

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety
JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentánu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 12,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 54 mg monohydrátu laktózy.

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg aprocitentánu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 45,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety

Žlté až oranžové, okrúhle bikonvexné (priemer 6 mm), s vyrytým nápisom „AN“ na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety

Ružové, okrúhle bikonvexné (priemer 6 mm), s vyrytým nápisom „AN“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek JERAYGO je indikovaný na liečbu rezistentnej hypertenzie u dospelých pacientov v kombinácii s aspoň tromi antihypertenzívami (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 12,5 mg perorálne jedenkrát denne. Dávku možno zvýšiť na 25 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí znášajú dávku 12,5 mg a potrebujú prísnejšiu kontrolu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

Pacienta je potrebné poučiť, že ak vynechá dávku, má v liečbe pokračovať v nasledujúci deň a neužívať dve dávky v rovnaký deň.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Klinické skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane závažnej poruchy s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie [eGFR] 15 – 29 ml/min) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Aprocitentán sa neskúmal u pacientov s eGFR < 15 ml/min ani u pacientov postupujúcich dialýzu. U týchto pacientov sa liek JERAYGO neodporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Aprocitentán sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Týmto pacientom sa liek JERAYGO nesmie začať podávať (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť aprocitentánu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Liek JERAYGO sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Filmom obalené tablety nemajú deliacu ryhu a sú určené na prehĺtnutie vcelku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha, s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ženy vo fertilnom veku, gravidné a dojčiace ženy

Používanie lieku JERAYGO je kontraindikované u žien, ktoré sú gravidné alebo dojčia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Odporúča sa urobiť tehotenský test pred začiatkom liečby, každý mesiac počas liečby a jeden mesiac po skončení liečby, aby bolo možné odhaliť tehotenstvo (pozri časť 4.6).

Hepatotoxicita

Zvýšenia hladiny aminotransferáz a hepatotoxicita sú známe účinky iných antagonistov endotelínových receptorov (ERA). V klinických štúdiách s aprocitentánom boli zriedkavo pozorované zvýšené hladiny transamináz (pozri časť 4.8).

Liečba liekom JERAYGO sa nesmie začínať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov so zvýšenou hladinou aminotransferáz ($> 3 \times$ horný limit normálu [ULN]). Pred začatím liečby liekom JERAYGO sa má vykonať vyšetrenie pečenných enzýmov.

Počas liečby sa odporúča monitorovať pečenné enzýmy. Ak sa vyskytnú pretrvávajúce, nevysvetlené, klinicky relevantné zvýšenia hladiny aminotransferáz alebo ak tieto zvýšenia sprevádza zvýšenie hladiny bilirubínu $> 2 \times$ ULN či klinické príznaky hepatotoxicity, liečba liekom JERAYGO sa má ukončiť.

Zadržiavanie tekutín

Periférny edém a zadržiavanie tekutín sú známe účinky ERA a boli pozorované v klinických štúdiách s aprocitentánom (pozri časť 4.8). Po začatí liečby sa majú pacienti monitorovať z hľadiska prejavov zadržiavania tekutín, ako je edém alebo prírastok telesnej hmotnosti. Ak sa rozvinie klinicky významné zadržiavanie tekutín, pacient sa má vyšetriť s cieľom stanoviť príčinu a potrebu ďalšej podpornej liečby vrátane ďalších diuretik alebo zvýšenia dávky aktuálne predpísaných diuretik (podľa potreby) predtým, ako sa zváži zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom JERAYGO.

U pacientov liečených kľúčkovými diuretikami pred začatím liečby liekom JERAYGO, sa pri začatí liečby nesmie prejsť z kľúčkového diuretika na menej účinné diuretikum.

U pacientov so základnou poruchou funkcie pečene ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo existujúcim zlyhávaním srdca, ktorí užívajú liek JERAYGO, môže hroziť väčšie riziko rozvoja zadržiavania tekutín. To isté platí u starších pacientov (> 65 rokov), pacientov s diabetom alebo závažne obéznych pacientov (index telesnej hmotnosti [BMI] $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Pri prechode na 25 mg sa u týchto pacientov musí vziať do úvahy riziko zvýšeného zadržiavania tekutín, potenciálne zhoršeného zlyhávania srdca alebo kardiovaskulárnych (KV) príhod.

Kardiovaskulárne príhody

Aprocitentán sa neskúmal u pacientov s nestabilným alebo závažným ochorením srdca, ako je nekontrolovaná symptomatická arytmia (vrátane atriálnej fibrilácie), zlyhávanie srdca v štádiu III – IV podľa New York Heart Association alebo v štádiu II s relevantným ochorením chlopní, s koncentráciou NT-proBNP v plazme $\geq 500 \text{ pg/ml}$ alebo s nedávnou (v priebehu 6 mesiacov) nestabilnou angínou, infarktom myokardu, prechodným ischemickým záchvatom alebo cievnu mozgovou príhodou. Liek JERAYGO sa u týchto pacientov neodporúča.

Z dôvodu všeobecného rizika KV príhod u pacientov s rezistentnou hypertenziou a vzhľadom na to, že aprocitentán môže spôsobiť zadržiavanie tekutín, pacienti so zvýšeným rizikom rozvoja kongestívneho

zlyhávania srdca alebo iných KV príhod sa majú monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov zadržiavania tekutín.

Prínos a riziko pokračovania alebo ukončenia liečby liekom JERAYGO, ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú KV príhody, sa majú posúdiť individuálne.

Zníženie koncentrácie hemoglobínu

Znížená koncentrácia hemoglobínu a znížený hematokrit sa vyskytli po podaní ERA a boli pozorované v klinických štúdiách s aprocitentánom (pozri časť 4.8). Tieto zníženia boli pripísané zväčšeniu objemu plazmy (hemodilúcia). V klinických štúdiách s aprocitentánom sa stabilizovali po 4 týždňoch liečby, zostali stabilné počas dlhodobej liečby a boli reverzibilné po 4 týždňoch od vysadenia.

Začatie liečby liekom JERAYGO sa neodporúča u pacientov so závažnou anémiou (< 8 g/dl). Ak je to klinicky indikované, pred začatím a počas liečby sa majú merať koncentrácie hemoglobínu. Ak sa pozorujú klinicky relevantné prejavy a príznaky súvisiace so zníženou koncentráciou hemoglobínu, má sa zvážiť ukončenie liečby liekom JERAYGO.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s eGFR menej ako $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ môže hroziť väčšie riziko výskytu anémie a edému/zadržiavania tekutín pri liečbe liekom JERAYGO. Preto sa odporúča monitorovať hemoglobín a prejavy zadržiavania tekutín alebo zlyhávania srdca.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním aprocitentánu u pacientov s rezistentnou hypertenziou a eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ani u pacientov podstupujúcich dialýzu, preto sa liek JERAYGO u týchto pacientov neodporúča.

