjšan libido
<u>Bolezni živčevja</u>	
Zelo pogosto	tremor
Pogosto	periferna nevropatija, ataksija, amnezija, parestezije, hipoestezija, glavobol, omotičnost
<u>Bolezni prebavil</u>	
Zelo pogosto	driska, flatulenca, bolečine v trebuhu
Pogosto	navzea, bruhanje, trebušna distenzija/nelagodje v trebuhu, zaprtje, dispepsija
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
Pogosto	mišični krči, oslabeledost mišic
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	
Pogosto	utrujenost, astenija, mrzlice in splošno slabo počutje
<u>Preiskave</u>	
Pogosto	nenormalne študije prevodnosti živcev

Opis izbranih neželenih učinkov

O izgubi telesne mase pri uporabi miglustata so poročali pri približno 55 % bolnikov. Največjo prevalenco so opazili med 6 in 12 meseci.

Miglustat so proučevali v zvezi z indikacijami, pri katerih bi bili lahko nekateri neželeni učinki, kot so nevrološki in nevropsihološki simptomi/znaki, kognitivna disfunkcija in trombocitopenija, tudi posledica bolezni, zaradi katere se bolnik zdravi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prepoznali niso nobenih akutnih simptomov prevelikega odmerjanja. Miglustat so v kliničnih preskušanjih uporabljali v odmerkih do 3000 mg/dan do šest mesecev pri bolnikih z okužbo z virusom HIV. Opaženi neželeni učinki so bili granulocitopenija, omotičnost in parestezija. Levkopenijo in nevtropenijo so opazili pri podobni skupini bolnikov, ki so jemali 800 mg/dan ali več.

Ravnanje

Pri prevelikem odmerjanju je priporočljiva splošna zdravstvena nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezen prebavil in presnove, razna zdravila za bolezen prebavil in presnove
Oznaka ATC:A16AX06.

Klinična učinkovitost in varnost

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Gaucherjeva bolezen je dedna presnovna motnja, ki jo povzroča neuspešna razgradnja glukozilceramida, kar povzroči shranjevanje te snovi v lizosomih in razširjeno patologijo. Miglustat je zaviralec glukozilceramid-sintaze, encima, odgovornega za prvi korak v sintezi večine glikolipidov. Glukozilceramid-sintazo *in vitro* zavira miglustat z IC₅₀, ki je 20-37 µM. Poleg tega je bilo zaviralno delovanje na nelizosomalni glikozilceramidazi dokazana eksperimentalno *in vitro*. Zaviralno delovanje na glukozilceramid-sintazo je podlaga za zdravljenje z zmanjšanjem substrata pri Gaucherjevi bolezni.

Ključno preskušanje miglustata so opravili pri bolnikih, ki se niso mogli ali hoteli zdraviti z ERT. Razloga za nezdravljenje z ERT sta bila breme intravenskega infundiranja in težave z venskim pristopom. V to 12-mesečno neprimerjalno študijo so vključili 28 bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1, študijo je zaključilo 22 bolnikov. Po 12 mesecih je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 12,1 % in povprečno zmanjšanje volumna vranice 19,0 %. Opazili so povprečno povišanje koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dL ter povprečno povečanje koncentracije trombocitov za $8,29 \times 10^9/L$. Osemnajst bolnikov je nato nadaljevalo jemanje miglustata v neobveznem podaljšanem protokolu zdravljenja. Po 24 in 36 mesecih so pri 13 bolnikih ocenili klinično korist. Po treh letih stalnega jemanja miglustata je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 17,5 % in vranice 29,6 %. Povprečno povečanje koncentracije trombocitov je bilo $22,2 \times 10^9/L$, povprečno povišanje koncentracije hemoglobina pa 0,95 g/dL.

