ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yargesa 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg miglustatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka twarda składająca się z nieprzezroczystego białego wieczka i korpusu z czarnym nadrukiem „708” na korpusie.

Wielkość kapsułki: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Yargesa jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Yargesa może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Yargesa jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemanna-Picka typu C (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera lub chorobą Niemanna-Picka typu C.

Dawkowanie

Dawka w chorobie Gauchera typu I

Dorośli

Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera Typu I wynosi 100 mg trzy razy na dobę.

U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki do 100 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono skuteczności miglustatu w populacji dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu I w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

Dawka w chorobie Niemanna-Picka typu C

Dorośli

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Niemanna-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież
Zalecana dawka w leczeniu młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) z chorobą Niemanna-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej:

Powierzchnia ciała (m^2)	Zalecana dawka
> 1.25	200 mg trzy razy na dobę
> 0.88 - 1.25	200 mg dwa razy na dobę
> 0.73 - 0.88	100 mg trzy razy na dobę
> 0.47 - 0.73	100 mg dwa razy na dobę
≤ 0.47	100 mg raz na dobę

U niektórych pacjentów, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki z powodu biegunki.

Skuteczność leczenia miglustatem należy regularnie oceniać u każdego pacjenta (patrz punkt 4.4). Doświadczenie związane ze stosowaniem miglustatu u pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma doświadczenia w stosowaniu miglustatu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenie czynności nerek

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na miglustat u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 50–70 mL/min/1,73 m^2, leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 200 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 30–50 mL/min/1,73 m^2 pc., leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg raz na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz dawki 100 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u

pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m^2 pc.), (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono oceny miglustatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Yargesa można przyjmować z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drżenie

U około 37% pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 58% pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C, uczestniczących w badaniach klinicznych zanotowano drżenie w trakcie leczenia. Tego rodzaju drżenie w przypadku choroby Gauchera typu I opisano jako nadmierne drżenie fizjologiczne rąk. Drżenie zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszym miesiącu leczenia i w wielu przypadkach ustępuje po 1. do 3 miesiącach leczenia. Zmniejszenie dawki zwykle w ciągu kilku dni może złagodzić drżenie, lecz czasami konieczne może być przerwanie leczenia.

Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego

Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, głównie biegunkę, obserwowano u ponad 80% pacjentów na początku leczenia lub okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Etiologia biegunki jest najprawdopodobniej związana z jelitowym hamowaniem aktywności jelitowych disacharydaz, takich jak sacharaza-izomaltaza w obrębie przewodu pokarmowego prowadząc do zmniejszenia wchłaniania disacharydaz z pokarmu. Z obserwacji klinicznych wynika, że wywołane przez miglustat działania dotyczące układu pokarmowego ustępowały po indywidualnej zmianie diety (np. zmniejszeniu spożycia sacharozy, laktozy i innych węglowodanów), zażywaniu miglustatu pomiędzy posiłkami i (lub) po podaniu leków przeciwbiegunkowych, np. loperamidu. U niektórych pacjentów konieczne może być przejściowe zmniejszenie dawki. U pacjentów z przewlekłą biegunką lub innego rodzaju uporczywymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, u których opisane postępowanie nie przyniosło poprawy, należy przeprowadzić diagnostykę zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Nie prowadzono badań dotyczących miglustatu u pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano ciężkie choroby przewodu pokarmowego, w tym chorobę zapalną jelita grubego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C, leczonych produktem leczniczym Yargesa, zgłaszano przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe są częstymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Yargesa. Dlatego u pacjentów z przewlekłą biegunką i (lub) bólem brzucha, którzy nie reagują na leczenie lub w przypadku pogorszenia stanu klinicznego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wpływ na spermatogenezę

Podczas stosowania produktu leczniczego Yargesa prezez mezczyzn oraz przez 3- miesiace po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjine. Nalezy przerwac stosowanie produktu leczniczego Yargesa I stosować skuteczne metody antykoncepcyjne przez następne 3 miesiące przed podjęciem próby zapłodnienia (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Badania na szczurach wykazały, że miglustat wywiera szkodliwy wpływ na spermatogenezę i właściwości spermy oraz zmniejsza płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Specjalne grupy pacjentów

Z powodu ograniczonego doświadczenia, miglustat należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Istnieje ścisła zależność między czynnością nerek i klirensem miglustatu, a ekspozycja na miglustat znacznie zwiększa się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Niewystarczające obecnie doświadczenie kliniczne nie pozwala na określenie zalecanego dawkowania dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Yargesa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 pc.).