Pacienti vo veku ≥ 75 rokov

Pacientom vo veku ≥ 75 rokov môže hroziť väčšie riziko výskytu anémie, edému/zadržiavania tekutín, zlyhávania srdca a cerebrovaskulárnych príhod. Odporúča sa monitorovať hemoglobín a prejavy zadržiavania tekutín alebo zlyhávania srdca.

Pomocné látky so známym účinkom

Monohydrát laktózy

JERAYGO obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

JERAYGO obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na farmakokinetiku aprocitentánu

Na základe farmakokinetického (FK) profilu sa neočakáva, že by expozícia aprocitentánu bola ovplyvnená inými liekmi, ktoré sú inhibítormi alebo induktormi transportérov a/alebo enzýmov CYP.

Účinok aprocitentánu na farmakokinetiku iných liekov

Enzýmy CYP a substráty BCRP

V klinickej štúdii vykonanej u zdravých účastníkov, súbežné podávanie 50 mg aprocitentánu jedenkrát denne spolu s citlivým substrátom CYP3A4 midazolamom nemalo vplyv na FK midazolamu, čo vedie

k záveru o neprítomnosti interakcie s enzýmami CYP, s výnimkou potenciálnej indukcie enzýmov CYP2B6 a CYP1A2, ako sa opisuje ďalej.

Závery *in vitro* štúdií, skúmajúce potenciál aprocitentánu indukovať CYP2B6 a CYP1A2, sú nejednoznačné. Indukciu *in vivo* nemožno vylúčiť. Odporúča sa postupovať opatrne v prípade súbežného podávania aprocitentánu so substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom (napr. tizanidín).

V klinickej štúdii vykonanej u zdravých účastníkov, ktorí dostávali 25 mg aprocitentánu a rosuvastatín, čo je substrát BCRP, podávanie aprocitentánu jedenkrát denne zvýšilo hodnotu $C_{\max}$ rosuvastatínu o 40 %, no celkové vystavenie rosuvastatínu vyjadrené ako hodnota $AUC_{0-\infty}$ sa nezmenilo. Substráty BCRP sa teda môžu podávať s aprocitentánom.

Aprocitentán nemá vplyv na FK liekov, ktorých FK závisí od aktívneho transportu, s výnimkou substrátov OAT3, ktoré sú opísané nižšie.

Substráty OAT3

In vitro je aprocitentán inhibítorom OAT3. Aprocitentán preto môže v plazme zvýšiť koncentrácie liekov, ktorých exkrécia je závislá od OAT3. Nemožno vylúčiť, že by to mohlo viesť ku klinicky relevantnému účinku na FK súbežne podávaných substrátov OAT3, pretože špecializovaná interakčná štúdia sa neuskutočnila. Pri súbežnom podávaní substrátov OAT3 s úzkym terapeutickým indexom (napr. metotrexát) sa má preto postupovať opatrne.

Hormonálna antikoncepcia

V klinickej štúdii vykonanej u zdravých subjektov viedlo podávanie lieku JERAYGO 25 mg jedenkrát denne spolu s jednorazovou dávkou perorálnej antikoncepcie (v kombinácii s etinylestradiolom 20 µg a levonorgestrelom 100 µg) k zvýšeniu $C_{\max}$ etinylestradiolu v priemere o 21 %, $C_{\max}$ levonorgestrelu v priemere o 38 % a AUC levonorgestrelu v priemere o 26 %.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Používanie u žien vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Liek JERAYGO je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby používali spoľahlivé metódy antikoncepcie počas liečby a jeden mesiac po ukončení liečby, pretože počas tohto obdobia ženy nesmú otehotnieť.

U žien vo fertilnom veku sa odporúča urobiť tehotenský test pred začiatkom liečby, každý mesiac počas liečby a jeden mesiac po skončení liečby, aby bolo možné včas odhaliť graviditu. Ak sa zistí gravidita, liečba liekom JERAYGO sa musí ukončiť (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súčasťou balenia je aj karta pacienta. Obsahuje informácie o riziku poškodenia nenarodeného dieťaťa, potrebe používania antikoncepčných opatrení a odporúčanie týkajúce sa tehotenských testov.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o používaní aprocitentánu u gravidných žien. Keďže štúdie na zvieratách s inými ERA preukázali reprodukčnú toxicitu, liek JERAYGO je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa aprocitentán/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. U potkanov sa aprocitentán vylučoval do mlieka počas laktácie.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Liek JERAYGO je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Po liečbe aprocitentánom sa u samcov potkanov, podobne ako pri iných ERA, pozoroval zvýšený výskyt dilatácie semenovodov a ako dlhodobý následok degenerácia/atrofia semenovodov. Tieto účinky sa však pozorovali iba pri dávkach aprocitentánu, ktoré sú omnoho väčšie ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí, a nevyskytli sa žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

U pacientov užívajúcich iné ERA sa pozoroval znížený počet spermií. Nie je známe, či aprocitentán môže nepriaznivo ovplyvniť spermatogézu u mužov.

U samic potkanov aprocitentán mierne zvýšil stratu pred implantáciou (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aprocitentán má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie (napr. bolesť hlavy alebo hypotenzia), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie s aprocitentánom boli edém/zadržiavanie tekutín (9,1 % [12,5 mg] a 18,4 % [25 mg]) a znížená koncentrácia hemoglobínu (3,7 % [12,5 mg] a 1,2 % [25 mg]) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť aprocitentánu sa hodnotila v jednej placebom kontrolovanej klinickej štúdii 3. fázy (pozri časť 5.1). V tejto štúdii 724 pacientov dostávalo aprocitentán, pričom 633 pacientov bolo liečených aspoň 26 týždňov, 192 pacientov aspoň 47 týždňov a 99 pacientov aspoň 48 týždňov.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná s použitím nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest ^a	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížená koncentrácia hemoglobínu ^b	Časté
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť ^c	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
Poruchy ciev	Hypotenzia	Menej časté
	Sčervenanie	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe ^d	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina transamináz	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Edém/zadržiavanie tekutín ^e	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie počas úvodnej liečby	Menej časté

	Zvýšenie telesnej hmotnosti počas úvodnej liečby	Menej časté
--	--	-------------

^a Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa faryngitídu, nazofaryngitídu.

^b Znížená koncentrácia hemoglobínu zahŕňa anémiu.

^c Precitlivosť zahŕňa vyrážku, erytém, alergický edém, alergickú dermatitídu.

^d Dyspnoe zahŕňa záťažové dyspnoe.

^e Edém/zadržiavanie tekutín zahŕňa najmä periférny edém, zadržiavanie tekutín, tvárový edém.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Edém/zadržiavanie tekutín

Udalosti edému/zadržiavania tekutín zdanlivo súvisia s dávkou (9,1 % [12,5 mg] a 18,4 % [25 mg] počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej liečby).

V rámci celej štúdie 0,8 % pacientov ukončilo liečbu aprocitentánom 25 mg v dôsledku edému/zadržiavania tekutín.

Opatrenia, ktoré sa majú prijať v prípade výskytu edému/zadržiavania tekutín, sú opísané v časti 4.4.

