

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten
JERAYGO 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Aprocitentan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 12,5 mg Filmtablette enthält 54 mg Lactose-Monohydrat.

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Aprocitentan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 25 mg Filmtablette enthält 45,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind gelb bis orange, rund und bikonvex (6 mm Durchmesser) und tragen die Prägung „AN“ auf der einen Seite und sind glatt auf der anderen Seite.

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind rosa, rund und bikonvex (6 mm Durchmesser) und tragen die Prägung „AN“ auf der einen Seite und „25“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JERAYGO wird zur Behandlung der resistenten Hypertonie bei Erwachsenen in Kombination mit mindestens drei Antihypertensiva angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 12,5 mg oral. Bei Patienten, die die 12,5-mg-Dosis vertragen und eine strengere Blutdruckkontrolle benötigen, kann die Dosis auf einmal täglich 25 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn der Patient eine Dosis versäumt hat, sollte er angewiesen werden, die Behandlung am nächsten Tag fortzusetzen und nicht zwei Dosen am selben Tag einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten über 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] von 15-29 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Aprocitentan wurde bei Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min oder bei Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen, nicht untersucht; JERAYGO wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Aprocitentan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht; bei diesen Patienten darf keine Behandlung mit JERAYGO begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aprocitentan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

JERAYGO kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Filmtabletten haben keine Bruchkerbe und müssen im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; mit oder ohne Leberzirrhose) (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter, schwangere und stillende Frauen

JERAYGO ist für die Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung, monatlich während der Behandlung und einen Monat nach Beendigung der Behandlung Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine Schwangerschaft feststellen zu können (siehe Abschnitt 4.6).

Lebertoxizität

Erhöhte Aminotransferase und Lebertoxizität sind bekannte Effekte anderer Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs). In klinischen Studien mit Aprocitan wurde in seltenen Fällen über erhöhte Transaminasewerte berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

JERAYGO darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und wird bei Patienten mit erhöhter Aminotransferase (> 3 -Fache der Obergrenze des Normalwertes [ULN]) nicht empfohlen. Vor Beginn der Behandlung mit JERAYGO sind die Leberwerte zu bestimmen.

Während der Behandlung wird eine Überwachung der Leberwerte empfohlen. Bei einer anhaltenden, ungeklärten, klinisch relevanten Erhöhung der Aminotransferase, oder wenn die Erhöhung von einem Anstieg des Bilirubins $> 2 \times$ ULN oder von klinischen Symptomen einer Hepatotoxizität begleitet wird, muss die Behandlung mit JERAYGO beendet werden.

Flüssigkeitsretention

Periphere Ödeme und Flüssigkeitsretention sind bekannte Auswirkungen von ERAs und wurden in klinischen Studien mit Aprocitan beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beginn der Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention, wie Ödeme oder Gewichtszunahme, überwacht werden. Bei Auftreten einer klinisch signifikanten Flüssigkeitsretention muss der Patient untersucht werden, um die Ursache und die Notwendigkeit einer zusätzlichen unterstützenden Behandlung zu ermitteln, einschließlich zusätzlicher Diuretika oder einer Erhöhung der Dosis des derzeit verschriebenen Diuretikums (je nach Bedarf), bevor eine Dosisreduktion oder das Absetzen von JERAYGO in Betracht gezogen wird.

Bei Patienten, die vor Beginn der Therapie mit JERAYGO mit Schleifendiuretika behandelt wurden, sollte das Schleifendiuretikum zu Beginn der Behandlung nicht durch ein weniger wirksames Diuretikum ersetzt werden.