Choroba Gauchera typu I

Mimo że nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównań z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w terapii nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą Gauchera typu I, nie ma dowodu na przewagę tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania miglustatu nad enzymatyczną terapią zastępczą. Enzymatyczna terapia zastępcza to standardowy sposób opieki nad pacjentami, którzy wymagają leczenia w chorobie Gauchera typu I (patrz punkt 5.1). Nie przeprowadzono konkretnych badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania miglustatu u pacjentów z ciężką postacią choroby Gauchera.

Zaleca się regularne monitorowanie stężenia witaminy B_{12} w związku z często występującym niedoborem witaminy B_{12} u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej u pacjentów leczonych miglustatem z równocześnie występującymi stanami, takimi jak niedobór witaminy B_{12} i monoklonalna gammopatia lub bez takich stanów. Neuropatia obwodowa wydaje się występować częściej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I w porównaniu do ogólnej populacji. U wszystkich pacjentów należy wykonać ocenę neurologiczną przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

U pacjentów z chorobą Gauchera typu I zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi. U pacjentów z chorobą Gauchera typu I, u których zmieniono leczenie ETZ na miglustat zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z krwawieniem.

Choroba Niemanna-Picka typu C

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych, miglustatem u pacjentów z chorobą Niemanna- Picka typu C, powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy, a kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia miglustatem.

U niektórych pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C leczonych miglustatem zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi, niezwiązane z występowaniem krwawień. Liczba płytek krwi u 40-50% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym była mniejsza na początku badania niż dolna granica normy. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi.

Spowolniony wzrost dzieci i młodzieży

U niektórych dzieci z chorobą Niemanna-Picka typu C we wczesnej fazie leczenia miglustatem zaobserwowano mniejsze tempo wzrostu, które może towarzyszyć lub następować po zmniejszonym przyroście masy ciała. Należy monitorować wzrost dzieci i młodzieży leczonych miglustatem.

W przypadku kontynuowania leczenia należy ponownie poddać indywidualnej ocenie stosunek korzyści do ryzyka.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie miglustatu i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu I może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych zaobserwowano zmniejszenie wartości C_{max} o około 22% i wartości AUC o ok. 14%). To badanie wskazało również, że miglustat nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imiglucerazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania miglustatu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na matkę oraz zarodek i płód, w tym zmniejszoną przeżywalność zarodka I płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Miglustat przenika przez barierę łożyskową i nie należy go stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat przenika do mleka kobiet. Produktu Yargesa nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Badania na szczurach wykazal niekorzystne działania miglustatu na parametry nasienia (ruchliwość i morfologię) prowadzące do zmniejszenia płodności (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować środki antykoncepcyjne. Podczas stosowania produktu leczniczego Yargesa przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. (patrz punkty 4.4 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Yargesa wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Często obserwowanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy i pacjenci, u których występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych miglustatu były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drżenie (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia miglustatem w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4).

W 11 badaniach klinicznych w różnych wskazaniach 247 pacjentów było leczonych produktem Yargesa w dawkach 50–200 mg trzy razy na dobę, średnio przez okres 2,1 roku. Spośród tych pacjentów 132 miało chorobę Gauchera typu I, natomiast 40 chorobę Niemanna-Picka typu C. Działania niepożądane na ogół były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i występowały z podobną częstością w poszczególnych wskazaniach i badanych dawkach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u >1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często: ≥1/10, często: ≥1/100, <1/10, niezbyt często: ≥/1 000 do <1/100, rzadko: ≥1/10 000 do <1/1 000, bardzo rzadko: <1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	
Często	depresja, bezsenność, osłabienie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	drżenie
Często	neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha

Często	nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Często	nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

Opis wybranych działań niepożądanych

U 55% pacjentów stosujących miglustat zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane pomiędzy 6. i 12. miesiącem.