U pacientov užívajúcich aprocitentán 12,5 mg sa pozoroval priemerný nárast telesnej hmotnosti +0,4 kg a u pacientov užívajúcich aprocitentán 25 mg +0,6 kg, v porovnaní s -0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej liečby (1. časť). Tento nárast vymizol počas 32-týždňovej jednoducho zaslepenej liečby (2. časť).

Zvýšená hladina transamináz

Zvýšené hladiny alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ boli hlásené u 0 % pacientov užívajúcich liek JERAYGO 12,5 mg a u 0,4 % pacientov užívajúcich JERAYGO 25 mg, v porovnaní s 0,9 % u pacientov užívajúcich placebo počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej liečby (1. časť). 1,5 % pacientov hlásilo tieto udalosti počas 32-týždňovej jednoducho zaslepenej liečby (2. časť), kde všetci účastníci dostávali 25 mg. 1,3 % pacientov hlásilo tieto udalosti počas 12-týždňovej dvojito zaslepenej liečby s vysadením (3. časť) s dávkou 25 mg v porovnaní s 1,0 % v skupine s placebom. V štúdii neboli hlásení žiadni pacienti s ALT a/alebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ a celkovým bilirubínom $> 2 \times \text{ULN}$.

Reakcie z precitlivosti

V priebehu prvých 2 týždňov liečby boli hlásené prípady reakcií z precitlivosti (t. j. vyrážka, erytém, alergický edém, alergická dermatitída), ktoré boli mierne až stredne závažné. 2 pacienti vysadili liečbu, z toho 1 bol hospitalizovaný.

Znížená koncentrácia hemoglobínu

Priemerná koncentrácia hemoglobínu vo východiskovom stave bola 13,9 g/dl pre aprocitentán 12,5 mg, 13,9 g/dl pre aprocitentán 25 mg a 14,1 g/dl pre placebo. Počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej liečby (1. časť) bol hlásený priemerný pokles koncentrácie hemoglobínu o 0,80 g/dl u pacientov dostávajúcich aprocitentán 12,5 mg, o 0,85 g/dl u pacientov dostávajúcich aprocitentán 25 mg, v porovnaní s poklesom o 0,4 g/dl u pacientov dostávajúcich placebo. Na konci 32-týždňovej jednoducho zaslepenej liečby (2. časť), počas ktorej všetci pacienti dostávali aprocitentán 25 mg, zostal priemerný pokles koncentrácie hemoglobínu nezmenený na hodnote 0,87 g/dl v porovnaní s východiskovou hodnotou. Reverzibilita účinku sa pozorovala do 4 týždňov od vysadenia.

Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti východiskovej hodnote na menej ako 10 g/dl bol hlásený u 6,4 % pacientov počas 48-týždňového vystavenia aprocitentánu 25 mg. U týchto pacientov bol rozsah koncentrácie hemoglobínu vo východiskovom stave 10,3 až 15,4 g/dl.

Opatrenia, ktoré sa majú prijať v prípade výskytu zníženia koncentrácie hemoglobínu, sú opísané v časti 4.4.

Znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie

Priemerná hodnota eGFR vo východiskovom stave bola 76,2, 76,7 a 76,2 ml/min/1,73 m² pre aprocitentán 12,5 mg, 25 mg a placebo v uvedenom poradí. Počas 4-týždňovej dvojito zaslepanej liečby (1. časť) bol hlásený priemerný pokles hodnoty eGFR o 1,2 a 2,4 ml/min/1,73 m² u pacientov dostávajúcich aprocitentán 12,5 mg a 25 mg v uvedenom poradí v porovnaní s poklesom o 0,6 ml/min/1,73 m² u pacientov dostávajúcich placebo. Na konci 32-týždňovej jednoducho zaslepanej liečby (2. časť) bol priemerný pokles hodnoty eGFR o 2,3 ml/min/1,73 m² a táto hodnota zostala stabilná až do konca štúdie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Aprocitentán sa podával ako jedna dávka až 600 mg a ako viacero dávok až 100 mg denne zdravým účastníkom (24-krát a 4-krát viac ako maximálna schválená dávka, v uvedenom poradí).

Pozorovali sa nežiaduce reakcie bolesť hlavy, upchatie nosa, nauzea a infekcia horných dýchacích ciest.

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby prijať štandardné podporné opatrenia. Vzhľadom na možné predĺženie intervalu QT pri veľmi vysokých koncentráciách (t. j. viac ako 22 tabliet aprocitentánu 12,5 mg) sa má zvážiť monitorovanie EKG. Je nepravdepodobné, že by bola účinná dialýza, pretože aprocitentán je vo veľkej miere viazaný na proteíny (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KN01

Mechanizmus účinku

Endotelín (ET)-1 prostredníctvom svojich receptorov (ET_A a ET_B) sprostredkúva rôzne účinky, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia buniek a zápal a je regulovaný na vyššie koncentrácie v prípade hypertenzie. Aprocitentán je dvojité ERA, ktorý inhibuje viazanie ET-1 na receptory ET_A a ET_B, a tým aj účinky sprostredkované týmito receptormi.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

V dôkladnej štúdii intervalu QT u zdravých účastníkov podávanie 25 mg aprocitentánu (maximálna terapeutická dávka) jedenkrát denne v ustálenom stave nepredĺžilo interval QTc, pretože horný limit 90 % intervalu spoľahlivosti priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote QTc s korekciou s ohľadom na placebo bol menší ako 10 ms.

Pri štvornásobku maximálnej terapeutickej dávky (100 mg) bol horný limit 90 % intervalu spoľahlivosti priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote QTc s korekciou s ohľadom na placebo 10,4 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť aprocitentánu sa vyhodnocovala v jednej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií 3. fázy.

Pacienti s nekontrolovaným krvným tlakom (systolický krvný tlak [SBP] ≥ 140 mmHg) napriek použitiu aspoň troch antihypertenzív a po vylúčení pseudorezistentnej hypertenzie (napr. efekt merania v ordinácii, nevhodné meranie krvného tlaku, sekundárne príčiny hypertenzie) sa považovali za majúci rezistentnú hypertenziu.

Pacienti počas štúdie prešli na štandardizovanú základnú antihypertenznú liečbu pozostávajúcu z blokátora angiotenzínových receptorov (valsartan 160 mg), blokátora vápnikových kanálov (amlodipín 5 alebo 10 mg) a diuretika (hydrochlorotiazid 25 mg). Pacienti so súbežným užívaním betablokátorov pokračovali v tejto liečbe aj počas štúdie ako s doplnkom k štandardizovanej základnej antihypertenznej liečbe a skúšanej liečbe.