Bei Patienten mit zugrundeliegender Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) oder vorbestehender Herzinsuffizienz, die JERAYGO einnehmen, kann ein höheres Risiko für eine Flüssigkeitsretention bestehen, ebenso bei älteren Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit Diabetes oder stark adipösen Patienten (Body Mass Index [BMI] ≥ 40 kg/m²). Bei der Umstellung auf 25 mg muss bei diesen Patienten das Risiko einer zunehmenden Flüssigkeitsretention, die möglicherweise zu einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulären (CV) Ereignissen führen kann, berücksichtigt werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Aprocitentan wurde nicht bei Patienten mit instabiler oder schwerer Herzerkrankung, wie z. B. unkontrollierter symptomatischer Arrhythmie (einschließlich Vorhofflimmern), Herzinsuffizienz im Stadium III-IV oder Stadium II der New York Heart Association mit relevanter Klappenerkrankung, mit einer NT-proBNP-Plasmakonzentration ≥ 500 pg/ml oder mit kürzlich stattgehabter/stattgehabtem (innerhalb der letzten 6 Monate) instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt, transitorischer ischämischer Attacke oder Schlaganfall untersucht. JERAYGO wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Aufgrund des allgemeinen Risikos von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit resistenter Hypertonie und da Aprocitentan eine Flüssigkeitsretention verursachen kann, sollten Patienten mit einem hohen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz oder andere kardiovaskuläre Ereignisse auf Anzeichen und Symptome einer Flüssigkeitsretention überwacht werden.

Der Nutzen und das Risiko einer Fortsetzung bzw. eines Abbruchs der Behandlung mit JERAYGO bei Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen während der Behandlung sind individuell zu bewerten.

Abnahme der Hämoglobinkonzentration

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits ist nach Verabreichung von ERAs aufgetreten und wurde in klinischen Studien zu Aprocitentan beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Abnahme wurde auf die Vergrößerung des Plasmavolumens (Hämodilution) zurückgeführt. In den klinischen Studien zu Aprocitentan stabilisierte sich die Abnahme nach vierwöchiger Behandlung, blieb während einer anhaltenden Behandlung stabil und war innerhalb von vier Wochen nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Eine Behandlung mit JERAYGO wird bei Patienten mit schwerer Anämie (< 8 g/dl) nicht empfohlen. Wenn klinisch angezeigt, sollte die Hämoglobinkonzentration vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden. Bei klinisch relevanten Anzeichen und Symptomen im Zusammenhang mit einem Hämoglobinabfall ist ein Absetzen von JERAYGO zu erwägen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² besteht während der Behandlung mit JERAYGO möglicherweise ein höheres Risiko für Anämie und Ödeme bzw. Flüssigkeitsretention. Daher wird eine Überwachung der Hämoglobinwerte sowie auf Anzeichen von Flüssigkeitsretention oder Herzinsuffizienz empfohlen.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Aprocitentan bei Patienten mit resistenter Hypertonie und einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder bei dialysepflichtigen Patienten vor; daher wird JERAYGO bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten ab 75 Jahren

Bei Patienten ab 75 Jahren besteht möglicherweise ein höheres Risiko für Anämie, Ödeme bzw. Flüssigkeitsretention, Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Ereignisse. Es wird eine Überwachung der Hämoglobinwerte und auf Anzeichen von Flüssigkeitsretention oder Herzinsuffizienz empfohlen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose-Monohydrat

JERAYGO enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

JERAYGO enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Aprocitentan

Aufgrund seines pharmakokinetischen (PK) Profils ist nicht zu erwarten, dass die Aprocitentan-Exposition durch andere Arzneimittel beeinflusst wird, die Inhibitoren oder Induktoren von Transportern und/oder CYP-Enzymen sind.

Wirkung von Aprocitentan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP-Enzyme und BCRP-Substrate

In einer an gesunden Probanden durchgeführten klinischen Studie hatte die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 50 mg Aprocitentan mit dem sensitiven CYP3A4-Substrat Midazolam keinen Einfluss auf die PK von Midazolam, was den Schluss zulässt, dass keine Wechselwirkung mit CYP-Enzymen besteht, mit Ausnahme der unten beschriebenen möglichen Induktion der Enzyme CYP2B6 und CYP1A2.