V drugi odprti nadzorovani študiji z miglustatom so v tri skupine zdravljenja naključno razporedili 36 bolnikov, ki so se že vsaj dve leti zdravili z ERT: nadaljevanje zdravljenja z imiglucerozo, kombinacija imigluceroze in miglustata ali prehod na miglustat. To študijo so izpeljali v šest mesečnem randomiziranem primerjalnem obdobju, ki mu je sledilo 18-mesečno podaljšanje, v katerem so vsi bolniki prejeli monoterapijo z miglustatom. Pri bolnikih, ki so prešli na miglustat, se prvih šest mesecev volumen jeter in vranice ter koncentracije hemoglobina niso spremenili. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zmanjšanja števila trombocitov in povečanja aktivnosti hitotriozidaze, kar kaže, da monoterapija z miglustatom morebiti ne zadostuje za vzdrževanje enakega nadzora nad boleznijo pri vseh bolnikih. V podaljšani zdravljenji nadaljevalo 29 bolnikov. V primerjavi z meritvami pri šestih mesecih je bil nadzor bolezni po 18 in 24 mesecih monoterapije z miglustatom nespremenjen (20 oziroma 6 bolnikov). Noben od bolnikov ni kazal hitrega poslabšanja stanja Gaucherjeve bolezni tipa 1 po prehodu na monoterapijo z miglustatom.

V dveh zgoraj omenjenih študijah so jemali skupni dnevni odmerek 300 mg miglustata, razdeljen na tri ločene odmerke. Dodatno so izvedli študijo z monoterapijo pri 18 bolnikih, ki so prejeli skupni dnevni odmerek 150 mg, rezultati pa kažejo na zmanjšano učinkovitost v primerjavi s skupnim dnevnim odmerkom 300 mg.

Odprta, neprimerjalna dvoletna študija z vključenimi 42 bolniki z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so vsaj tri leta prejeli ERT in so izpolnjevali merila za bolezen, stabilno vsaj dve leti. Bolniki so prešli na monoterapijo z miglustatom 100 mg dvakrat na dan. Jetrni volumen (primarna spremenljivka učinkovitosti) se od izhodišča do konca zdravljenja ni spremenil. Šest bolnikov je zdravljenje z miglustatom predčasno zaključilo zaradi možnega poslabšanja bolezni, kot je bilo opredeljeno v študiji. Trinajst bolnikov je zdravljenje zaključilo zaradi neželenega učinka. Med izhodiščem in koncem študije so opazili majhno povprečno zmanjšanje hemoglobina [$-0,95$ g/dl (95-odstotni IZ: $-1,38, -0,53$)] in števila trombocitov [$-44,1 \times 10^9/l$ (95-odstotni IZ: $-57,6, -30,7$)]. Enaindvajset bolnikov je zaključilo 24-mesečno zdravljenje z miglustatom. Med njimi je bilo 18 bolnikov ob izhodišču znotraj uveljavljenih terapevtskih ciljev za volumen jeter in vranice, koncentracije hemoglobina in števila trombocitov, 16 bolnikov pa je ostalo znotraj vseh teh terapevtskih ciljev v 24. mesecu.

Manifestacije Gaucherjeve bolezni tipa 1 na kosteh so bile ocenjene v treh odprtih kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom 100 mg trikrat dnevno do dve leti ($n = 72$). V združeni analizi nenadzorovanih podatkov so se vrednosti Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice povečale za več kot 0,1 enote od izhodišča pri 27 (57 %) in 28 (65 %) bolnikov pri vzdolžni smeri merjenja gostote kosti. Ni bilo primerov kostne krize, avaskularne nekroze ali zloma v času zdravljenja.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Niemann-Pickova bolezen tipa C je zelo redka, vedno progresivna in sčasoma smrtna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno zmanjšano intracelično prehajanje maščob. Nevrološke manifestacije se obravnavajo kot sekundarne na nenormalno kopičenje glikosfingolipidov v nevronalnih in glialnih celicah.

Podatki, ki podpirajo varnost in učinkovitost miglustata pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C so bili zbrani v prospektivnem odprtem kliničnem preskušanju in v retrospektivni analizi. V klinično preskušanje je bilo vključenih 29 odraslih bolnikov in mladostnikov v 12-mesečnem nadzorovanem obdobju, ki mu je sledil podaljšek zdravljenja s povprečnim skupnim trajanjem 3,9 let in do 5,6 let. V nenadzorovano podštudijo je bilo za celokupno povprečno obdobje 3,1 leta in do 4,4 let vključenih 12 pediatričnih bolnikov. Med 41 bolniki, vključenimi v preskušanje, je bilo 14 bolnikov zdravljenih z miglustatom več kot 3 leta. Študija je vključevala serijo primerov 66 bolnikov, zdravljenih z miglustatom, izven kliničnega preskušanja s povprečnim trajanjem 1,5 let. Oba niza podatkov sta vključevala pediatrične bolnike, mladostnike in odrasle bolnike, pri čemer je bil starostni razpon od 1 do 43 let. Običajni odmerek miglustata pri odraslih bolnikih je bil 200 mg trikrat dnevno, ustrezno prilagojen na površino telesa pri pediatričnih bolnikih.