Spolu 730 pacientov dostávalo buď aprocitentán 12,5 mg, aprocitentán 25 mg, alebo placebo jedenkrát denne počas úvodnej 4-týždňovej dvojito zaslepenej liečby (1. časť). Potom pacienti dostávali aprocitentán 25 mg jedenkrát denne počas 32-týždňovej jednoducho zaslepenej liečby (2. časť). Na konci 32. týždňa boli pacienti znova randomizovaní na užívanie buď aprocitentánu 25 mg, alebo placebo jedenkrát denne počas 12-týždňovej dvojito zaslepenej liečby s vysadením (3. časť) (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Návrh štúdie 3. fázy

	Liečba	1. časť (4 týždne)	2. časť (32 týždňov)	3. časť (12 týždňov)
Návrh		DB, placebom kontrolovaná, randomizovaná (1 : 1 : 1)	SB	DB-WD, placebom kontrolovaná, randomizovaná (1 : 1)
Trvanie		0. týždeň – 4. týždeň	4. týždeň – 36. týždeň	36. týždeň – 48. týždeň
Liečba ako doplnok základnej liečby*	Aprocitentán 25 mg Aprocitentán 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, CCB a diuretikum.

ARB = blokátor angiotenzínových receptorov, CCB = blokátor kalciových kanálov, DB = dvojito zaslepená, DB-WD = dvojito zaslepená s vysadením, N = počet pacientov, SB = jednoducho zaslepená.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena SBP v sede (SiSBP) medzi východiskovým stavom a 4. týždňom počas dvojito zaslepenej liečby (1. časť), ktorá sa merala pri minimálnej hladine formou automatizovaného merania krvného tlaku v ordinácii v neprítomnosti iných osôb (uAOBP).

Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola zmena v SiSBP meraná pri minimálnej hladiny formou uAOBP medzi východiskovým stavom dvojito zaslepenej časti s vysadením (36. týždeň) a 40. týždňom (3. časť).

Pacienti mali priemerný vek 61,7 roka (rozsah 24 až 84 rokov, 34,1 % malo ≥ 65 rokov a < 75 rokov, 9,9 % malo ≥ 75 rokov) a 59,5 % bolo mužov. Pacienti boli belosi (82,9 %), Afroameričania (11,2 %) alebo Ázijčania (5,2 %). Priemerná telesná hmotnosť bola 97,6 kg (rozsah 46 až 196 kg) a priemerný BMI bol 33,7 kg/m² (rozsah 18 až 64 kg/m²).

Pacienti mali v zdravotnej anamnéze diabetes mellitus 2. typu (54,1 %), ischemické ochorenie srdca (30,8 %), cievne poruchy centrálnej nervovej sústavy (23,0 %), chronické ochorenie obličiek v štádiu 3 a 4 (22,2 %, 19,3 % pacientov malo eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m² a 2,9 % malo eGFR

15 – 29 ml/min/1,73 m²), kongestívne zlyhávanie srdca (19,6 %) a syndróm spánkového apnoe (14,1 %). 63,0 % pacientov užívalo štyri alebo viac antihypertenzív.

Populácie, ktoré sa v štúdiu 3. fázy neskúmali, sú opísané v častiach 4.2, 4.3 a 4.4.

Pri dávkach aprocitentánu 12,5 a 25 mg sa preukázalo štatisticky významné zníženie SiSBP v 4. týždni oproti placebo. Účinok liečby bol konzistentný aj v prípade diastolického krvného tlaku v sede (SiDBP) (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Zníženie krvného tlaku v sede (mmHg) pri minimálnej koncentrácii meraného formou uAOBP v 4. týždni dvojito zaslepenej liečby

Liečebná skupina	N	Východisková hodnota [#] Priemer	Priemer LS	Rozdiel oproti placebo	
				Priemer LS	Hodnota p
SiSBP (primárny ukazovateľ)			Priemer LS (97,5 % CL)	Priemer 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			Priemer LS (95 % CL)	Priemer 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 východisková hodnota.

* Štatisticky preukazné na úrovni 2,5 %, ktorá bola vopred stanovená v stratégii testovania.

BP = krvný tlak, CL = limit spoľahlivosti, DB = dvojito zaslepená, Priemer LS = priemer najmenších štvorcov, SiDBP = diastolický krvný tlak v sede, SiSBP = systolický krvný tlak v sede, uAOBP = automatické meranie krvného tlaku bez prítomnosti zdravotníckeho personálu

Pretrvávajúce účinky aprocitentánu na zníženie krvného tlaku sa preukázalo aj v dvojito zaslepenej liečbe s vysadením (3. časť). U pacientov, ktorí boli znova randomizovaní na užívanie placebo, sa priemerná hodnota SiSBP zvýšila, zatiaľ čo u pacientov, ktorí boli znova randomizovaní na užívanie aprocitentánu 25 mg, bol priemerný účinok na SiSBP stabilný, čo viedlo k štatisticky preukaznému rozdielu. Účinok liečby bol konzistentný aj v prípade SiDBP (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Pretrvávajúce zníženie krvného tlaku v sede (mmHg) pri minimálnej koncentrácii meraného formou uAOBP v 40. týždni dvojito zaslepenej liečby s vysadením

Liečebná skupina	N	Východisková hodnota DB-WD# Priemer	Priemer LS (95 % CL)	Rozdiel oproti placebo	Hodnota p
				Priemer LS (95 % CL)	
SiSBP (kľúčový sekundárny ukazovateľ)					
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)	—	—

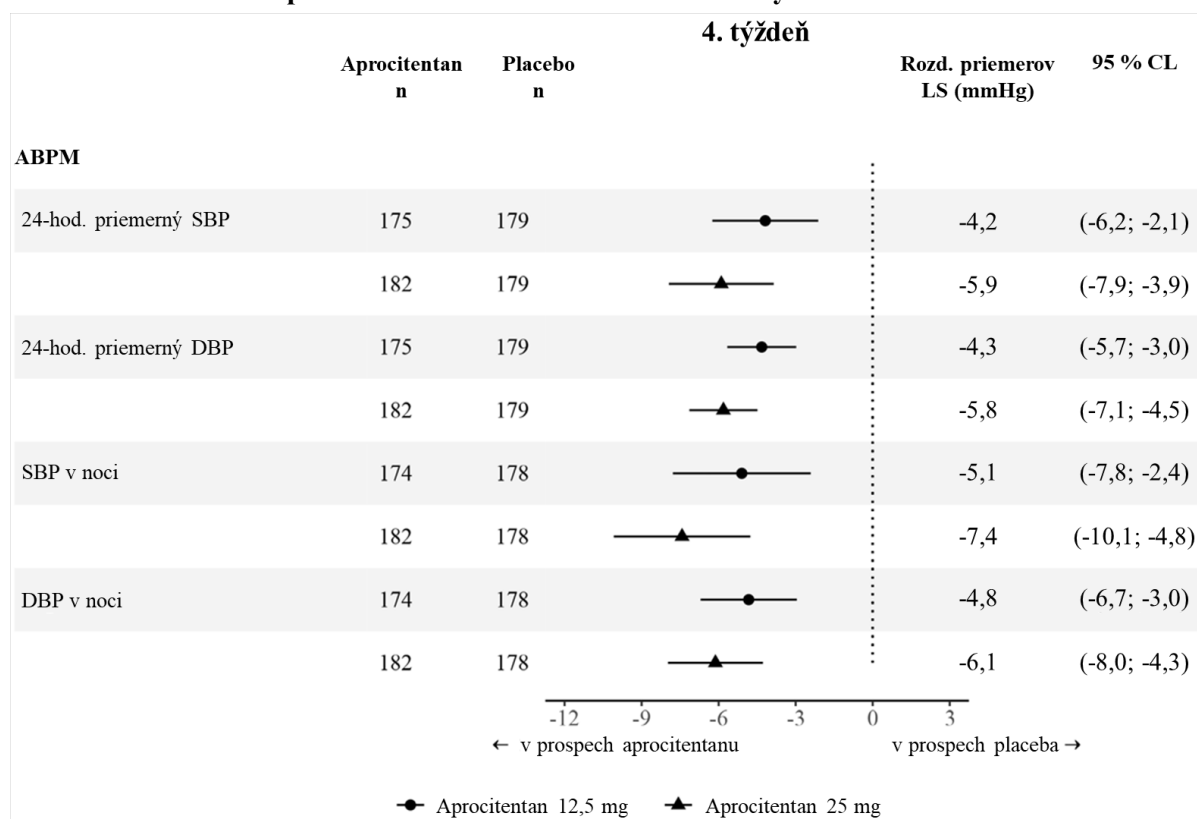
Pozorovaná východisková hodnota. Východisková hodnota liečby DB-WD: 36. týždeň.