In vitro-Studien lassen keine schlüssigen Aussagen hinsichtlich des Potentials von Aprocitentan zur Induktion von CYP2B6 und CYP1A2 zu. Eine *in vivo*-Induktion kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Aprocitentan und CYP1A2-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Tizanidin) ist Vorsicht geboten.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden, die 25 mg Aprocitentan und Rosuvastatin, ein BCRP-Substrat, erhielten, erhöhte die einmal tägliche Gabe von Aprocitentan die C_{max} von Rosuvastatin um 40 %; die Gesamtexposition gegenüber Rosuvastatin, dargestellt als $AUC_{0-\infty}$, blieb jedoch unverändert. Daher können BCRP-Substrate zusammen mit Aprocitentan verabreicht werden.

Aprocitentan hat keinen Einfluss auf die PK von Arzneimitteln, deren PK vom aktiven Transport abhängig ist, mit Ausnahme der unten beschriebenen OAT3-Substrate.

OAT3-Substrate

In vitro ist Aprocitentan ein OAT3-Inhibitor. Daher kann Aprocitentan die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, deren Ausscheidung von OAT3 abhängt. Ob dies zu einem klinisch relevanten Effekt auf die PK gleichzeitig verabreichter OAT3-Substrate führt, kann nicht ausgeschlossen werden, da keine spezielle Interaktionsstudie durchgeführt wurde. Daher ist Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig OAT3-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Methotrexat) verabreicht werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Aprocitentan und hormonellen Kontrazeptiva wurden nicht untersucht. Daher sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

JERAYGO ist für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung und für einen Monat nach Behandlungsende zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, da Frauen während dieser Zeit nicht schwanger werden dürfen. Da mögliche Wechselwirkungen

zwischen Aprocitentan und hormonellen Kontrazeptiva nicht untersucht wurden, sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung, monatlich während der Behandlung und einen Monat nach Behandlungsende einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um eine Schwangerschaft frühzeitig erkennen zu können. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss JERAYGO abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Der Verpackung liegt eine Patientenkarte bei. Sie enthält Informationen zum Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes, zur Notwendigkeit der Anwendung von Maßnahmen zur Empfängnisverhütung und zur Empfehlung von Schwangerschaftstests.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aprocitentan bei Schwangeren vor. Da tierexperimentelle Studien mit anderen ERAs eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben, ist JERAYGO während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Aprocitentan/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurde Aprocitentan während der Laktation in die Milch ausgeschieden.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. JERAYGO ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Ähnlich wie bei anderen ERAs wurde nach der Behandlung mit Aprocitentan eine erhöhte Inzidenz einer Hodentubulusdilataion und, als Langzeitfolge, eine tubuläre Degeneration/Atrophie bei männlichen Ratten beobachtet. Solche Wirkungen wurden jedoch nur bei Aprocitentan-Dosen beobachtet, die weit über der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen liegen, und es traten keine Auswirkungen auf die Fertilität auf (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Patienten, die andere ERAs einnahmen, wurde eine verringerte Spermienzahl beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Aprocitentan die Spermatogenese bei Männern beeinträchtigen kann.

Bei weiblichen Ratten führte Aprocitentan zu einem leicht erhöhten Präimplantationsverlust (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aprocitentan hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können gelegentlich Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen oder Hypotonie) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Aprocitentan waren Ödem/Flüssigkeitsretention (9,1 % [12,5 mg] und 18,4 % [25 mg]) und vermindertes Hämoglobin (3,7 % [12,5 mg] und 1,2 % [25 mg]) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Aprocitentan wurde in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie beurteilt (siehe Abschnitt 5.1). In der Studie erhielten 724 Patienten Aprocitentan, von denen 633 Patienten mindestens 26 Wochen, 192 Patienten mindestens 47 Wochen und 99 Patienten mindestens 48 Wochen behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind gemäß folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ^a	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Vermindertes Hämoglobin ^b	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^c	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Gelegentlich
	Flush	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ^d	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Transaminasen	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem/Flüssigkeitsretention ^e	Sehr häufig
Untersuchungen	Verminderte glomeruläre Filtrationsrate während der Erstbehandlung	Gelegentlich
	Erhöhtes Gewicht während der Erstbehandlung	Gelegentlich

^a Infektion der oberen Atemwege umfasst Pharyngitis und Nasopharyngitis.

