

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety
JERAYGO 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 12,5 mg potahovaná tableta obsahuje 54 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

JERAYGO 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg aprocitentanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 25 mg potahovaná tableta obsahuje 45,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

Žluté až oranžové, kulaté a bikonvexní (průměr 6 mm), s vyraženým „AN“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

JERAYGO 25 mg potahované tablety

Růžové, kulaté a bikonvexní (průměr 6 mm), s vyraženým „AN“ na jedné straně a s číslicí „25“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek JERAYGO je indikován k léčbě rezistentní hypertenze u dospělých pacientů, a to v kombinaci s nejméně třemi dalšími antihypertenzivy (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 12,5 mg perorálně jednou denně. U pacientů, kteří tolerují dávku 12,5 mg a potřebují lepší kontrolu krevního tlaku, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud pacient zapomene některou dávku užít, je třeba ho instruovat, aby v léčbě pokračoval následující den a ve stejný den neužíval dvě dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Klinické zkušenosti s pacienty staršími 75 let jsou omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně těžké formy s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace [eGFR] 15–29 ml/min) není nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Aprocitentan nebyl studován u pacientů s eGFR < 15 ml/min či podstupujících dialýzu. Podávání přípravku JERAYGO se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Při lehké až středně těžké poruše funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Účinky aprocitentanu nebyly zjišťovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh), a proto se přípravek JERAYGO u těchto pacientů nesmí nasadit (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost aprocitentanu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

JERAYGO lze užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

Potahované tablety nemají půlicí rýhu a jsou navrženy tak, aby se daly polykat celé.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh; s cirhózou nebo bez ní) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ženy ve fertilním věku, těhotné a kojící ženy

Přípravek JERAYGO je kontraindikován u těhotných a kojících žen a žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.6).

Těhotenské testy k vyloučení těhotenství se doporučuje provádět před zahájením léčby, jednou měsíčně během ní a měsíc po jejím ukončení (viz bod 4.6).

Hepatotoxicita

Známými účinky jiných antagonistů endotelinových receptorů (ERA) je zvýšení hladiny aminotransferáz a hepatotoxicita. V klinických hodnoceních apocitentanu byl hlášen občasný výskyt zvýšené hladiny aminotransferáz (viz bod 4.8).

Léčba přípravkem JERAYGO nesmí být proto zahájena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) a nedoporučuje se ani při zvýšené hladině aminotransferáz ($> 3 \times$ horní hranice normálních hodnot [ULN]). Před zahájením léčby přípravkem JERAYGO mají být provedeny testy jaterních enzymů.

Monitorování jaterních enzymů se doporučuje i během léčby. Pokud dojde k trvalému, nevysvětlitelnému a klinicky významnému zvýšení hladiny aminotransferázy nebo pokud je její nárůst doprovázen vzestupem bilirubinu $> 2 \times$ ULN nebo klinickými příznaky hepatotoxicity, léčbu přípravkem JERAYGO je třeba ukončit.

Retence tekutin

Známými účinky ERA jsou periferní edém a retence tekutin, které byly pozorovány i v klinických studiích s apocitentanem (viz bod 4.8). Po zahájení léčby je třeba zajistit sledování, zda pacient nejeví známky retence tekutin, jako je edém nebo nárůst tělesné hmotnosti. Pokud dojde ke klinicky významné retenci, má být provedeno vyšetření ke zjištění příčin a potřeby další podpůrné léčby, včetně podání dalších nebo zvýšení dávky aktuálně užívaných diuretik (podle potřeby). Teprve poté je vhodné zvážit snížení dávky nebo vysazení přípravku JERAYGO.

U pacientů užívajících před zahájením léčby přípravkem JERAYGO kličková diuretika není vhodné přecházet na méně účinné diuretikum.

Vyšší riziko retence tekutin mohou mít pacienti s primární poruchou funkce ledvin ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebo srdečním selháním užívající JERAYGO, stejně jako diabetici, pacienti starší (věk > 65 let) nebo silně obézní ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Při přechodu na dávku 25 mg je třeba u těchto pacientů vzít v úvahu riziko zvýšení retence tekutin, což může zhoršit srdeční selhání nebo stav kardiovaskulárních příhod.

Kardiovaskulární příhody

Apocitentan nebyl studován u pacientů s nestabilním nebo těžkým srdečním onemocněním, jako je nekontrolovaná symptomatická arytmie (včetně fibrilace síní), srdeční selhání stádia III–IV dle NYHA nebo stádia II v kombinaci s relevantním onemocněním chlopně, s plazmatickou koncentrací NT-proBNP $\geq 500 \text{ pg/ml}$ nebo s nedávnou (do 6 měsíců) nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu, tranzitorní ischemickou atakou nebo cévní mozkovou příhodou. JERAYGO se u těchto pacientů nedoporučuje podávat.

Vzhledem k obecnému riziku kardiovaskulárních příhod u pacientů s rezistentní hypertenzí a možné retenci tekutin při léčbě apocitentanem je třeba u pacientů s vysokým rizikem rozvoje městnavého srdečního selhání nebo jiných kardiovaskulárních příhod sledovat, zda se neobjeví známky retence tekutin.

Přínos a riziko pokračování nebo ukončení léčby přípravkem JERAYGO při výskytu kardiovaskulárních příhod je třeba posoudit individuálně.

Pokles hemoglobinu

Po podávání ERA došlo ke snížení koncentrace hemoglobinu a hematokritu a toto bylo pozorováno i v klinických studiích s aprocitentanem (viz bod 4.8). Tento pokles byl připisován objemové expanzi plazmy (hemodiluci). V klinických studiích s aprocitentanem se hodnoty uvedených parametrů stabilizovaly po 4 týdnech léčby, během chronické léčby zůstaly stabilní a do 4 týdnů po ukončení léčby došlo k návratu na původní hodnoty.

Zahájení léčby přípravkem JERAYGO se nedoporučuje u pacientů s těžkou anémií (< 8 g/dl). Pokud je to klinicky indikováno, koncentrace hemoglobinu mají být měřeny před zahájením léčby a v jejím průběhu. Pokud se objeví klinicky významné známky poklesu hemoglobinu, zvažte ukončení léčby přípravkem JERAYGO.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² mohou mít během léčby přípravkem JERAYGO vyšší riziko anémie a edému (retence tekutin). Proto se doporučuje sledovat hemoglobin a známky retence tekutin nebo srdečního selhání.

S podáváním aprocitentanu u pacientů s rezistentní hypertenzí a eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo na dialýze nejsou žádné klinické zkušenosti, proto se u nich JERAYGO nedoporučuje.

Pacienti ve věku ≥ 75 let

Pacienti ve věku ≥ 75 let mohou mít vyšší riziko anémie, edému/retence tekutin, srdečního selhání a cerebrovaskulárních příhod. Doporučuje se proto sledovat hemoglobin a známky retence tekutin nebo srdečního selhání.