Miglustat badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zidentyfikowano ostrych objawów przedawkowania. W czasie badań klinicznych miglustat podawano w dawkach do 3000 mg/dobę przez okres do sześciu miesięcy pacjentom zakażonym wirusem HIV. Zaobserwowane działania niepożądane to: granulocytopenia, zawroty głowy oraz parestezje. Leukopenię i neutropenię zaobserwowano także w podobnej grupie pacjentów, którym podawano dawkę 800 mg na dobę lub większą.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się ogólną opiekę medyczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm. Kod ATC: A16AX06

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Choroba Gauchera typu I

Choroba Gauchera jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym przez niemożność rozkładu glukozyloceramidu, co powoduje jego odkładanie się w lizosomach i wielonarządowe zmiany chorobowe. Miglustat jest inhibitorem syntazy glukozyloceramidu, enzymu odpowiedzialnego za pierwszy etap syntezy większości glikolipidów. *In vitro* syntaza glukozyloceramidu jest hamowana przez miglustat z IC_{50} wynoszącym 20-37 μM. Dodatkowo zostało wykazane eksperymentalnie *in vitro* działanie hamujące nielizosomalną glikozyloceramidazę. Działanie hamujące syntazę glukozyloceramidu jest podstawą terapii polegającej na redukcji substratów w chorobie Gauchera.

Kluczowe badanie kliniczne miglustatu przeprowadzono u pacjentów, którzy nie byli w stanie lub poddawali się niechętnie enzymatycznej terapii zastępczej. Powodem niepoddania się enzymatycznej terapii zastępczej było obciążenie wlewami dożylnymi oraz trudności z dostępem do żył. W tych 12-miesięcznych nieporównawczych badaniach wzięło udział dwudziestu ośmiu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą Gauchera typu I; badania ukończyło 22 pacjentów. W 12. miesiącu zaobserwowano średnie zmniejszenie objętości wątroby o 12,1% oraz średnie zmniejszenie objętości śledziony o 19,0%. Zaobserwowano średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,26 g/dL i średnie zwiększenie liczby płytek krwi o 8,29 × 10^9/L. Następnie osiemnastu pacjentów nadal przyjmowało miglustat zgodnie z protokołem przewidzianym dla opcjonalnego rozszerzenia badania. Ocenę korzyści klinicznych sporządzono w 24. i 36. miesiącu u 13 pacjentów. Po 3 latach nieprzerwanego leczenia miglustatem, średnie zmniejszenie objętości wątroby i śledziony wynosiło odpowiednio 17,5% oraz 29,6%. Zaobserwowano średnie zwiększenie liczby płytek krwi o 22,2 × 10^9/L oraz średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,95 g/dL.

W drugim otwartym badaniu miglustatu z grupą kontrolną 36 pacjentów, których poddawano trwającemu minimum 2 lata leczeniu za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, przydzielono losowo do trzech grup leczenia: kontynuacja za pomocą imiglucerazy, imigluceraza w skojarzeniu z miglustatem lub zmiana na miglustat. To badanie przeprowadzano w randomizowanym 6- miesięcznym okresie porównawczym, po którym nastąpiło 18-miesięczne rozszerzenie badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali miglustat w monoterapii. W trakcie pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy przeszli na miglustat, objętość wątroby i śledziony oraz stężenia hemoglobiny pozostały bez zmian. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie aktywności chitotriozydazy, co wskazuje, że monoterapia miglustatem może nie zapewniać utrzymania takiej samej kontroli aktywności choroby u wszystkich pacjentów. W badaniu rozszerzonym udział kontynuowało 29 pacjentów. W porównaniu z danymi zgromadzonymi po 6 miesiącach kontrola choroby pozostała bez zmian po 18 i 24 miesiącach monoterapii miglustatem (odpowiednio 20 i 6 pacjentów). U żadnego pacjenta nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się choroby Gauchera typu I po zmianie na monoterapię miglustatem.