^b Vermindertes Hämoglobin umfasst Anämie.

^c Überempfindlichkeit umfasst Ausschlag, Erythem, allergisches Ödem und allergische Dermatitis.

^d Dyspnoe umfasst Belastungsdyspnoe.

^e Ödem/Flüssigkeitsretention umfasst hauptsächlich periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention und Gesichtsoedem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ödem/Flüssigkeitsretention

Ödem/Flüssigkeitsretention scheint dosisabhängig zu sein (9,1 % [12,5 mg] und 18,4 % [25 mg] während der vierwöchigen doppelt verblindeten [DB] Behandlung).

Während der gesamten Studie brachen 0,8 % der Patienten die Behandlung mit Aprocitentan 25 mg aufgrund von Ödem/Flüssigkeitsretention ab.

Die bei Auftreten von Ödem/Flüssigkeitsretention zu ergreifenden Maßnahmen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Während der vierwöchigen DB-Behandlung (Teil 1) wurde bei Patienten, die mit 12,5 mg bzw. 25 mg Aprocitentan behandelt wurden, eine mittlere Zunahme des Körpergewichts von +0,4 kg bzw. +0,6 kg beobachtet, verglichen mit -0,2 kg bei Patienten unter Placebo. Dieser Anstieg war während der 32-wöchigen einfach verblindeten (SB) Behandlung (Teil 2) reversibel.

Erhöhte Transaminasen

Ein Anstieg der Alanin-/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ wurde während der ersten vierwöchigen DB-Behandlung (Teil 1) bei 0 % bzw. 0,4 % der Patienten berichtet, die JERAYGO 12,5 mg bzw. 25 mg erhielten, verglichen mit 0,9 % der Patienten, die Placebo erhielten. 1,5 % der Patienten berichteten über diese Ereignisse während der 32-wöchigen SB-Behandlung (Teil 2), in der alle Studienteilnehmer 25 mg erhielten. 1,3 % der Patienten berichteten über diese Ereignisse während des 12-wöchigen doppelblinden Absetzzeitraums (DB-WD) (Teil 3) unter 25 mg, verglichen mit 1,0 % unter Placebo. In der Studie gab es keine Berichte über Patienten mit ALT und/oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ und Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen (d. h. Hautausschlag, Erythem, allergisches Ödem, allergische Dermatitis) traten innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung auf und waren leicht bis mittelschwer. Zwei Patienten brachen die Behandlung ab, einer davon wurde hospitalisiert.

Vermindertes Hämoglobin

Der mittlere Hämoglobin-Ausgangswert betrug 13,9 g/dl, 13,9 g/dl und 14,1 g/dl unter Aprocitentan 12,5 mg, 25 mg bzw. Placebo. Während der vierwöchigen DB-Behandlung (Teil 1) wurde bei Patienten, die 12,5 mg bzw. 25 mg Aprocitentan erhielten, eine mittlere Abnahme des Hämoglobins um 0,80 g/dl bzw. 0,85 g/dl berichtet, verglichen mit einer Abnahme um 0,4 g/dl bei Patienten, die Placebo erhielten. Am Ende der 32-wöchigen SB-Behandlung (Teil 2), während der alle Patienten 25 mg Aprocitentan erhielten, blieb die mittlere Abnahme des Hämoglobins im Vergleich zum Ausgangswert unverändert bei 0,87 g/dl. Innerhalb von 4 Wochen nach Absetzen wurde eine Reversibilität des Effekts beobachtet.

Bei 6,4 % der Patienten wurde während der 48-wöchigen Behandlung mit 25 mg Aprocitentan eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration auf unter 10 g/dl gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Bei diesen Patienten lag der Hämoglobin-Ausgangswert im Bereich von 10,3 g/dl bis 15,4 g/dl.