Pomocné látky se známým účinkem

Monohydrát laktózy

JERAYGO obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

JERAYGO obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku aprocitentanu

Na základě farmakokinetického profilu se neočekává, že by na expozici aprocitentanu měly vliv jiné léčivé přípravky, které jsou inhibitory nebo induktory transportérů nebo enzymů CYP.

Vliv aprocitentanu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Enzymy CYP a substráty BCRP

V klinické studii se zdravými dobrovolníky nemělo podávání 50 mg aprocitentanu jednou denně současně s midazolamem (citlivým substrátem CYP3A4) na farmakokinetiku midazolu vliv, což vedlo k závěru, že nedochází k interakci s žádným z enzymů cytochromu CYP, s výjimkou potenciální indukce enzymů CYP2B6 a CYP1A2 popsané dále.

Studie *in vitro* jsou ohledně indukce CYP2B6 a CYP1A2 aprocitentanem neprůkazné. Indukci *in vivo* nelze vyloučit. Opatrnost se doporučuje, pokud je aprocitentan podáván současně se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem (např. tizanidin).

V klinické studii se zdravými dobrovolníky dostávajícími dávku 25 mg aprocitentanu a rosuvastatin (substrát BCRP) zvýšilo podávání aprocitentanu jednou denně hodnotu C_{max} rosuvastatinu o 40 %; celková expozice rosuvastatinu vyjádřená jako $AUC_{0-\infty}$ však zůstala nezměněna. Aprocitentan lze proto kombinovat se substráty BCRP.

Aprocitentan nemá vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, u nichž je farmakokinetika závislá na aktivním transportu, a to s výjimkou dále popsaných substrátů OAT3.

Substráty OAT3

Aprocitentan *in vitro* působí jako inhibitor transportéru OAT3, může proto zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, jejichž vylučování je na tomto transportéru závislé. Klinicky významný účinek na farmakokinetiku současně podávaných substrátů OAT3 nelze vyloučit – žádná specializovaná studie interakcí nebyla provedena. Při současném podávání substrátů OAT3 s úzkým terapeutickým indexem (např. methotrexát) je proto třeba postupovat opatrně.

Hormonální antikoncepce

Potenciální interakce mezi aprocitentanem a hormonální antikoncepcí nebyly studovány. Ženy užívající hormonální antikoncepci proto mají používat ještě některou bariérovou metodu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u žen ve fertilním věku / Antikoncepce u žen

Přípravek JERAYGO je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Ženy ve fertilním věku je nutno poučit, aby během léčby a měsíc po jejím ukončení používaly spolehlivou antikoncepci – během této doby nesmí otěhotnět. Vzhledem k tomu, že potenciální interakce mezi aprocitentanem a hormonální antikoncepcí nebyly studovány, ženy užívající hormonální antikoncepci mají používat navíc některou z bariérových metod.

Ženám ve fertilním věku se doporučuje provést těhotenské testy před zahájením léčby, jednou měsíčně během ní a měsíc po jejím ukončení, aby bylo případné těhotenství včas odhaleno. V případě otěhotnění je nutno přípravek JERAYGO vysadit (viz body 4.3 a 4.4).

Součástí balení je karta pacienta. Obsahuje informace o riziku poškození plodu v těle matky, nutnosti používat antikoncepci a doporučení ohledně těhotenských testů.

Těhotenství

Údaje o podávání aprocitentanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s jinými ERA prokázaly reprodukční toxicitu, přípravek JERAYGO je proto kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se aprocitentan/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů se aprocitentan během laktace vylučoval do mléka.

Riziko pro kojence nelze vyloučit. Podávání přípravku JERAYGO je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Po podávání aprocitentanu samcům potkana byl pozorován zvýšený výskyt dilatace testikulárních tubulů a v dlouhodobém důsledku i jejich degenerace a atrofie, což odpovídá účinku jiných ERA. Tyto účinky však byly pozorovány pouze při dávkách aprocitentanu mnohem vyšších než maximální doporučená dávka pro člověka, a neobjevily se žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

U pacientů užívajících jiné ERA byl pozorován úbytek spermií. Zda může aprocitentan nepříznivě ovlivnit spermatogenezi u mužů, není známo.

U samic potkana aprocitentan mírně zvýšil výskyt preimplantačních ztrát embrya (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aprocitentan má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Příležitostně se však mohou vyskytnout nežádoucí účinky (např. bolest hlavy nebo hypotenze), které mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky aprocitentanu byly edém/retence tekutin (9,1 % [12,5 mg] a 18,4 % [25 mg]) a pokles hladiny hemoglobinu (3,7 % [12,5 mg] a 1,2 % [25 mg]) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost aprocitentanu byla posuzována v jedné placebem kontrolované klinické studii fáze III (viz bod 5.1). V této studii dostávalo aprocitentan 724 pacientů, přičemž 633 z nich bylo léčeno nejméně 26 týdnů, 192 nejméně 47 týdnů a 99 pacientů nejméně 48 týdnů.

Četnost nežádoucích účinků je stanovena takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích ^a	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížená hladina hemoglobinu ^b	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^c	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze	Méně časté
	Zrudnutí	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe ^d	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina transaminázy	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém/retence tekutin ^e	Velmi časté:
Vyšetření	Glomerulární filtrace snížená v počáteční fázi léčby	Méně časté
	Zvýšení tělesné hmotnosti během počáteční fáze léčby	Méně časté

^a Infekcí horních cest dýchacích se rozumí i faryngitida a nazofaryngitida.

^b Poklesem hladiny hemoglobinu se rozumí i anémie.

^c Hypersenzitivita zahrnuje vyrážku, erytém, alergický edém, alergickou dermatitidu.

^d Dyspnoe zahrnuje námahovou dušnost.

^e Edém/retence tekutin znamená především periferní edém, retenci tekutin, edém obličeje.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Edém/retence tekutin

Zdá se, že edém/retence tekutin byly úměrné dávce (9,1 % (12,5 mg) a 18,4 % (25 mg) během čtyřtýdenní dvojité zaslepené léčby.

V průběhu celé studie přerušilo léčbu aprocitentanem v dávce 25 mg z důvodu edému/retence tekutin 0,8 % pacientů.

Opatření v případě edému/retence tekutin jsou popsána v bodě 4.4.

U pacientů léčených aprocitentanem v dávce 12,5 mg a 25 mg bylo během čtyř týdnů dvojité zaslepené léčby (část 1) pozorováno průměrné zvýšení tělesné hmotnosti o 0,4 kg, resp. 0,6 kg, u pacientů užívajících placebo došlo k úbytku o 0,2 kg. Toto navýšení během 32týdenní jednoduše zaslepené léčby (část 2) vymizelo.