W dwóch wymienionych wyżej badaniach zastosowano całkowitą dawkę dobową 300 mg miglustatu, podawaną w trzech dawkach podzielonych. U 18 pacjentów zastosowano dodatkową monoterapię z całkowitą dawką dobową 150 mg, której wyniki wskazują na zmniejszoną skuteczność w porównaniu do całkowitej dawki dobowej 300 mg.

Do otwartego, nieporównawczego, trwającego 2 lata badania włączono 42 pacjentów z chorobą Gauchera

typu I, którzy przez minimum 3 lata byli leczeni ETZ i spełniali kryteria stabilnej choroby przez co najmniej 2 lata. U pacjentów zmieniono leczenie na monoterapię miglustatem w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Objętość wątroby (podstawowa zmienna skuteczności) pozostawała niezmieniona od pomiaru początkowego do zakończenia leczenia. U sześciu pacjentów przerwano leczenie miglustatem przed terminem w związku z potencjalnym nasileniem choroby, jak określono w badaniu. Trzynastu pacjentów przerwało leczenie w związku z wystąpieniem działania niepożądanego. Niewielkie zmniejszenie średniej wartości hemoglobiny [–0,95 g/dl (95% CI: –1,38, – 0,53)] i liczby płytek [-44,1 × 10^9/l (95% CI: –57,6, –30,7)] obserwowano pomiędzy pomiarem początkowym, a zakończeniem badania. Dwudziestu jeden pacjentów ukończyło 24 miesiące leczenia miglustatem. 18 z nich w pomiarze początkowym mieściło się w ustalonych celach terapeutycznych objętości wątroby i śledziony, stężenia hemoglobiny i liczby płytek, a 16 pacjentów pozostawało w zakresie tych celów terapeutycznych po 24 miesiącach.

Objawy kostne choroby Gauchera typu I oceniono w 3 otwartych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych miglustatem w dawce 100 mg 3 razy na dobę przez okres do 2 lat (n = 72). W zbiorczej analizie niekontrolowanych danych, wyniki Z-score gęstości mineralnej kości dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej zwiększyły się o ponad 0,1 jednostki w porównaniu z wartością wyjściową u 27(57%) i 28 (65%) pacjentów, u których prowadzono przez dłuższy czas pomiary gęstości mineralnej kości. W okresie leczenia nie wystąpiły kryzy kostne, martwica wywołana brakiem unaczynienia lub złamania.

Choroba Niemanna-Picka typu C

Choroba Niemanna-Picka typu C jest bardzo rzadką, w każdym przypadku postępującą i ostatecznie prowadzącą do śmieci chorobą neurodegeneracyjną spowodowaną zaburzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne w stosunku do nieprawidłowego gromadzenia glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych.

Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność miglustatu w leczeniu choroby Niemanna-Picka typu C pochodzą z prospektywnego, otwartego badania klinicznego oraz badania retrospektywnego. Badanie kliniczne obejmowało 29 pacjentów dorosłych i małoletnich w ciągu kontrolowanego okresu 12 miesięcy, a następnie leczenia przedłużonego o średniej długości całkowitej wynoszącej od 3,9 roku i do 5,6 roku. Ponadto do niekontrolowanego badania trwającego średnio od 3,1 roku i do 4,4 roku włączono podgrupę 12 dzieci. Spośród 41 pacjentów zakwalifikowanych do badania 14 pacjentów leczono miglustatem przez okres dłuższy niż 3 lata.

Badanie objęło 66 pacjentów leczonych miglustatem poza badaniem klinicznym przez średni okres 1,5 roku. Oba zestawy danych dotyczyły dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych w przedziale wiekowym od 1 roku do 43 lat. Zwykle stosowana dawka miglustatu u pacjentów dorosłych wynosiła 200 mg trzy razy na dobę i była przeliczana na powierzchnię ciała w przypadku dzieci.

Zgromadzone dane wykazały, że leczenie miglustatem może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C.