Die bei Abnahme des Hämoglobins zu ergreifenden Maßnahmen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Verminderte glomeruläre Filtrationsrate

Der mittlere eGFR-Ausgangswert betrug 76,2, 76,7 und 76,2 ml/min/1,73 m² für Aprocitentan 12,5 mg, 25 mg bzw. Placebo. Während der vierwöchigen DB-Behandlung (Teil 1) wurde bei Patienten, die 12,5 mg bzw. 25 mg Aprocitentan erhielten, eine mittlere Abnahme der eGFR von 1,2 bzw. 2,4 ml/min/1,73 m² berichtet, verglichen mit einer Abnahme von 0,6 ml/min/1,73 m² bei Patienten, die Placebo erhielten. Am Ende der 32-wöchigen SB-Behandlung (Teil 2) betrug die mittlere Abnahme der eGFR 2,3 ml/min/1,73 m²; sie blieb bis zum Ende der Studie stabil.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aprocitentan wurde als Einzeldosis von bis zu 600 mg und in mehreren Dosen von bis zu 100 mg täglich an gesunde Probanden verabreicht (das 24- bzw. 4-Fache der maximal zugelassenen Dosis).

Es wurden Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Übelkeit und Infektion der oberen Atemwege beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung sollten je nach Bedarf standardmäßige unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Aufgrund einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls bei sehr hohen

Konzentrationen (d. h. mehr als 22 Tabletten Aprocitantan 12,5 mg) sollte eine EKG-Überwachung erwogen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Dialyse wirksam ist, da Aprocitantan stark proteingebunden ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, andere Antihypertensiva, ATC-Code: C02KN01

Wirkmechanismus

Endothelin-(ET-)1 vermittelt über seine Rezeptoren (ET_A und ET_B) eine Vielzahl von Wirkungen wie Vasokonstriktion, Fibrose, Zellproliferation und Entzündung und ist bei Bluthochdruck hochreguliert. Aprocitantan ist ein dualer ERA, der die Bindung von ET-1 an ET_A- und ET_B-Rezeptoren und damit die durch diese Rezeptoren vermittelten Wirkungen hemmt.

Pharmakodynamische Effekte

Elektrophysiologische Untersuchung des Herzens

In einer umfassenden QT-Studie an gesunden Probanden führte die Verabreichung von 25 mg Aprocitantan einmal täglich (maximale therapeutische Dosis) im Steady State nicht zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls, da die Obergrenze des 90 %-Konfidenzintervalls der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei placebokorrigiertem QTc weniger als 10 ms betrug.

Bei der vierfachen maximalen therapeutischen Dosis (100 mg) betrug die Obergrenze des 90 %-Konfidenzintervalls der mittleren Veränderung des placebokorrigierten QTc gegenüber dem Ausgangswert 10,4 ms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Aprocitantan wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie untersucht.

Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck (systolischer Blutdruck [SBP] \geq 140 mmHg) trotz Anwendung von mindestens drei blutdrucksenkenden Arzneimitteln und nach Ausschluss einer pseudoresistenten Hypertonie (z. B. Weißkitteleffekt, falsche Blutdruckmessung, sekundäre Ursachen der Hypertonie) galten als Patienten mit resistenter Hypertonie.

Die Patienten wurden während der gesamten Studie auf eine standardisierte antihypertensive Hintergrundtherapie umgestellt, die aus einem Angiotensinrezeptorblocker (Valsartan 160 mg), einem Calciumkanalblocker (Amlodipin 5 oder 10 mg) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid 25 mg) bestand. Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Betablockern setzten diese Behandlung während der gesamten Studie fort, zusätzlich zur standardisierten antihypertensiven Hintergrundtherapie und Studienbehandlung.