Celokupni podatki kažejo, da lahko zdravljenje z miglustatom zmanjša napredovanje klinično značilnih nevroloških simptomov pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Koristi zdravljenja z miglustatom pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno preverjati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z miglustatom (glejte poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre miglustata so ovrednotili pri zdravih osebah, pri majhnem številu bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri bolnikih, okuženih z virusom HIV in pri odraslih, mladoletnikih in otrocih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C ali Gaucherjevo boleznijo tipa 3.

Kinetika miglustata je videti linearno odvisna od odmerka in neodvisna od časa. Pri zdravih osebah se miglustat hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi dosega približno dve uri po odmerku. Absolutna biološka uporabnost ni bila ugotovljena. Sočasno jemanje s hrano zniža raven absorpcije ($C_{\max}$ se je znižal za 36 % in $t_{\max}$ podaljšal za dve uri), vendar nima statistično značilnega učinka na absorpcijo miglustata (AUC se je znižala za 14 %).

Navidezni volumen porazdelitve miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na beljakovine v plazmi. Miglustat se pretežno izloča skozi ledvice, pri čemer znaša rekuperacija nespremenjene učinkovine v urinu 70–80 % odmerka. Navidezni peroralni očistek (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Povprečni razpolovni čas je 6–7 ur.

Po uporabi enega odmerka $100 \text{ mg}^{14}\text{C}$ -miglustata pri zdravih prostovoljcih je bilo 83 % radioaktivno označenega zdravila izločenega z urinom in 12 % z blatom. V urinu in blatu so bili ugotovljeni številni presnovki. V urinu je bilo največ presnovka miglustat glukuronida, ki je predstavljal 5 % odmerka. Končna razpolovna doba radioaktivnosti v plazmi je bila 150 h, kar kaže na prisotnost enega ali več presnovkov z zelo dolgo razpolovno dobo. Presnovek, ki to povzroča, ni bil ugotovljen, vendar se lahko kopiči in doseže koncentracije, ki presežejo koncentracije miglustata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetika miglustata je podobna pri odraslih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, v primerjavi z zdravimi osebami.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni pri pediatričnih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 3, starih 3 do 15 let, in pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, starih 5–16 let. Odmerjanje 200 mg trikrat dnevno pri otrocih, prilagojeno na površino telesa, je povzročilo vrednosti $C_{\max}$ in AUC_τ, ki so bile približno dvakratne od tistih, pridobljenih po odmerku 100 mg trikrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, kar je skladno z farmakokinetiko miglustata, linearno z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija miglustata v cerebrospinalni tekočini šestih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 3 predstavljala 31,4–67,2% koncentracije v plazmi.

Malo podatkov za bolnike s Fabryjevo boleznijo in okvaro ledvic je pokazalo, da se CL/F s slabšanjem ledvičnega delovanja zmanjšuje. Medtem ko je bilo število bolnikov z blago in zmerno okvaro ledvic zelo majhno, podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za približno 40 % pri blagi in 60 % pri zmerni okvari ledvic (glejte poglavje 4.2). Podatki za hudo okvaro ledvic so omejeni na dva bolnika, ki sta imela očistek kreatinina v območju 18–29 ml/min, zato podatkov ne moremo ekstrapolirati pod to območje. Ti podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za vsaj 70 % pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

V območju razpoložljivih podatkov ni opaziti pomembnih razmerij ali usmeritev med farmakokinetičnimi parametri miglustata in demografskimi spremenljivkami (starost, indeks telesne mase, spol ali rasa).