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C z użyciem miglustatu należy regularnie poddawać ocenie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna zostać ponownie zatwierdzona po co najmniej 1 roku leczenia miglustatem (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne miglustatu poddano ocenie u zdrowych pacjentów, w małej grupie pacjentów z chorobą Gauchera typu I, chorobą Fabry'ego, pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z chorobą Niemanna-Picka typu C lub chorobą Gauchera typu III.

Kinetyka miglustatu wydaje się być zależna liniowo od dawki i niezależna od czasu. Miglustat jest szybko wchłaniany u zdrowych pacjentów. Maksymalne stężenie w osoczu występuje około 2 godziny po zażyciu dawki. Nie określano bezwzględnej dostępności biologicznej. Jednoczesne podawanie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania (Cmax zmniejszyło się o 36%, a tmax opóźnił się o 2 godziny), lecz nie ma statystycznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania miglustatu (wartość AUC zmniejszyła się o 14%).

Pozorna objętość dystrybucji miglustatu wynosi 83 L. Miglustat nie wiąże się z białkami osocza. Miglustat jest wydalany głównie przez nerki, przy czym odzysk niezmienionej substancji czynnej w moczu stanowi 70-80% dawki. Pozorny klirens doustny (CL/F) wynosi 230 ± 39 ml/min. Średni okres półtrwania wynosi 6 7 godzin.

Po podaniu jednej dawki 100 mg ^{14}C-miglustatu zdrowym ochotnikom 83% radioaktywności zostało wydalone z moczem i 12% z kałem. W moczu i kale zidentyfikowano kilka metabolitów. Najwięcej w moczu było glukuronidu miglustatu - 5% dawki. Końcowy okres połowicznego rozpadu w osoczu wynosił 150 godzin, co sugeruje obecność jednego lub więcej metabolitów o bardzo długim okresie półtrwania. Nie zidentyfikowano tego metabolitu, lecz stwierdzono, że może być gromadzony i osiągać stężenia przekraczające stężenie miglustatu w stanie stacjonarnym.

Dane farmakokinetyczne miglustatu są podobne u pacjentów z chorobą Gauchera typu I i pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zostały uzyskane od dzieci w wieku 3-15 lat z chorobą Gauchera typu III oraz od pacjentów w wieku 5-16 lat z chorobą Niemanna-Picka typu C. Dawka 200 mg trzy razy na dobę u dzieci, po przeliczeniu na powierzchnię ciała, powodowała wartości Cmax i AUCτ około dwa razy większe niż w przypadku dawki 100 mg trzy razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, co jest zgodne z liniową farmakokinetyką dawki miglustatu. W stanie stacjonarnym stężenie miglustatu w płynie mózgowo-rdzeniowym sześciorga pacjentów z chorobą Gauchera typu III wynosiło 31,4–67,2% stężenia w osoczu.

Ograniczone dane u pacjentów z chorobą Fabry'ego i zaburzeniem czynności nerek wykazały, że CL/F zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. Chociaż liczba badanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek była bardzo mała, dane sugerują przybliżone zmniejszenie CL/F odpowiednio o 40% i 60%, w przypadku łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (patrz: punkt 4.2). Dane dotyczące ciężkiego zaburzenia czynności nerek są ograniczone do dwóch pacjentów z klirensem kreatyniny w zakresie 18–29 mL/min i nie można zastosować ekstrapolacji poniżej tego zakresu. Dane te sugerują zmniejszenie CL/F o co najmniej 70% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Poza zakresem dostępnych danych, nie zanotowano znaczących zależności ani tendencji między parametrami farmakokinetycznymi miglustatu, a zmiennymi demograficznymi (wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, płcią czy rasą).