* Štatisticky preukazné na úrovni 5 %, ktorá bola vopred stanovená v stratégii testovania.

BP = krvný tlak, CL = limit spoľahlivosti, DB-WD = dvojito zaslepená s vysadením, Priemer LS = priemer najmenších štvorcov, SiDBP = diastolický krvný tlak v sede, SiSBP = systolický krvný tlak v sede, uAOBP = automatické meranie krvného tlaku bez prítomnosti zdravotníckeho personálu

Účinok bol takisto konzistentný pre SBP a DBP merané formou ambulantného monitorovania krvného tlaku (ABPM) a pri hodnotení cez deň, v noci a v 24-hodinových obdobiach v 4. týždni (obrázok 1) a 40. týždni.

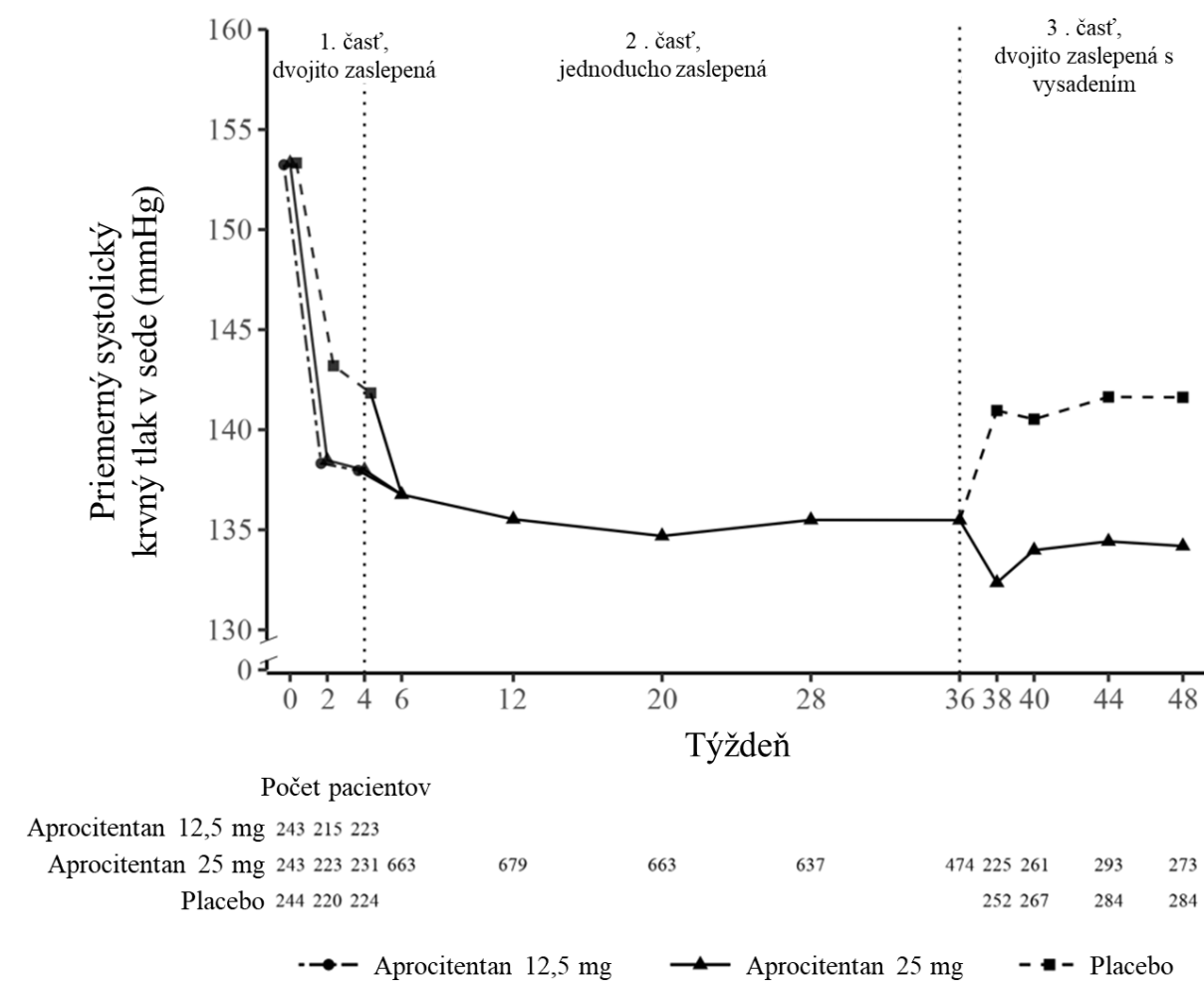
Obrázok 1: Zmeny oproti východiskovému stavu v systolicom a diastolicom KT s korekciou s ohľadom na placebo meranom formou ABPM v 4. týždni



ABPM = ambulantné monitorovanie krvného tlaku, KT = krvný tlak, CL = limity spoľahlivosti, DBP = diastolický krvný tlak, Rozd. priemeru LS = rozdiel priemeru najmenších štvorcov oproti placebo, SBP = systolický krvný tlak.

Významná časť (t. j. aspoň 90 %) účinku na zníženie krvného tlaku sa pozorovala v prvých dvoch týždňoch liečby aprocitentánom.

Obrázok 2: Priemerný systolický krvný tlak v sede meraný formou uAOBP v priebehu 48 týždňov



Účinok aprocitentánu bol konzistentný naprieč podskupinami podľa veku (vrátane pacientov vo veku ≥ 75 rokov), pohlavia, rasy (vrátane černochoch a pacientov s afroamerickým pôvodom), BMI, východiskového pomeru albumínu a kreatinínu v moči (UACR), východiskového eGFR a zdravotnej anamnézy diabetu a bol konzistentný s účinkom v celkovej populácii.