Zvýšené hladiny transaminázy

Zvýšení hladiny alanin/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ bylo během počátečních čtyř týdnů dvojité zaslepené léčby (část 1) hlášeno u 0 % pacientů léčených přípravkem JERAYGO v dávce 12,5 mg a u 0,4 % pacientů s dávkou 25 mg, oproti 0,9 % u pacientů užívajících placebo. 1,5 % pacientů hlásilo tyto příhody během 32týdenní jednoduše zaslepené léčby (část 2), kdy všichni pacienti dostávali dávku 25 mg. Hlásilo je také 1,3 % pacientů během 12týdenní léčby s dvojitým zaslepením a vysazením (část 3) užívajících dávku 25 mg, ve srovnání s 1,0 % pacientů léčených placebem. Ve studii nebyl hlášen výskyt ALT nebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ s celkovým bilirubinem $> 2 \times \text{ULN}$.

Hypersenzitivní reakce

Případy hypersenzitivních reakcí (tj. vyrážka, erytém, alergický edém, alergická dermatitida) se objevily během prvních 2 týdnů léčby a byly mírné až středně těžké. Léčbu přerušili 2 pacienti, z nichž 1 byl hospitalizován.

Snížený hemoglobin

Průměrná počáteční hladina hemoglobinu byla 13,9; 13,9 a 14,1 g/dl pro aprocitentan v dávce 12,5 mg, 25 mg, resp. placebo. Během čtyř týdnů dvojité zaslepené léčby (část 1) byl hlášen průměrný pokles hemoglobinu o 0,80 g/dl, resp. o 0,85 g/dl u pacientů léčených aprocitentanem v dávce 12,5 mg, resp. 25 mg, oproti tomu ve skupině s placebem byl pokles o 0,4 g/dl. Na konci 32 týdnů jednoduše zaslepené léčby (část 2), kdy všichni pacienti užívali 25 mg aprocitentanu, zůstal průměrný pokles hemoglobinu nezměněn, tj. 0,87 g/dl od počáteční hodnoty. Tento účinek byl reverzibilní do 4 týdnů po vysazení léčby.

Snížení počáteční koncentrace hemoglobinu pod 10 g/dl bylo během 48týdenní expozice aprocitentanu 25 mg hlášeno u 6,4 % pacientů, přičemž jejich počáteční hodnota činila 10,3 až 15,4 g/dl.

Opatření v případě poklesu hladiny hemoglobinu jsou popsána v bodě 4.4.

Snížená glomerulární filtrace

Průměrná počáteční hodnota eGFR byla 76,2; 76,7 a 76,2 ml/min/1,73 m² při užívání 12,5 mg a 25 mg aprocitentanu a placebo. Během čtyř týdnů dvojité zaslepené léčby (část 1) byl hlášen průměrný pokles eGFR o 1,2, resp. o 2,4 ml/min/1,73 m² u pacientů léčených aprocitentanem v dávce 12,5 mg, resp. 25 mg, u pacientů s placebem došlo k poklesu o 0,6 ml/min/1,73 m². Na konci 32 týdnů jednoduše zaslepené léčby (část 2) byl průměrný pokles eGFR 2,3 ml/min/1,73 m² a zůstal stabilní až do konce studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Aprocitentan byl podáván zdravým dobrovolníkům formou až 600 mg jednorázové dávky a až 100 mg opakovaně (tj. 24násobek, resp. 4násobek maximální schválené dávky).

Byly pozorovány nežádoucí účinky typu bolesti hlavy, ucpaného nosu, nauzey a infekce horních cest dýchacích.

V případech předávkování je nutno podle potřeby zavést standardní podpůrná opatření. Kvůli riziku prodloužení intervalu QT při velmi vysokých koncentracích (tj. více než 22 tablet aprocitentanu 12,5 mg) je třeba zvážit monitorování EKG. Účinnost dialýzy je nepravděpodobná, protože se aprocitentan silně váže na bílkoviny (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KN01

Mechanismus účinku

Endotelin 1 (ET) prostřednictvím svých receptorů (ET_A a ET_B) působí jako mediátor; má řadu účinků (např. vazokonstrikce, fibróza, buněčná proliferace a zánět) a při hypertenzi dochází k jeho upregulaci. Aprocitentan je duální ERA, který inhibuje vazbu ET-1 na receptory ET_A a ET_B , a tím blokuje účinky zprostředkované těmito receptory.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogická funkce srdce

V důkladné studii intervalu QT u zdravých dobrovolníků nevedlo podávání aprocitentanu v dávce 25 mg (maximální terapeutická dávka) v rovnovážném stavu k prodloužení intervalu QTc, protože horní hranice 90% intervalu spolehlivosti u průměrné změny od počáteční hodnoty u placebem korigovaného intervalu QTc byla méně než 10 ms.

Při čtyřnásobku maximální terapeutické dávky (100 mg) byla horní hranice 90% intervalu spolehlivosti u průměrné změny placebem korigovaného intervalu QTc od počáteční hodnoty 10,4 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost aprocitentanu byla posuzována v jedné randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické a placebem kontrolované klinické studii fáze III.

Za pacienty s rezistentní hypertenzí byli považováni ti s nekompenzovaným vysokým krevním tlakem (systolický ≥ 140 mmHg), který přetrvával přes nasazení nejméně tří antihypertenziv, přičemž byla vyloučena pseudorezistentní hypertenze (např. efekt bílého pláště, nesprávného měření a sekundárních příčin hypertenze).

Pacienti byli v průběhu studie převedeni na standardizovanou základní antihypertenzní léčbu: blokátor angiotenzinového receptoru (valsartan 160 mg), blokátor kalciových kanálů (amlodipin 5 nebo 10 mg)

a diuretikum (hydrochlorothiazid 25 mg). Pacienti dosud užívající betablokátory v této léčbě pokračovali po celou dobu studie a užívali je navíc ke standardizované základní antihypertenzní léčbě a hodnocené léčbě.

Celkem 730 pacientů dostávalo během počáteční 4týdenní dvojité zaslepené léčby (část 1) aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg, nebo placebo jednou denně. Následovalo 32 týdnů jednoduše zaslepené léčby (část 2), ve které pacienti dostávali dávku 25 mg aprocitentanu. Na konci těchto 32 týdnů léčby byli pacienti znovu randomizováni do skupin léčených buď aprocitentanem v dávce 25 mg nebo placebem jednou denně a absolvovali dalších 12 týdnů dvojité zaslepené léčby s vysazením (část 3) (tabulka 2).