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, u

dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu I oraz u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównymi działaniami niepożądanymi wspólnymi dla wszystkich gatunków były: zmniejszenie masy ciała i biegunka, a w większych dawkach, uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit (nadżerki i owrzodzenie). Dalszymi działaniami obserwowanymi u zwierząt, po dawkach powodujących narażenie podobne lub umiarkowanie większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych, były: zmiany w narządach limfatycznych u wszystkich badanych gatunków, zmiany aktywności aminotransferaz, wakuolizacja tarczycy i trzustki, zaćma, nefropatia i zmiany w mięśniu sercowym u szczurów. Te zmiany potraktowano jako wtórne w stosunku do osłabienia.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley przez okres 2 lat w dawkach 30, 60 i 180 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie częstości występowania hiperplazji komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga) oraz gruczolaków u samców szczura. Ten efekt obserwowano we wszystkich grupach dawkowania.

Na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ ustalono, że ekspozycja układowa po podaniu najmniejszej dawki była mniejsza lub porównywalna do ekspozycji u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Nie ustalono dawki, po której nie występuje działanie szkodliwe (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL). Działanie to nie było zależne od dawki. Nie stwierdzono związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów u samców i samic szczurów. Badania mechanistyczne wykazały mechanizm swoisty u szczurów uważany za mało istotny dla ludzi.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic myszy szczepu CD1 przez okres 2 lat w dawkach 210, 420 i 840/500 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie dawki po upływie pół roku) stwierdzono zwiększenie częstości występowania zmian zapalnych i hiperplastycznych w obrębie jelita grubego u obu płci. Uwzględniając wartości w mg/kg/dobę skorygowane względem różnic wydalania z kałem ustalono, że dawki były 8, 16 i 33/19 razy większe od największej zalecanej dawki u ludzi (200 mg trzy razy na dobę). Nowotwory jelita grubego sporadycznie występowały we wszystkich grupach dawkowania; statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania stwierdzono w grupie otrzymującej dużą dawkę. Nie można wykluczyć znaczenia tego mechanizmu u ludzi. Nie stwierdzono związanego z lekiem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów.

Miglustat nie wykazywał potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego) w standardowym zestawie testów badających genotoksyczność.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazały zwyrodnienie i zanik kanalików nasiennych. Inne badania wykazały zmiany we właściwościach spermy (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) zgodne z obserwowanym zmniejszeniem płodności. Te działania występowały po dawkach dostosowanych do powierzchni ciała, podobnych do tych u pacjentów, lecz wykazywały odwracalność. Miglustat zmniejszał przeżywalność zarodka/płodu u szczurów i królików. Obserwowano przedłużający się poród, zwiększyły się straty po implantacji oraz częściej występowały nieprawidłowości naczyniowe
u królików. Te działania można częściowo powiązać z toksycznością leku u samic.

W czasie rocznego badania zaobserwowano zmiany w laktacji u samic szczura. Mechanizm tego działania jest nieznany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Skrobi glikolan sodowy (Typ A)
Powidon (K-29/32)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku
Szelakowa
Żelaza tlenek czarny Glikol
propylenowy (E172) Woda
amoniakalna stężona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister jednodawkowy PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE), zamknięty folią aluminiową. Każdy blister zawiera 21 kapsułek.

Wielkość opakowania: 84 x 1 kapsułka, twarda.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań <dotyczących usuwania

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1176/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2022 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>
<{DD/MM/RRRR}>
<{DD miesiąc RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A.WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art.107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiejstronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yargesa 100 mg kapsułki twarde

miglustat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg miglustatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

84 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1176/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAJLE'A

Yargesa 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE MOŻLIWE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yargesa 100 mg kapsułki twarde

miglustat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Piramal Critical Care B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Yargesa 100 mg kapsułki twarde
miglustat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Yargesa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yargesa
3. Jak stosować lek Yargesa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Yargesa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Yargesa i w jakim celu się go stosuje

Lek Yargesa zawiera substancję czynną zwaną miglustatem, który należy do grupy leków wpływających na procesy metaboliczne. Stosuje się go w leczeniu dwóch chorób:

- **Lek Yargesa jest stosowany w leczeniu choroby Gauchera typu I o przebiegu łagodnym i umiarkowanym u dorosłych.**

U osób z chorobą Gauchera typu I, substancja zwana glukozyloceramidem nie jest usuwana z organizmu, ale zaczyna się odkładać w pewnych komórkach układu immunologicznego. Prowadzi to do powiększenia wątroby i śledziony, zmian we krwi oraz choroby kości.