Účinok na UACR/eGFR

Po 4 týždňoch sa pozorovalo zníženie hodnoty UACR o 30 % (95 % limity spoľahlivosti 20 – 39 %) a o 34 % (95 % limity spoľahlivosti 25 – 42 %) v prípade aprocitentánu 12,5 a 25 mg v uvedenom poradí v porovnaní s účastníkmi randomizovanými na užívanie placebo. Tento účinok sa vytratil po vysadení liečby. Pokiaľ ide o eGFR, došlo k priemernému poklesu $-1,2$ ml/min/ $1,73$ m² pre aprocitentán 12,5 mg a $-2,4$ ml/min/ $1,73$ m² pre aprocitentán 25 mg počas prvých 4 týždňov liečby (oproti $-0,6$ ml/min/ $1,73$ m² pre placebo), potom nasledovala stabilizácia hodnoty eGFR až do konca štúdie, a to vrátane pacientov s nízkymi východiskovými hodnotami (< 60 ml/min). Účinok aprocitentánu na ochranu koncových orgánov sa neskúmali.

Účinky na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu

Účinky aprocitentánu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu sa neskúmali.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s aprocitentánom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálna koncentrácia aprocitentánu v plazme ($C_{\max}$) sa dosiahla medzi 4 a 5 hodinou po podaní 25 mg. Koncentrácie v plazme sa zvyšovali spôsobom úmerným dávke po podávaní 5 mg, 25 mg a 100 mg jedenkrát denne. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní nie je známa.

Pri podávaní jedenkrát denne sa podmienky ustáleného stavu dosiahli do 8. dňa a akumulácia v porovnaní s 1. dňom bola približne 3-násobná.

Vplyv jedla

Keď zdraví účastníci užívali liek vo forme kapsúl (používali sa v počiatkových klinických štúdiách) spolu s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku, medián času do dosiahnutia hodnoty $C_{\max}$ ($t_{\max}$) pre aprocitentán bol približne o jednu hodinu skôr, pričom hodnota $C_{\max}$ bola približne 1,7-násobkom hodnoty v stave nalačno. Celkové vystavenie vyjadrené ako $AUC_{0-\infty}$ bolo približne 1,2-násobkom hodnoty pozorovanej v stave nalačno. Účinok jedla v prípade filmom obalenej tablety sa osobitne neskúmal. V hlavnej štúdii 3. fázy sa filmom obalené tablety aprocitentánu podávali bez ohľadu na príjem potravy. Neočakáva sa, že by absorpcia aprocitentánu bola ovplyvnená jedlom.

Distribúcia

Aprocitentán mal predpokladaný objem distribúcie približne 20 l a bol vo veľkej miere viazaný na proteíny plazmy (> 99 %). Pomer krvi k plazme bol 0,63.

Biotransformácia

Aprocitentán sa takmer výlučne zistil nezmenený v plazme.

Hlavnými metabolickým dráhami aprocitentánu boli N-glukozidácia sulfamidovej časti katalyzovaná glukuronyltransferázami UGT1A1 a UGT2B7 a hydrolýza sulfamidovej časti na príslušný aminopyrimidín. Hydrolýza bola prevažne neenzymatická.

Eliminácia

Po podaní rádioaktívne označenej dávky aprocitentánu bolo približne 52 % rádioaktívne označeného materiálu súvisiaceho s liekom eliminovaných močom a 25 % stolicou. Celkovo 0,2 % podanej dávky sa získalo z moču a 6,8 % zo stolice vo forme nezmeneného aprocitentánu.

Predpokladaný klírens z tela po perorálnom podaní je 0,30 l/h. Terminálny polčas aprocitentánu v plazme je približne 46 hodín.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Nepozoroval sa žiaden klinicky relevantný vplyv veku (18 – 84 rokov), pohlavia, telesnej hmotnosti ani rasy na FK aprocitentánu.

Porucha funkcie obličiek

Celková expozícia aprocitentánu (AUC) u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 – 29 ml/min) v porovnaní so zdravými účastníkmi sa zvýšila priemerne o 40 %. Tento nárast sa nepovažuje za klinicky relevantný (pozri časť 4.2). Viazanie aprocitentánu na proteíny plazmy nebolo ovplyvnené funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Celková expozícia aprocitentánu (AUC) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými účastníkmi sa zvýšila priemerne o 23 %.

Tento nárast sa nepovažuje za klinicky relevantný (pozri časť 4.2). Viazanie apocitentanu na proteíny plazmy nebolo ovplyvnené funkciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fototoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Histologické nálezy v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní (degeneratívne zmeny pečene, nálezy v nosovej dutine a zmeny semenníkov) sa pozorovali iba pri vystaveniach dostatočne vyšších ako maximálne vystavenie u ľudí, čo nasvedčuje nízkemu významu pre klinické použitie.

Toxicita pre reprodukciu a vývin

U potkanov a psov sa po opakovanom podávaní pozorovala degenerácia semenovodov s bezpečnostnými hranicami 8 (20,6)-násobku a 4,9 (16,6)-násobku celkového vystavenia (vystavenia voľnej forme) pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí, v uvedenom poradí. Nezistili sa však žiadne účinky na fertilitu ani spermatogézu u samcov potkanov.

U samic potkanov sa pozorovala minimálne zvýšená predimplantačná strata (nižší počet žltých teliesok, miest implantácie a živých embryí) pri 11 (29)-násobku celkového vystavenia (vystavenia voľnej forme) pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí. Nezistili sa žiadne účinky na správanie pri párení a reprodukčný výkon.

Apocitentan nevyvolal teratogenicitu v štúdiách s gravidnými potkanmi a králikmi s bezpečnostnými hranicami 2 (6)-násobku a 14 (3)-násobku celkového vystavenia (vystavenia voľnej forme) pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí, v uvedenom poradí. V prípade ERA ako triedy sa však preukázala teratogenita u potkanov a králikov, pričom pozorované malformácie nasvedčujú závažným účinkom na vývinové procesy na začiatku gravidity (migrácia buniek neurálneho valu). Keďže teratogénny potenciál apocitentanu sa skúmal iba pri vystaveniach mierne vyšších ako vystavenia pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí, nie je známe, aké vystavenia môžu vyvolať nežiaduce účinky na embryo-fetálny vývin.

V štúdiách prenatalného a postnatalného vývinu sa u samic potkanov liečených od neskorej gravidity a počas laktácie preukázalo znížené prežívanie mláďat a narušenie reprodukčnej schopnosti potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy
hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza

Filmový obal tablety

poly(vinylalkohol)
hydroxypropylcelulóza
trietyl-citrát
mastenec
koloidný hydratovaný oxid kremičitý
oxid titaničitý
červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale (HDPE fľaša alebo blistre) na ochranu pred vlhkosťou (nevyžadujú sa žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie).

HDPE fľaše udržiavajte dôkladne uzatvorené na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety

Biela, nepriehľadná HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom a indukčnou tesniacou vložkou obsahujúcou silikagélové vysúšadlo a 30 filmom obalených tabliet.