Na voljo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov za bolnike z okvaro jeter, otroke ali mladostnike z

Gaucherjevo boleznijo tipa 1 ali starostnike (> 70 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavni učinki, skupni vsem vrstam, so bili hujšanje in driska ter pri večjih odmerkih poškodbe sluznice prebavil (erozije in ulceracije). Poleg tega so tu še učinki, zabeleženi pri živalih pri odmerkih, ki povzročijo ravni izpostavljenosti, ki so podobne ali malo višje kot klinične ravni izpostavljenosti: spremembe v limfoidnih organih pri vseh testiranih vrstah, spremembe vrednosti transaminaz, vakuolizacija ščitnice in trebušne slinavke, katarakte, nefropatija ter spremembe miokarda pri podganah. Te ugotovitve veljajo za sekundarne zaradi oslabelosti.

Dajanje miglustata samcem in samicam podgan Sprague-Dawley po sondi 2 leti v odmerkih 30, 60 in 180 mg/kg/dan je povzročilo povišano incidenco hiperplazije testikularnih intersticijskih (Leydigovih) celic in adenomov pri samcih pri vseh odmerkih. Sistemska izpostavljenost pri najmanjšem odmerku je bila pod izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri ljudeh (na podlagi $AUC_{0-\infty}$) ob priporočenem odmerjanju, ali primerljiva z njo. Ravni brez opaženega učinka (NOEL - "No Observed Effect Level") niso ugotovili, učinek ni bil odvisen od odmerka. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev kateregakoli organa pri samcih ali samicah podgan ni bilo. Študije mehanizmov so pokazale mehanizem, specifičen za podgano, ki za človeka običajno ni pomemben.

Dajanje miglustata samcem in samicam miši CD1 po sondi dve leti v odmerkih 210, 420 in 840/500 mg/kg/dan (zmanjšanje odmerka na pol leta) je povzročilo povišano incidenco vnetnih in hiperplastičnih lezij v debelem črevesu pri obeh spolih. Odmerki, ki temeljijo na mg/kg/dan in korekciji zaradi razlik pri izločanju blata, ustrezajo 8, 16 in 33/19-kratnem največjemu priporočenem odmerku pri človeku (200 mg trikrat dnevno). Karcinomi debelega črevesa so se pojavili občasno pri vseh odmerkih, s statistično pomembnim povečanjem pri največjem odmerku. Pomembnost teh ugotovitev za človeka ni mogoče izključiti. Drugih z učinkovino povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli organa ni bilo.

Miglustat ni pokazal nobenega potenciala za mutagene ali klastogene učinke v standardnem nizu testov genotoksičnosti.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah so pokazale degeneracijo semenskega epitelija in atrofijo. Druge študije so odkrile spremembe v parametrih spermijev (koncentracija sperme, gibljivost in morfologija), skladne z opažanim zmanjšanjem plodnosti. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, prilagojenih na telesno površino, podobno kot pri bolnikih, vendar so bili reverzibilni. Miglustat je vplival na preživetje zarodkov/plodov pri podganah in kuncih. Poročali so o podaljšani kotitvi, povečale so se izgube po implantaciji in povečala se je incidenca žilnih nepravilnosti pri kuncih. Ti učinki so lahko delno povezani s toksičnostjo pri materi.

V enoletni študiji so opazili spremembe pri dojenju pri podganih samicah. Mehanizem tega učinka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

natrijev karboksimetilškrob (tipa A),
povidon (K-29/32),
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina,
titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo
šelak,
črn železov oksid (E172),
propilenglikol,
koncentrirana raztopina amoniaka

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC in poliklorotrifluoroetilenski (PCTFE) perforirani enoodmerni pretisni omot, zavarjen z aluminijevo folijo, ki vsebuje 21 kapsul.

Velikost pakiranja: 84 x 1 trda kapsula.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1176/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22 marec 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 11. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>
<{DD/MM/LLLL}>
<{DD. mesec LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSURs)**

Zahteve glede predložitve PSURs za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu ozdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Yargesa 100 mg trde kapsule

miglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

84 x1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1176/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Yargesa 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Yargesa 100 mg trde kapsule

miglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Piramal Critical Care B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yargesa 100 mg trde kapsule miglustat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yargesa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Yargesa
3. Kako jemati zdravilo Yargesa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yargesa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yargesa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yargesa vsebuje učinkovino miglustat, ki spada v skupino zdravil, ki vplivajo na presnovo. Uporablja se za zdravljenje dveh bolezni:

• Zdravilo Yargesa se uporablja za zdravljenje blage do zmerne Gaucherjeve bolezni tipa 1 pri odraslih.

Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 se snov, imenovana glukozilceramid, ne odstranjuje iz telesa. Namesto tega se kopiči v določenih celicah imunskega sistema. To lahko povzroči povečanje jeter in vranice, spremembe v krvi in kostno bolezen.

Običajno zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 je encimsko nadomestno zdravljenje. Zdravilo Yargesa se jemlje le, kadar bolnik za encimsko nadomestno zdravljenje ni primeren.

• Zdravilo Yargesa se uporablja tudi za zdravljenje progresivnih nevroloških simptomov pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C pri odraslih in otrocih.

Če imate Niemann-Pickovo bolezen tipa C, se v celicah vaših možganov kopičijo maščobe kot so glikosfingolipidi. To lahko povzroči motnje nevroloških funkcij kot so počasno gibanje očesa, ravnotežje, požiranje, spomin in epileptične napade.

Zdravilo Yargesa deluje tako, da zavira delovanje encima, ki se imenuje 'glukozilceramid sintaza', ki je odgovoren za prvi korak sinteze večine glikosfingolipidov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Yargesa

Ne jemljite zdravila Yargesa:

- če ste alergični na miglustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Yargesa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ledvično bolezen,
- če imate jetrno bolezen.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Yargesa bo zdravnik opravil naslednje preiskave:

- pregled živcev na vaših rokah in nogah,
- meritev ravni vitamina B₁₂,
- spremljanje rasti, če ste otrok ali mladostnik z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C,
- spremljanje števila trombocitov v krvi.

Razlog za te preiskave je, da so se pri nekaterih bolnikih med jemanjem zdravila pojavili omrtvičenost ali mravljinčenje v rokah in stopalih ali zmanjšanje telesne mase. Te preiskave bodo zdravniku v pomoč pri presoji, ali so ti učinki posledica vaše bolezni ali drugega obstoječega stanja ali posledica neželenih učinkov zdravila Yargesa (za dodatne informacije glejte poglavje 4).

Če boste imeli drisko, vam bo morda zdravnik svetoval, da spremenite prehrano tako, da zmanjšate vnos laktoze in ogljikovih hidratov, kot je saharoza (namizni sladkor), ali ne jemljete zdravila Yargesa skupaj s hrano ali začasno zmanjšate odmerke. V nekaterih primerih bo zdravnik lahko predpisal zdravilo proti driski, na primer loperamid. Če driska po teh ukrepih ne bo izzvenela ali če imate še druge prebavne težave, se o tem posvetujte z zdravnikom. V takem primeru se bo zdravnik morda odločil za dodatne preiskave.

Bolniki moškega spola morajo med jemanjem zdravila Yargesa in tri mesece po prenehanju jemanja uporabljati zanesljivo metodo preprečitve zanositve.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom (mlajšim od 18 let) z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, saj njegov učinek na to bolezen ni znan.

Druga zdravila in zdravilo Yargesa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo imiglucerozo, ki se včasih jemljejo skupaj z zdravilom Yargesa. Ta zdravila lahko znižajo količino zdravila Yargesa v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali nameravate zanositi, zdravila Yargesa ne smete jemati. Več informacij lahko dobite pri zdravniku. Med jemanjem zdravila Yargesa morate uporabljati učinkovito metodo preprečitve zanositve. Med jemanjem zdravila Yargesa ne smete dojeti.

Moški bolniki morajo med jemanjem zdravila in tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zanesljive metode kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Yargesa ste lahko omotični. Če ste omotični, ne vozite in ne upravljajte nobenega orodja ali strojev.

Yargesa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Yargesa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z

zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

- **Za Gaucherjevo bolezen tipa 1:** Za odrasle je običajni odmerek ena kapsula (100 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldne, zvečer). To pomeni največ tri kapsule (300 mg) dnevno.
- **Za Niemann-Pickovo bolezen tipa C:** Za odrasle in mladostnike (stare več kot 12 let) je običajni odmerek dve kapsuli (200 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldan in zvečer). To pomeni največ šest kapsul zdravila dnevno (600 mg).

Za otroke, **stare manj kot 12 let**, bo zdravnik za Niemann-Pickovo bolezen tipa C odmerek sam prilagodil.