Zwykle stosowanym leczeniem w chorobie Gauchera typu I jest enzymatyczna terapia zastępcza. Lek Yargesa stosuje się jedynie u pacjentów, u których leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie jest możliwe.

- **Lek Yargesa jest również stosowany w leczeniu postępujących objawów neurologicznych w chorobie Niemanna-Picka typu C u dorosłych i u dzieci.**

U osób z chorobą Niemanna-Picka typu C tłuszcze, takie jak glikosfingolipidy, odkładają się w komórkach mózgu. Może to spowodować zaburzenia funkcji neurologicznych, takich jak powolny ruch gałki ocznej, równowaga, połykanie, pamięć oraz prowadzić do napadów drgawkowych.

Działanie leku Yargesa polega na blokowaniu enzymu zwanego „syntazą glukozyloceramidu”, który jest odpowiedzialny za pierwszą fazę syntezy większości glikosfingolipidów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yargesa

Kiedy nie stosować leku Yargesa

- jeśli pacjent ma uczulenie na miglustat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Yargesa należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

Lekarz wykona następujące badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Yargesa:

- badanie nerwów rąk i nóg,
- oznaczenie stężenia witaminy B12,
- kontrolowanie wzrostu u dzieci i młodzieży z chorobą Niemanna-Picka typu C,
- kontrolowanie liczby płytek krwi.

Powodem, dla którego przeprowadza się te badania, są występujące u niektórych pacjentów mrowienie lub drętwienie rąk i stóp lub zmniejszenie masy ciała w czasie zażywania leku. Badania pomogą lekarzowi podjąć decyzję, czy te objawy są spowodowane chorobą lub innymi istniejącymi schorzeniami, czy też są działaniami niepożądanymi leku Yargesa (patrz szczegóły w punkcie 4).

Jeżeli u pacjenta wystąpi biegunka, lekarz może zalecić zmianę diety (w celu zmniejszenia spożycia laktozy i innych węglowodanów, takich jak sacharoza (cukier trzcinowy)), przyjmowanie leku Yargesa między posiłkami lub tymczasowe zmniejszenie dawki. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać lek przeciwbiegunkowy, np. loperamid. U pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C leczonych lekiem Yargesa zgłaszano przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna (choroby zapalnej jelit). Jeżeli po zastosowaniu tych metod biegunka nie zmniejszy się lub wystąpią inne dolegliwości brzuszne, należy poradzić się lekarza. W takim przypadku lekarz może zlecić dalsze badania diagnostyczne, aby ustalić, czy istnieje inna przyczyna objawów.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia lekiem Yargesa oraz przez okres 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z chorobą Gauchera typu I, ponieważ nie wiadomo, czy lek jest skuteczny w leczeniu tej choroby.

Lek Yargesa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające imiglucerazę, które są czasami stosowane równocześnie z lekiem Yargesa. Takie leki mogą zmniejszać ilość leku Yargesa w organizmie

pacjenta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Yargesa, jeśli jest w ciąży lub planuje ciążę. Więcej informacji można uzyskać od lekarza. W czasie przyjmowania leku Yargesa należy stosować skuteczną antykoncepcję. W czasie przyjmowania leku Yargesa nie karmić piersią.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie zażywania leku i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Yargesa może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać żadnych maszyn ani nie posługiwać się narzędziami, jeśli występują zawroty głowy.

Yargesa zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Yargesa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka

- **W chorobie Gauchera typu I:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych jest jedna kapsułka (100 mg) podawana trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobowa to trzy kapsułki (300 mg).

- **W chorobie Niemanna-Picka typu C:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) są dwie kapsułki (200 mg) trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobowa to sześć kapsułek (600 mg).

U dzieci **w wieku poniżej 12 lat** z chorobą Niemanna-Picka typu C, lekarz dostosuje dawkę leku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami, może on otrzymać mniejszą dawkę początkową. Lekarz może zmniejszyć dawkę, np. do jednej kapsułki (100 mg) raz lub dwa razy na dobę, jeśli występuje biegunka w czasie przyjmowania leku Yargesa (patrz punkt 4). Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia.