Perforované blistre s jednotlivými dávkami v hliníkovom obale tvarovanom za studena, s vysúšadlom a hliníkovou pretláčacou krycou fóliou obsahujúce 10 × 1 filmom obalených tabliet.

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety

Biela, nepriehľadná HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom a indukčnou tesniacou vložkou obsahujúca silikagélové vysúšadlo a 30 filmom obalených tabliet.

Perforované blistre s jednotlivými dávkami v hliníkovom obale tvarovanom za studena, s vysúšadlom a hliníkovou pretláčacou krycou fóliou obsahujúce 10 × 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. jún 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, kde je liek JERAYGO registrovaný, všetci pacienti, u ktorých sa očakáva, že budú liek JERAYGO užívať, mali prístup k nasledujúcim vzdelávacím materiálom alebo ich dostali:

- Karta pacienta

Karta pacienta je určená pre pacientov, ktorým bol predpísaný liek JERAYGO, a má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky/pokyny:

Teratogenicita:

- Liek JERAYGO môže narušiť vývin nenarodeného dieťaťa.
- Tehotné ženy nesmú užívať liek JERAYGO.

- Ženy v plodnom veku musia používať spoľahlivú formu antikoncepcie.
- Odporúčanie urobiť tehotenský test pre začatím užívania lieku JERAYGO, raz za mesiac počas liečby a jeden mesiac po vysadení liečby.
- Potreba okamžitého hlásenia akéhokoľvek tehotenstva, ktoré sa vyskytne, ošetrojúcemu lekárovi.

Poškodenie pečene:

- Odporúča sa pravidelné monitorovanie funkcie pečene, pretože tak ako iné lieky rovnakej triedy, aj liek JERAYGO môže spôsobiť poškodenie pečene.
 - Opis prejavov, ktoré sa môžu vyskytnúť v prípade problémov s pečeňou.
 - Potreba hlásenia akýchkoľvek prejavov, ktoré by mohli byť spôsobené problémami s pečeňou, ošetrojúcemu lekárovi.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Intervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Držiteľ rozhodnutia o registrácii má s cieľom bližšie charakterizovať dlhodobú kardiovaskulárnu bezpečnosť apocitentanu u pacientov s rezistentnou hypertenziou vykonať randomizovanú, aktívnym komparátorom kontrolovanú štúdiu u dospelých pacientov s rezistentnou hypertenziou podľa dohodnutého protokolu a predložiť výsledky štúdie.	Záverečná správa: 31. máj 2031

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

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

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety

aprocitentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1818/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

JERAYGO 12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety

aprocitentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/24/1818/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA (FLAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety
aprocitentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg aprocitentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/24/1818/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

JERAYGO 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety

aprocitentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg aprocitentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/24/1818/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA (BLISTER)

1. NÁZOV LIEKU

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety
aprocitentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

10 × 1 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodných blistroch na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/24/1818/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

JERAYGO 12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

JERAYGO 12,5 mg tablety

aprocitentán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Idorsia

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA (BLISTER)

1. NÁZOV LIEKU

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety
aprocitentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg aprocitentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

10 × 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodných blistroch na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1818/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

JERAYGO 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

JERAYGO 25 mg tablety

aprocitentán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Idorsia

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Karta pacienta

KARTA PACIENTA JERAYGO (aprocitentán)

Na liečbu rezistentného vysokého krvného tlaku (hypertenzie).

Táto karta obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré potrebujete poznať, ak sa liečite liekom JERAYGO.

Túto kartu ukážte každému lekárovi, ktorý sa podieľa na vašej zdravotnej starostlivosti.

SK

Ak si počas liečby liekom JERAYGO všimnete prejavy problémov s pečeňou, alebo ak otehotníte, ihneď to povedzte svojmu predpisujúcemu lekárovi.

Meno predpisujúceho lekára:

Telefónne číslo predpisujúceho lekára:

Tehotenstvo

Liek JERAYGO môže narušiť vývin nenarodeného dieťaťa. Preto nesmiete užívať liek JERAYGO počas tehotenstva, a počas užívania lieku JERAYGO nesmiete otehotnieť.

Odporúčame vám, aby ste si urobili tehotenský test pred začatím liečby liekom JERAYGO, raz za mesiac počas liečby a jeden mesiac po skončení liečby, a to aj vtedy, ak si myslíte, že nie ste tehotná.

Antikoncepcia

Počas liečby liekom JERAYGO a jeden mesiac po skončení liečby musíte používať spoľahlivú formu antikoncepcie.

Vhodný spôsob antikoncepcie a akékoľvek ďalšie otázky, ktoré máte, prekonzultujte so svojím lekárom.

Problémy s pečeňou

JERAYGO môže poškodiť vašu pečeň. Predtým, ako začnete užívať JERAYGO a počas liečby vám lekár urobí krvný test na kontrolu pečene. Medzi príznaky možnej nesprávnej funkcie pečene patria:

- nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie,
- horúčka,
- bolesť v pravej hornej časti brucha,

- zožltnutie pokožky alebo očných bielok (žltáčka),
- tmavo sfarbený moč,
- svrbenie kože,
- nezvyčajná únava alebo vyčerpanosť (letargia),
- strata chuti do jedla.

Ak si všimnete ktorýkoľvek z týchto príznakov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety aprocitentán

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

Okrem tejto písomnej informácie je súčasťou balenia aj karta pacienta. Táto karta obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré potrebujete vedieť pred liečbou týmto liekom, počas liečby a po nej.

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je JERAYGO a na čo sa používa

JERAYGO obsahuje liečivo nazývané aprocitentán, ktoré patrí do triedy liekov nazývaných „antagonisty endotelínových receptorov“.

Tento liek sa používa na liečbu hypertenzie (vysokého krvného tlaku) u dospelých, ktorých krvný tlak nemožno dostatočne kontrolovať najmenej tromi inými liekmi (tzv. rezistentná hypertenzia).

Tento liek funguje tak, že bráni zužovaniu krvných ciev, v dôsledku čoho sa krvné cievy uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete JERAYGO

Neužívajte JERAYGO

- ak ste alergický na aprocitentán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná, ak plánujete otehotnieť, alebo ak by ste mohli otehotnieť, pretože nepoužívajte spoľahlivú formu antikoncepcie. Pozrite si časť 2 „Tehotenstvo a dojčenie“,
- ak dojčíte. Pozrite si časť 2 „Tehotenstvo a dojčenie“,
- ak máte závažné ochorenie pečene. Pozrite si časť 2 „Upozornenia a opatrenia“.

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte pred začiatkom liečby ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov alebo ak sa u vás niektorý z nich prejaví počas užívania tohto lieku.