Tabulka 2: Struktura studie fáze III

	Léčba	1. část (4 týdny)	2. část (32 týdnů)	3. část (12 týdnů)
Struktura studie		DB, placebem kontrolovaná, randomizovaná (1:1:1)	SB	DB-WD, placebem kontrolovaná, randomizovaná (1:1)
Doba trvání		0–4. týden	4–36. týden	36–48. týden
Léčba jako doplněk k základní terapii*	Aprocitentan 25 mg aprocitentan 12,5 mg placebo	n = 243 n = 243 n = 244	n = 704	n = 307 n = 307

* ARB, CCB a diuretikum.

ARB = blokátor receptoru pro angiotenzin; CCB = blokátor kalciových kanálů; DB = dvojité zaslepená; DB-WD = dvojité zaslepená s vysazením; n = počet pacientů; SB = jednoduše zaslepená..

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna systolického tlaku vsedě (SiSBP) od zahájení léčby do 4. týdne dvojité zaslepeného období (část 1), měřená v minimální hladině přípravku bezobslužným monitorováním v ordinaci (uAOBP).

Hlavním sekundárním cílovým parametrem byla změna SiSBP (měřená v minimální hladině pomocí uAOBP) od zahájení léčby DB-WD (36. týden) do 40. týdne (tj. ve 3. části).

Průměrný věk pacientů byl 61,7 let (rozmezí 24 až 84 let; 34,1 % bylo ve věku ≥ 65 let a <75 let; 9,9 % bylo ≥ 75 let) a 59,5 % bylo mužů. Pacienti byli běloši (82,9 %), Afroameričané (11,2 %) nebo Asijci (5,2 %). Průměrná tělesná hmotnost byla 97,6 kg (rozmezí 46 až 196 kg) a průměrný BMI 33,7 kg/m² (rozmezí 18 až 64 kg/m²).

Pacienti měli v anamnéze diabetes mellitus typu 2 (54,1 %), ischemickou chorobu srdeční (30,8 %), cévní poruchy centrálního nervového systému (23,0 %), chronické onemocnění ledvin ve stadiu 3 a 4 (22,2 %, z toho 19,3 % pacientů mělo eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² a 2,9 % pacientů mělo eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²), městnavé srdeční selhání (19,6 %) a syndrom spánkové apnoe (14,1%). 63,0 % pacientů užívalo čtyři nebo více antihypertenziv.

Populace, které nebyly studovány v této studii fáze III, jsou popsány v bodech 4.2, 4.3 a 4.4.

Dávky aprocitentanu 12,5 mg a 25 mg vykazovaly ve 4. týdně statisticky významné snížení SiSBP ve srovnání s placebem. Léčebný účinek byl konzistentní i pro diastolický tlak vsedě (SiDBP) (tabulka 3).

Tabulka 3: Snížení minimálního tlaku krve vsedě (mmHg) měřené pomocí uAOBP ve 4. týdnu dvojité zaslepené léčby

Léčebná skupina	n	Počáteční hodnota [#] (průměr)	Průměr LS	Rozdíl oproti placebu	
				Průměr LS	p-hodnota
SiSBP (primární cílový parametr)			Průměr LS (97,5 % CL)	Průměr LS (97,5 % CL)	
12,5 mg	243	153,2	-15,3 (-17,4; -13,2)	-3,8 (-6,8; -0,8)	0,0042*
25 mg	243	153,3	-15,2 (-17,3; -13,1)	-3,7 (-6,7; -0,8)	0,0046*
placebo	244	153,3	-11,5 (-13,6; -9,4)	-	-
SiDBP			Průměr LS (95 % CL)	Průměr LS (95 % CL)	
12,5 mg	243	87,9	-10,4 (-11,6; -9,3)	-3,9 (-5,6; -2,3)	<0,0001
25 mg	243	87,7	-11,0 (-12,1; -9,8)	-4,5 (-6,1; -2,9)	<0,0001
placebo	244	87,1	-6,5 (-7,6; -5,3)	-	-

Pozorovaná počáteční hodnota.

* Statisticky významné na úrovni 2,5 %, jak bylo předem stanoveno ve strategii testování.

CL = limit spolehlivosti (*confidence limit*); DB = dvojité zaslepená; DB-WD = dvojité zaslepená s vysazením; průměr LS = průměr nejmenších čtverců; SiDBP = diastolický krevní tlak vsedě; SiSBP = systolický krevní tlak vsedě.

Dlouhodobý účinek aprocitentanu na snížení TK byl prokázán při léčbě DB-WD (část 3). U pacientů rerandomizovaných do skupiny s placebem se průměrný SiSBP zvýšil, u pacientů rerandomizovaných k léčbě aprocitentanem 25 mg byl střední účinek na SiSBP stabilní, což vedlo ke statisticky významnému rozdílu. Léčebný účinek byl konzistentní i u SiDBP (tabulka 4).

Tabulka 4: Dlouhodobé snížení minimálního tlaku krve vsedě (mmHg) měřené pomocí uAOBP ve 40. týdnu dvojité zaslepené léčby

Léčebná skupina	n	Výchozí DB-WD [#] (průměr)	Průměr LS (95 % CL)	Rozdíl oproti placebu	
				Průměr LS (95 % CL)	p- hodnota
SiSBP (hlavní sekundární cílový parametr)					
25 mg	307	135,3	−1,5 (−3,0; 0,0)	−5,8 (−7,9; −3,7)	<0,0001*
placebo	307	136,4	4,4 (2,9; 5,8)	-	-
SiDBP					
25 mg	307	76,1	−0,5 (−1,5; 0,5)	−5,2 (−6,6; −3,8)	<0,0001
placebo	307	76,3	4,7 (3,7; 5,7)	-	-