Aby wyjąć kapsułkę:

1. Odłamać na perforacji.
2. Zerwać papier w miejscu oznaczonym strzałkami.

3. Wypchnąć produkt przez folię.

Lek Yargesa można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułkę należy połykać w całości, popijając szklanką wodą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Yargesa

W przypadku zażycia większej liczby kapsułek niż zalecana należy natychmiast powiadomić lekarza. Miglustat stosowano w badaniach klinicznych w dawkach do 3000 mg: powodowało to zmniejszenie liczby białych krwinek oraz inne działania niepożądane podobne do opisanych w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku Yargesa

Następną kapsułkę należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Yargesa

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane

U niektórych pacjentów wystąpiło mrowienie lub drętwienie rąk i nóg (obserwowane często).
Mogły to być objawy neuropatii obwodowej, w związku z działaniami niepożądanymi leku Yargesa lub w związku z istniejącymi chorobami. Aby to ocenić, lekarz wykona niektóre badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Yargesa (patrz punkt 2).

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z takich działań niepożądanych, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem**.**
Jeśli u pacjenta wystąpi **lekkie drżenie**, głównie **drżenie rąk,** należy jak najszybciej **skontaktować się z lekarzem**. Drżenie często ustępuje bez konieczności przerywania leczenia. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki leku Yargesa lub przerwanie leczenia tym lekiem, aby powstrzymać drżenie.

Bardzo częste działania niepożądane mogące wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10
Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha (żołądka), utrata masy ciała i zmniejszenie apetytu.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Yargesa u pacjenta może wystąpić **niewielkie zmniejszenie masy ciała**. To działanie niepożądane zwykle ustępuje w miarę kontynuacji leczenia.

Częste działania niepożądane – mogące wystąpić maksymalnie u 1 pacjenta na 10

Do często występujących działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku należą: ból głowy, zawroty głowy, parestezje (mrowienie lub drętwienie), zaburzenia koordynacji, niedoczulica (osłabione wrażenia dotykowe), niestrawność (zgaga), nudności (mdłości), zaparcie i wymioty, wzdęcie brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej (żołądku) i małopłytkowość (zmniejszona liczba płytek krwi). Objawy neurologiczne i małopłytkowość mogą być wywołane chorobą podstawową.

Inne możliwe działania niepożądane to: skurcze mięśni lub osłabienie, zmęczenie, dreszcze i złe samopoczucie, depresja, zaburzenia snu, niepamięć i zmniejszone libido.

U większości pacjentów jedno lub więcej tych działań niepożądanych występuje zazwyczaj na początku leczenia lub w pewnych odstępach w trakcie leczenia. Większość przypadków jest łagodna i dość szybko ustępuje. Jeśli którykolwiek z tych objawów niepożądanych powoduje problemy, należy skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę leku Yargesa lub zaleci inne leki, aby pomóc opanować działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy **powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie,** . Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Yargesa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i na pudełku po: "Termin ważności" Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Yargesa

- Substancją czynną leku jest miglustat. Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg miglustatu.
- Pozostałe składniki leku to:
  zawartość kapsułki - skrobi glikolan sodowy (typ A), powidon (K-29/32), magnezu stearynian, otoczka kapsułki - żelatyna, tytanu dwutlenek (E171),
  tusz do nadruku-szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy i woda amoniakalna stężona

Jak wygląda lek Yargesa i co zawiera opakowanie
Lek Yargesa stanowią białe kapsułki twarde składające się z białego nieprzezroczystego wieczka i

korpusu z czarnym nadrukiem „708” na korpusie. Rozmiar kapsułki to 4 (14,3 mm x 5,3 mm) Kapsułki znajdują się w perforowanym blistrze jednodawkowym PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE), zamknięty folią aluminiową.

Wielkość opakowania: 84 x 1 kapsułka twarda

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:
Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor)
2252 TR, Voorschoten Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:
<{MM/RRRR}>
<{miesiąc RRRR}>.

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.