Problémy s pečeňou:

JERAYGO môže, podobne ako ostatné lieky v tej istej triede, spôsobovať poruchy pečene. Váš lekár vám pred začatím liečby urobí krvné testy na kontrolu vašej pečene, a môže ich robiť aj počas liečby. Ak sa u vás objavia príznaky problémov s pečeňou, vrátane nasledujúcich, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- nauzea (nevoľnosť) alebo vracanie,
- horúčka,
- bolesť v pravej hornej časti brucha,
- žltacka (ožltnutie kože alebo očných bielok),
- tmavo sfarbený moč,
- svrbenie kože,
- nezvyčajná únava alebo vyčerpanosť,
- strata chuti do jedla.

Edém (opuch/zadržiavanie tekutín):

Ak máte počas užívania tohto lieku a najmä v počiatočných týždňoch liečby prejavy edému, napríklad nezvyčajný prírastok telesnej hmotnosti alebo opuch členkov, chodidiel alebo nôh, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Pomôže vám tento vedľajší účinok zvládnuť.

Ochorenie srdca:

JERAYGO sa neodporúča u pacientov s nestabilizovaným alebo závažným srdcovým ochorením.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- dýchavičnosť,
- prebudenie sa v noci s prejavmi dýchavičnosti,
- rýchle unavenie sa po miernej fyzickej aktivite, ako je chôdza,
- rýchly nárast telesnej hmotnosti,
- opuch členkov alebo chodidiel,
- bolesť a nepríjemné pocity v hrudníku.

Anémia (nízky počet červených krviniek):

Počas užívania tohto lieku a iných antagonistov endotelínových receptorov sa vyskytol pokles koncentrácie hemoglobínu (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša kyslík v tele) a hematokritu (množstvo krvi, ktoré je tvorené červenými krvinkami), čo môže spôsobiť anémiu. Ak sa u vás počas liečby objavia príznaky anémie, vrátane nasledujúcich, povedzte to svojmu lekárovi:

- závrat,
- únava/nevoľnosť/slabosť,
- rýchla srdcová frekvencia, búšenie srdca,
- bledosť.

Problémy s obličkami:

U pacientov so stredne závažným znížením funkcie obličiek môže počas liečby hroziť zvýšené riziko rozvoja edému a anémie. Liečba liekom JERAYGO sa neodporúča u pacientov so závažným znížením funkcie obličiek.

Pacienti vo veku 75 rokov alebo starší:

Ak máte 75 rokov alebo viac, môžete mať zvýšené riziko rozvoja edému, anémie a srdcovo-cievnych ochorení. Preto má váš lekár sledovať vašu hladinu hemoglobínu a akékoľvek príznaky edému alebo ochorenia srdca.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov, pretože JERAYGO sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a JERAYGO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Obzvlášť dôležité je informovať svojho lekára, ak užívate aj metotrexát (liek používaný na liečbu rakoviny, reumatoidnej artritídy alebo psoriázy) alebo tizanidín (liek používaný na liečbu svalových kŕčov). JERAYGO môže ovplyvniť účinok týchto liekov.

Tehotenstvo a -dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, neužívajte tento liek.

Deti vystavené JERAYGO v maternici môžu byť poškodené.

- **Neužívajte** tento liek, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.
- Ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak otehotníte počas užívania tohto lieku alebo krátko po jeho vysadení (do jedného mesiaca), **ihneď vyhľadajte svojho lekára**.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, počas užívania tohto lieku a jeden mesiac po skončení liečby používajte spoľahlivú formu antikoncepcie. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár vám odporučí, aby ste si urobili tehotenský test pred začatím užívania tohto lieku, každý mesiac počas jeho užívania a jeden mesiac po skončení liečby týmto liekom.

Táto informácia je zhrnutá v karte pacienta, ktorá je súčasťou balenia tohto lieku.

Ak otehotníte, prestaňte užívať tento liek (pozri časť 2 „Neužívajte JERAYGO“).

Nie je známe, či JERAYGO prechádza do materského mlieka. Počas užívania tohto lieku nedojčíte (pozri časť 2 „Neužívajte JERAYGO“). Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

JERAYGO môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako je bolesť hlavy alebo nízky krvný tlak (hypotenzia) (uvedené v časti 4), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

JERAYGO obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje cukor nazývaný laktóza. Ak máte neznášanlivosť niektorých cukrov, pred užitím tohto lieku sa obráťte na svojho lekára.

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

3. Ako užívať JERAYGO

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

Váš lekár stanoví dávku JERAYGO, ktorú máte užívať. Odporúčaná dávka je jedna 12,5 mg tableta jedenkrát denne. Následne sa dávka môže zvýšiť na jednu 25 mg tabletu jedenkrát denne, ak nemáte závažné vedľajšie účinky a ak váš lekár usúdi, že váš krvný tlak je potrebné ďalej znižovať.

Tablety sú určené na prehĺtnutie vcelku. Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac JERAYGO, ako máte

Ak užijete viac tohto lieku, ako máte, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ak zabudnete užiť JERAYGO

Ak zabudnete užiť tento liek, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň a neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. V rovnaký deň sa nesmú užiť dve dávky.

Ak prestanete užívať JERAYGO

Na kontrolu vysokého krvného tlaku (hypertenzie) musíte neustále užívať tento liek. Neprestávajúť užívať JERAYGO bez súhlasu vášho lekára.

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Počas užívania tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- edém (opuch, napríklad členov a chodidiel)/zadržiavanie tekutín (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- anémia (nízky počet červených krviniek alebo znížená koncentrácia hemoglobínu) (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“),
- precitlivosť (alergické reakcie),
- dyspnoe (dýchavičnosť),
- bolesť hlavy,
- infekcie horných dýchacích ciest (nosa a hrdla).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100):

- hypotenzia (nízky krvný tlak),
- zvýšené hodnoty krvných pečeňových testov,
- sčervenanie kože,
- zníženie rýchlosti filtrácie v obličkách na začiatku liečby,
- zvýšenie telesnej hmotnosti na začiatku liečby.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať JERAYGO

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a obale (fľaši alebo blistri) po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale (fľaši alebo blistroch) na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo JERAYGO obsahuje

Liečivo je aprocitentán.

JERAYGO 12,5 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 12,5 mg aprocitentánu.

JERAYGO 25 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 25 mg aprocitentánu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „JERAYGO obsahuje laktózu a sodík“), hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „JERAYGO obsahuje laktózu a sodík“), stearát horečnatý a mikrokryštalická celulóza.

Filmový obal tablety: poly(vinylalkohol) (E1203), hydroxypropylcelulóza (E463), trietyl-citrát, mastenec (E553b), koloidný hydratovaný oxid kremičitý (E551), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá JERAYGO a obsah balenia

JERAYGO 12,5 mg sa dodáva ako žlté až oranžové, okrúhle bikonvexné (priemer 6 mm) filmom obalené tablety (tablety), s vyrytým nápisom „AN“ na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.

JERAYGO 25 mg sa dodáva ako ružové, okrúhle bikonvexné (priemer 6 mm) filmom obalené tablety (tablety), s vyrytým nápisom „AN“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

JERAYGO (12,5 mg a 25 mg) je dostupný vo fľašiach s 30 filmom obalenými tabletami a v blistrových baleniach s 10 × 1 filmom obalenými tabletami v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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