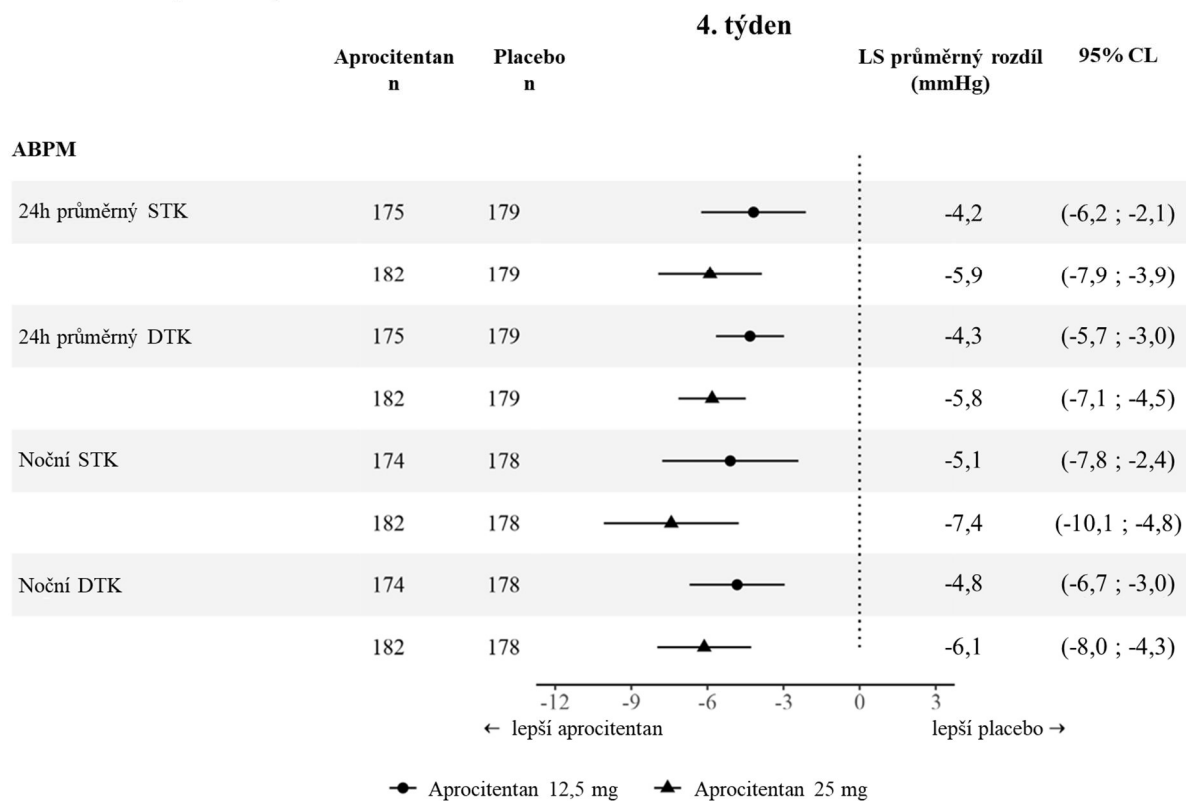
Pozorovaná počáteční hodnota. Zahájení léčby DB-WD: 36. týden.

* Statisticky významné na úrovni 5 %, jak bylo předem stanoveno ve strategii testování.

CL = limit spolehlivosti (*confidence limit*); DB-WD = dvojité zaslepená s vysazením; průměr LS = průměr nejmenších čtverců; SiDBP = diastolický krevní tlak vsedě; SiSBP = systolický krevní tlak vsedě.

Účinek byl také konzistentní u STK a DTK měřenými ambulantním monitorováním TK (ABPM) a hodnoceným za denní, noční a 24hodinové období ve 4. týdnu (obrázek 1) a 40. týdnu.

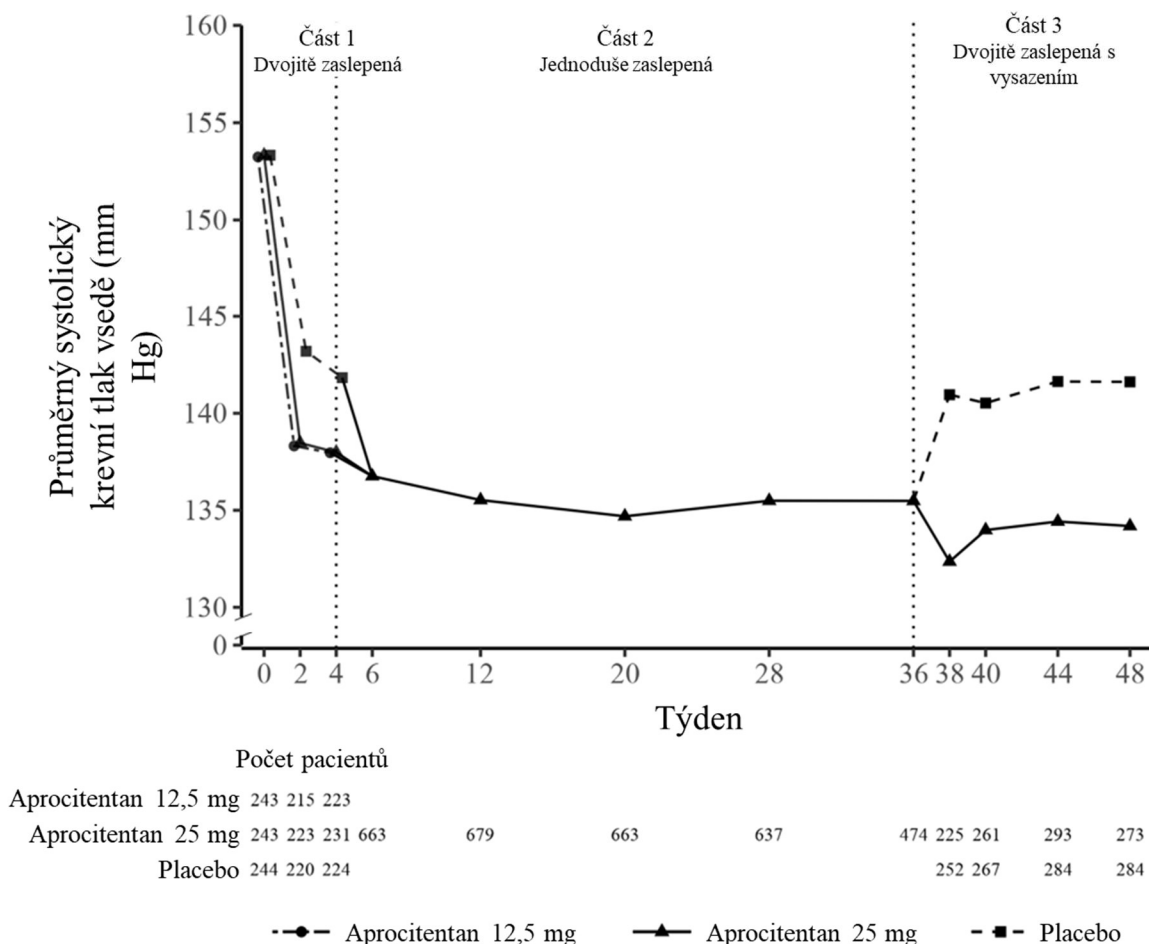
Obr. 1: Placebem korigované změny systolického a diastolického TK měřené ABPM od zahájení léčby ve 4. týdnu



ABPM = ambulantní monitorování krevního tlaku; TK = krevní tlak; CL = limit spolehlivosti;
 DTK = diastolický krevní tlak; LS průměrný rozdíl = rozdíl mezi léčbou a placebem metodou nejmenších čtverců; STK = systolický krevní tlak.

Podstatná část (tj. nejméně 90 %) poklesu TK byla pozorována během prvních dvou týdnů léčby aprocitentanem.