Če imate težave z ledvicami, lahko dobite manjši začetni odmerek. Vaš zdravnik lahko zmanjša odmerek, npr. na eno kapsulo (100 mg) enkrat ali dvakrat dnevno, če imate med jemanjem zdravila Yargesa drisko (glejte poglavje 4). Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo zdravljenje trajalo.

Odstranitev kapsule:

1. Ločite po perforaciji.
2. Pri puščici odluščite papir.
3. Kapsulo potisnite skozi folijo.

Zdravilo Yargesa lahko jemljete s hrano ali brez nje. Kapsulo morate pogoltniti celo in splakniti s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Yargesa, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot vam je bilo predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom. V kliničnih preskušanjih so miglustat prejemali v odmerkih do 3000 mg. To je povzročilo zmanjšanje števila belih krvničk in druge neželene učinke, podobne, opisanim v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Yargesa

Naslednjokapsulo vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Yargesa

Ne prenehajte uporabljati zdravila, ne da se o tem pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih so se pojavili mravljinčenje ali omrtvičenost rok ali nog (to so opazili pogosto). To so lahko znaki periferne nevropatije zaradi neželenih učinkov zdravila Yargesa, lahko pa so vzrok zanje druge obstoječe bolezni. Zdravnik bo to ocenil z nekaj preiskavami pred in med zdravljenjem z zdravilom Yargesa (glejte poglavje 2).

Če opazite katerega koli od teh učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če se pri vasd pojavi blag tremor, običajno **tresenje rok,** se čim prej **posvetujte z zdravnikom.** Tremor pogosto izzveni brez prekinitve zdravljenja z zdravilom Yargesa. Lahko se zgodi, da bo moral zdravnik za odpravo tremorja, r, zmanjšati vaš odmerek zdravila Yargesa ali prekiniti zdravljenje z njim.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Najbolj pogosti neželeni učinki so driska, flatulenca (vetrovi), bolečine v trebuhu, izguba telesne mase in zmanjšan apetit.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Yargesa **izgubite nekaj telesne mase**, to ni razlog za zaskrbljenost. Z nadaljevanjem zdravljenja bolniki običajno prenehajo izgubljati telesno maso.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

Pogosti neželeni učinki zdravljenja vključujejo glavobol, omotičnost, parestezijo (mravljinčenje ali omrtvičenost), nenormalno koordinacijo, hipoestezijo (zmanjšana zmožnost čutenja na dotik), dispepsijo (zgago), navzejo (slabost), zaprtje in bruhanje, oteklost trebuha ali nelagodje v trebuhu in trombocitopenijo (zmanjšanje števila trombocitov). Nevrološki simptomi in trombocitopenija so lahko posledica bolezni, zaradi katere se zdravite.

Drugi možni neželeni učinki so mišični krči ali slabost, utrujenost, mrzlica in splošno slabo počutje, depresija, težave s spanjem, pozabljivost in zmanjšan libido.

Pri večini bolnikov se pojavi eden ali več teh neželenih učinkov, običajno na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem. Večina neželenih učinkov je blagih in kmalu izzvenijo. Kadar neželeni učinki povzročajo skrb ali neprijetnosti, se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda zmanjšal odmere zdravila Yargesa ali za nadzor nad neželenimi učinki priporočil druga zdravila.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yargesa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli za oznako »Uporabno do«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yargesa

- Učinkovina je miglustat. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata;
- Druge sestavine zdravila so:
vsebina kapsule -natrijev karboksimetilškrob (tipa A), povidon (K-29/32),magnezijevstearat, ovoj kapsule - želatina, prečiščena voda, titanov dioksid (E171), tiskarsko črnilo šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol in koncentrirana raztopina amoniaka.

Izgled zdravila Yargesa in vsebina pakiranja

Zdravilo Yargesa je bela trda kapsula, sestavljena iz neprozorne bele kapice in telesa kapsule, na katerem je s črno barvo natisnjeno "708". Velikost kapsule je 4 (14,3 mm x 5,3 mm). Kapsule so

pakirane v PVC in poliklorotrifluoroetilenske (PCTFE) perforirane enoodmerne pretisne omote, zavarjene z aluminijasto folijo.

Velikost pakiranja: 84 x 1 trdih kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.