Obr. 2: Průměrný systolický TK vsedě měřený pomocí uAOBP během 48 týdnů



Účinek aprocitentanu byl konzistentní bez ohledu na věk (včetně pacientů ≥ 75 let), pohlaví, rasu (včetně pacientů černošského/afroamerického původu), BMI, počáteční poměr albuminu ke kreatininu v moči (UACR) a diabetes v anamnéze a počáteční hodnotu eGFR; odpovídající byl rovněž účinek v celkové populaci.

Účinky na UACR/eGFR

Po 4 týdnech byl pozorován pokles UACR o 30 % (95% limit spolehlivosti činil 20–39 %) a 34 % (95% limit spolehlivosti 25–42 %) u aprocitentanu v dávce 12,5 mg, resp. 25 mg, to vše ve srovnání se skupinou užívající placebo. Tento účinek vymizel po ukončení léčby. Pokud jde o eGFR, během prvních 4 týdnů léčby došlo k průměrnému poklesu o $-1,2$ ml/min/ $1,73$ m² u aprocitentanu v dávce 12,5 mg a o $-2,4$ ml/min/ $1,73$ m² u aprocitentanu v dávce 25 mg (oproti $-0,6$ ml/min/ $1,73$ m² u placeba). Poté následovala stabilizace eGFR, a to i u pacientů s nízkou (< 60 ml/min) počáteční hodnotou, a tato setrvala až do konce studie. Účinek aprocitentanu na ochranu cílových orgánů nebyl studován.

Účinky na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu

Účinky aprocitentanu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nebyly studovány.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem aprocitentan u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu hypertenze (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) aprocitentanu bylo dosaženo mezi 4 a 5 hodinami po podání dávky 25 mg. Koncentrace v plazmě stoupaly úměrně dávce po podávání dávky 5 mg, 25 mg a 100 mg jednou denně. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání není známa.

Při podávání jednou denně bylo dosaženo ustáleného stavu do 8. dne a akumulace ve srovnání s 1. dnem byla přibližně trojnásobná.

Vliv jídla

Při užívání aprocitentanu zdravými osobami ve formě tobolek (používány v časných klinických studiích) v kombinaci se stravou bohatou na tuky a kalorie byl medián doby do dosažení $C_{\max}$ ($t_{\max}$) přibližně o hodinu kratší, přičemž tato koncentrace byla přibližně 1,7krát vyšší než při užívání nalačno. Celková expozice vyjádřená jako $AUC_{0-\infty}$ byla přibližně 1,2krát vyšší než při užití nalačno. Vliv jídla nebyl specificky studován u potahovaných tablet. V pilotní studii fáze III byly potahované tablety aprocitentanu podávány bez ohledu na příjem potravy. Nepředpokládá se, že by byla účinnost aprocitentanu příjmem potravy ovlivněna.

Distribuce

Aprocitentan měl zdánlivý distribuční objem přibližně 20 l a vysoce se vázal na plazmatické proteiny (> 99 %). Poměr krve k plazmě je 0,63.

Biotransformace

Aprocitentan byl v plazmě detekován téměř výhradně v nezměněné podobě.

Hlavními cestami metabolisme aprocitentanu byly N-glukosidace sulfamidové skupiny katalyzovaná glukuronyltransferázami UGT1A1 a UGT2B7 a hydrolýza sulfamidové skupiny na odpovídající aminopyrimidin. Hydrolýza probíhala většinou bez zapojení enzymů.

Eliminace

Po podání radioaktivně značeného aprocitentanu bylo přibližně 52 % radioaktivního materiálu vyloučeno močí a 25 % stolicí. Celkem 0,2 % podané dávky bylo nalezeno v moči a 6,8 % ve stolicí ve formě nezměněného aprocitentanu.

Zdánlivá tělesná clearance po perorálním podání je 0,30 l/h. Terminální plazmatický poločas eliminace aprocitentanu je 46 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv věku (18–84 let), pohlaví, tělesné hmotnosti nebo rasy na farmakokinetiku aprocitentanu.

Porucha funkce ledvin

Celková expozice aprocitentanu (AUC) u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min) byla v průměru o 40 % vyšší než u zdravých osob. Tento nárůst není považován za klinicky relevantní (viz bod 4.2). Funkce ledvin neovlivnila vazbu aprocitentanu na plazmatické bílkoviny.

Porucha funkce jater

Celková expozice aprocitentanu (AUC) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pughy) byla v průměru o 23 % vyšší než u zdravých osob. Tento nárůst není považován za klinicky relevantní (viz bod 4.2). Jaterní funkce neovlivnila vazbu aprocitentanu na plazmatické bílkoviny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Histologické nálezy (degenerativní změny jater, nálezy v nosní dutině a změny varlat) byly ve studiích toxicity po opakovaných dávkách pozorovány pouze při expozici dostatečně překračující maximální expozici u člověka, což naznačuje nízkou relevanci tohoto poznatku pro klinické použití.

Reprodukční a vývojová toxicita

Po opakovaném podávání potkanům a psům byla pozorována degenerace testikulárních tubulů, ovšem s bezpečnou tolerancí – u potkana při osminásobku celkové expozice (a 20,6násobku expozice volné formě látky) dosažené při maximální doporučené dávce pro člověka. U psa se jednalo o 4,9násobek a 16,6násobek. Nebyly však zaznamenány žádné účinky na fertilitu nebo spermatogenezi u samců potkanů.

U samic potkanů bylo pozorováno minimální navýšení četnosti preimplantačních ztrát (nižší počet žlutých tělísek, míst implantace a živých embryí) při jedenáctinásobku celkové expozice (a 29násobku expozice volné formě látky) dosažené při maximální doporučené dávce pro člověka. Nebyly zaznamenány žádné účinky na chování při páření a reprodukční výkonnost.

Aprocitentan nevyvolal teratogenitu ve studiích s březími samicemi potkanů a králíků, a to s bezpečnou tolerancí – u potkana při dvojnásobku celkové expozice (a šestinásobku expozice volné formě látky) dosažené při maximální doporučené dávce pro člověka. U králíka se jednalo o čtrnáctinásobek a trojnásobek. ERA jako třída však vykazují teratogenitu u potkanů a králíků, kde pozorované malformace naznačují závažné účinky na vývojové procesy v rané fázi březosti (migrace buněk neurální lišty). Teratogenní potenciál aprocitentanu byl zkoumán pouze při dávkách mírně převyšujících expozici při maximální doporučené dávce pro člověka, není tedy známo, jaká expozice může vyvolat nepříznivé účinky na vývoj embrya a plodu.

Ve studiích prenatalního a postnatálního vývoje vykazovaly samice potkanů při podávání od pozdní březosti až po laktaci snížené přežití mláďat a zhoršení reprodukční schopnosti potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy

Hyprolóza

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Potah

Polyvinylalkohol

Hyprolóza

Triethyl-citrát

Mastek

Hydrát koloidního oxidu křemičitého

Oxid titaničitý

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu (HDPE lahvičce nebo blistrech), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené HDPE lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

Bílá a neprůhledná HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukční těsnicí vložkou, obsahující silikagelové vysoušedlo a 30 potahovaných tablet.

Perforované jednodávkové blistry z hliníkové fólie tvářené za studena s vysoušedlem a protlačovací krycí fólií z hliníku obsahující 10 × 1 potahovanou tabletu.

JERAYGO 25 mg potahované tablety

Bílá a neprůhledná HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukční těsnicí vložkou, obsahující silikagelové vysoušedlo a 30 potahovaných tablet.

Perforované jednodávkové blistry z hliníkové fólie tvářené za studena s vysoušedlem a protlačovací krycí fólií z hliníku obsahující 10 × 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1818/001
EU/1/24/1818/002
EU/1/24/1818/003
EU/1/24/1818/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. červen 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek JERAYGO uváděn na trh, obdrželi všichni pacienti, kteří jej budou používat nebo k němu budou mít přístup, tento edukační materiál:

- Karta pacienta

Karta pacienta, určená osobám, kterým je předepsán přípravek JERAYGO, má obsahovat tyto klíčové prvky a pokyny:

Teratogenita:

- JERAYGO může poškodit vývoj nenarozeného dítěte.
- JERAYGO nesmí užívat těhotné ženy.
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat spolehlivou metodu antikoncepce.

- Doporučení provést si těhotenský test před zahájením léčby přípravkem JERAYGO, jednou měsíčně během léčby a měsíc po jejím ukončení.
- Nutnost neprodleně hlásit těhotenství ošetřujícímu lékaři

Porucha funkce jater:

- Doporučuje se pravidelné sledování funkce jater – JERAYGO, podobně jako jiné léky ze stejné skupiny, může způsobit jejich poškození.
 - Popis známek, které se mohou objevit v případě poruchy funkce jater.
 - Nutnost hlásit ošetřujícímu lékaři známky možných poruch funkce jater.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění:
Intervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možné dále charakterizovat dlouhodobou kardiovaskulární bezpečnost aprocitentanu u pacientů s rezistentní hypertenzí, držitel rozhodnutí o registraci musí provést a předložit výsledky randomizované studie s aktivní kontrolou u dospělých pacientů s rezistentní hypertenzí, a to v souladu se schváleným protokolem.	Závěrečná zpráva: 31. května 2031

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

aprocitentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1818/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

JERAYGO 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

aprocitentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1818/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JERAYGO 25 mg potahované tablety

aprocitentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg aprocitentanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1818/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

JERAYGO 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

JERAYGO 25 mg potahované tablety

aprocitentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg aprocitentanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1818/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

aprocitentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původních blistrech, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1818/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

JERAYGO 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JERAYGO 12,5 mg tablety

aprocitentan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Idorsia

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JERAYGO 25 mg potahované tablety

aprocitentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg aprocitentanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původních blistrech, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1818/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

JERAYGO 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

JERAYGO 25 mg tablety

aprocitentan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Idorsia

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

Karta pacienta

KARTA PACIENTA JERAYGO (aproцитentan)

K léčbě setrvale vysokého krevního tlaku (rezistentní hypertenze)

Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát před zahájením léčby a během léčby přípravkem JERAYGO.

Tuto kartu ukažte každému lékaři, který vás léčí.

CS

Pokud během léčby přípravkem JERAYGO zaznamenáte známky problémů s játry nebo otěhotníte, neprodleně to musíte oznámit předepisujícímu lékaři.

Jméno předepisujícího lékaře:

Telefonní číslo předepisujícího lékaře:

Těhotenství

JERAYGO může poškodit vývoj nenarozeného dítěte. Proto JERAYGO nesmíte užívat během těhotenství a během jeho užívání nesmíte otěhotnět.

Doporučuje se provést těhotenský test před léčbou přípravkem JERAYGO, každý měsíc během ní a měsíc po jejím ukončení – i když si nemyslíte, že jste těhotná.

Antikoncepce

Během užívání přípravku JERAYGO a měsíc po jeho ukončení musíte používat spolehlivou antikoncepci.

Vhodnou metodu antikoncepce a případné další otázky rozhodně proberte se svým lékařem.

Poruchy funkce jater

JERAYGO může způsobit poruchy funkce jater. Před začátkem léčby přípravkem JERAYGO a během ní lékař provede krevní testy ke kontrole jater. Znamky možné poruchy funkce jater jsou:

- pocit na zvracení nebo zvracení,
- horečka,
- bolest v pravé horní části břicha (nadbřišku),

- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka),
- tmavě zbarvená moč,
- svědění kůže,
- neobvyklá únava nebo vyčerpání,
- ztráta chuti k jídlu.

Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, **kontaktujte neprodleně svého lékaře.**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety JERAYGO 25 mg potahované tablety aprocitentan

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Kromě této příbalové informace je v krabici tohoto léčiva přiložena i karta pacienta. Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát před léčbou tímto přípravkem, během ní i po ní.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek JERAYGO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek JERAYGO používat
3. Jak se přípravek JERAYGO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek JERAYGO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek JERAYGO a k čemu se používá

Přípravek JERAYGO obsahuje léčivou látku aprocitentan, která patří mezi tzv. antagonisty endotelinových receptorů.

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě hypertenze (vysokého krevního tlaku) u dospělých, jejichž krevní tlak nelze dostatečně snížit alespoň třemi jinými léky (tzv. rezistentní hypertenze).

Přípravek pomáhá zabraňovat zužování cév, což vede k tomu, že cévy jsou pak širší, čímž se sníží krevní tlak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek JERAYGO používat

Neužívejte přípravek JERAYGO

- jestliže jste alergický(á) na aprocitentan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná, plánujete otěhotnět nebo můžete otěhotnět, protože nepoužíváte spolehlivou antikoncepci. Viz bod 2, „Těhotenství a kojení”.
- jestliže kojíte. Viz bod 2, „Těhotenství a kojení”.
- jestliže máte těžké jaterní onemocnění. Viz bod 2, „Upozornění a opatření“.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, pokud se před nebo během užívání tohoto přípravku vyskytne kterákoli z následujících známek.

Poruchy funkce jater:

JERAYGO, stejně jako jiné léčivé přípravky této třídy, může způsobit poruchy funkce jater. Před zahájením léčby (a případně i během ní) má lékař provést krevní testy ke kontrole funkce jater.

Neprodleně informujte lékaře, pokud se objeví známky poruchy funkce jater:

- pocit na zvracení nebo zvracení;
- horečka;
- bolest v pravé horní části břicha (nadbřišku);
- žloutenka (zežloutnutí pokožky nebo očního bělma);
- tmavě zbarvená moč;
- svědění kůže;
- neobvyklá únava nebo vyčerpání;
- ztráta chuti k jídlu.

Edém (otok – zadržování tekutin):

Pokud se při užívání tohoto přípravku objeví zejména v prvních týdnech známky otoků, tj. neobvyklý přírůstek tělesné hmotnosti nebo otoky dolních končetin, **sdělte to ihned svému lékaři**. Pomůže vám tento nežádoucí účinek zvládnout.

Onemocnění srdce:

Přípravek JERAYGO se nedoporučuje podávat pacientům s nestabilním nebo těžkým srdečním onemocněním. Informujte ihned svého lékaře, pokud se objeví kterýkoli z těchto příznaků:

- dušnost;
- noční buzení s dušností;
- rychlý vznik únavy po lehké fyzické aktivitě, například chůzi;
- rychlý nárůst tělesné hmotnosti;
- oteklé kotníky nebo chodidla;
- bolest a nepříjemné pocity na hrudi.

Anémie (nedostatek červených krvinek):

U tohoto léčivého přípravku (a dalších antagonistů endotelinových receptorů) byl zaznamenán pokles hladiny hemoglobinu (bílkoviny v červených krvinkách, která přenáší kyslík po těle) a hematokritu (množství krve tvořené červenými krvinkami), což může vést k chudokrevnosti (anémii). Neprodleně informujte lékaře, pokud se během léčby objeví příznaky anémie:

- závrať,
- únava, malátnost či slabost;
- rychlý srdeční rytmus, bušení srdce;
- bledost.

Poruchy funkce ledvin:

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin mohou mít během léčby zvýšené riziko vzniku edému a anémie. Léčba přípravkem JERAYGO se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pacienti starší 75 let:

Pokud je vám 75 let nebo více, můžete mít během léčby vyšší riziko otoků, anémie a srdečních onemocnění. Lékař má proto sledovat hladinu hemoglobinu a jakékoli příznaky otoků nebo srdečního onemocnění.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny testován.

Další léčivé přípravky a přípravek JERAYGO

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité informovat lékaře, pokud užíváte také methotrexát (lék používaný k léčbě rakoviny, revmatoidní artritidy nebo lupénky) nebo tizanidin (lék používaný na svalové křeče). Přípravek JERAYGO může účinky těchto léků ovlivňovat.

Těhotenství a kojení

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.

Pokud je přípravek JERAYGO užíván během těhotenství, může dojít k poškození dítěte.

- **Neužívejte tento léčivý přípravek**, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.
- Pokud v průběhu léčby nebo krátce (až jeden měsíc) po ní otěhotníte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, **dostavte se neprodleně k lékaři**.
- Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, po dobu užívání tohoto léčivého přípravku a měsíc po něm používejte spolehlivou antikoncepci. Tento přípravek může snížit účinnost hormonální antikoncepce, proto se doporučuje používat ještě některou bariérovou metodu. Poradte se o tom se svým lékařem.
- Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, lékař doporučí provedení těhotenského testu před zahájením léčby tímto přípravkem, jednou měsíčně během užívání tohoto přípravku a jeden měsíc po skončení jeho užívání.

Tyto informace jsou shrnuty v kartě pacienta, přiložené v balení tohoto přípravku.

Pokud otěhotníte, přestaňte tento přípravek užívat (viz bod 2, „Neužívejte přípravek JERAYGO“).

Není známo, zda se přípravek JERAYGO vylučuje do mateřského mléka. Během užívání tohoto přípravku nesmíte kojit (viz bod 2, „Neužívejte přípravek JERAYGO“). Poradte se o tom se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek JERAYGO může způsobit nežádoucí účinky, jako je bolest hlavy nebo nízký krevní tlak (uvedené v bodě 4), které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek JERAYGO obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje cukr – tzv. laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek JERAYGO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

O vhodné dávce přípravku JERAYGO rozhodne lékař. Doporučená dávka je jedna 12,5mg tableta jednou denně. Pokud nebudete mít závažné nežádoucí účinky a lékař bude chtít krevní tlak dále snížit, dávku lze následně zvýšit na jednu 25mg tabletu jednou denně.

Tablety polykejte celé. Tento léčivý přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez něj.

Jestliže jste užil(a) více přípravku JERAYGO, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tohoto léčivého přípravku, než jste měl(a), okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek JERAYGO

Jestliže jste zapomněl(a) užít tento léčivý přípravek, vezměte si obvyklou dávku další den. A nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Dvě dávky se nemají užívat ve stejný den.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek JERAYGO

V užívání tohoto léčivého přípravku musíte pokračovat, aby byl vysoký krevní tlak (hypertenze) pod kontrolou. Léčbu nepřerušujte, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Edém (otok) například kotníků nebo chodidla / zadržování tekutin (viz bod 2, „Upozornění a opatření“)

Časté (mohou se vyskytnout u 1 z 10 lidí):

- Anémie (nízký počet červených krvinek nebo snížená hladina hemoglobinu) (viz bod 2, „Upozornění a opatření“)
- Hypersenzitivita (alergické reakce)
- Dyspnoe (dušnost)
- Bolest hlavy
- Infekce horních cest dýchacích (nosu a krku)

Méně časté (mohou se vyskytnout u 1 ze 100 lidí):

- Hypotenze (nízký krevní tlak)
- Zvýšené hodnoty jaterních testů
- Zarudnutí kůže
- Snížení rychlosti filtrace v ledvinách při zahájení léčby
- Zvýšení tělesné hmotnosti při zahájení léčby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek JERAYGO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a vnitřním obalu (lahvičce nebo blistru) za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu (lahvičce nebo blistrech), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek JERAYGO obsahuje

Léčivou látkou je aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentanu.

JERAYGO 25 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 25 mg aprocitentanu.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „JERAYGO obsahuje laktózu a sodík“), hyprolóza, monohydrát laktózy (viz bod 2 „JERAYGO obsahuje laktózu a sodík“), magnesium-stearát a mikrokrytalická celulóza.

Potah: polyvinylalkohol (E 1203), hyprolóza (E 463), triethyl-citrát, mastek (E 553b), hydrát koloidního oxidu křemičitého (E 551), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek JERAYGO vypadá a co obsahuje toto balení

JERAYGO 12,5 mg je dodáván ve formě žlutých až oranžových, kulatých bikonvexních (o průměru 6 mm) potahovaných tablet (tablety) s vyraženým „AN“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

JERAYGO 25 mg je dodáván ve formě růžových, kulatých bikonvexních (o průměru 6 mm) potahovaných tablet (tablety) s vyraženým „AN“ na jedné straně a s číslicí „25“ na straně druhé.

Přípravek JERAYGO (12,5 mg a 25 mg) je dostupný v lahvičkách s 30 potahovanými tabletami a v perforovaných jednodávkových blistrech po 10 × 1 potahované tabletě.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

Výrobce

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.