Insgesamt 730 Patienten erhielten während der ersten vierwöchigen DB-Behandlung (Teil 1) einmal täglich entweder Aprocitantan 12,5 mg, Aprocitantan 25 mg oder Placebo. Danach erhielten die Patienten während der 32-wöchigen SB-Behandlung (Teil 2) einmal täglich 25 mg Aprocitantan. Am Ende der 32 Wochen wurden die Patienten erneut randomisiert und erhielten während der 12-wöchigen DB-WD-Behandlung (Teil 3) einmal täglich entweder Aprocitantan 25 mg oder Placebo (Tabelle 2).

Tabelle 2: Design der Phase-III-Studie

	Behandlung	Teil 1 (4 Wochen)	Teil 2 (32 Wochen)	Teil 3 (12 Wochen)
Design		DB, placebokontrolliert, randomisiert (1:1:1)	SB	DB-WD, placebokontrolliert, randomisiert (1:1)
Dauer		Woche 0 – Woche 4	Woche 4 – Woche 36	Woche 36 – Woche 48
Behandlung zusätzlich zur Hintergrundtherapie*	Aprocitentan 25 mg Aprocitentan 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, CCB und ein Diuretikum.

ARB = Angiotensinrezeptorblocker; CCB = Calciumkanalblocker; DB = doppelblind; DB-WD = Doppelblind-Absetzzeitraum; N = Anzahl der Patienten; SB = einfach verblindet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des systolischen Blutdrucks (SBP) im Sitzen (SiSBP) vom Ausgangswert bis Woche 4 während der DB-Behandlung (Teil 1), gemessen am Ende des Dosisintervalls mittels unbeaufsichtigter automatischer Praxisblutdruckmessung (uAOBP).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des SiSBP, gemessen am Ende des Dosisintervalls mittels uAOBP, vom DB-WD-Ausgangswert (Woche 36) bis Woche 40 (Teil 3).

Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 61,7 Jahren (von 24 bis 84 Jahre; 34,1 % waren ≥ 65 und < 75 Jahre; 9,9 % waren ≥ 75 Jahre) und 59,5 % waren männlich. Die Patienten waren weiß (82,9 %), afroamerikanisch (11,2 %) oder asiatisch (5,2 %). Das mittlere Körpergewicht betrug 97,6 kg (46 bis 196 kg) und der mittlere BMI betrug 33,7 kg/m² (18 bis 64 kg/m²).

Die Patienten hatten eine Vorgeschichte von Diabetes mellitus Typ 2 (54,1 %), ischämischer Herzkrankheit (30,8 %), Gefäßkrankungen des Zentralnervensystems (23,0 %), chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und 4 (22,2 %; 19,3 % der Patienten hatten eine eGFR von 30-59 ml/min/1,73 m² und 2,9 % hatten eine eGFR von 15-29 ml/min/1,73 m²), Herzinsuffizienz (19,6 %) und Schlafapnoe-Syndrom (14,1 %). 63,0 % der Patienten wurden mit mindestens vier Antihypertensiva behandelt.

In der Phase-III-Studie nicht beurteilte Patientengruppen sind in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4 beschrieben.

Dosen von 12,5 mg und 25 mg Aprocitentan zeigten in Woche 4 im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des SiSBP. Der Behandlungseffekt war mit dem diastolischen Blutdruck im Sitzen (SiDBP) konsistent (Tabelle 3).

Tabelle 3: Senkung des am Ende des Dosisintervalls mittels uAOBP in Woche 4 der DB-Behandlung gemessenen Blutdrucks im Sitzen (mmHg)

Behandlungsgruppe	N	Ausgangswert # Mittelwert	LS-Mittelwert	Unterschied zu Placebo	
				LS-Mittelwert	p-Wert
SiSBP (primärer Endpunkt)					
LS-Mittelwert (97,5 % CL) LS-Mittelwert (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					
LS-Mittelwert (95 % CL) LS-Mittelwert (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)	-	-

Beobachteter Ausgangswert.

* Statistisch signifikant auf dem 2,5 %-Niveau, wie in der Teststrategie festgelegt.

CL = Konfidenzgrenzen; DB = doppelblind; DB-WD = Doppelblind-Absetzzeitraum; LS-Mittelwert = Mittelwert der kleinsten Quadrate; SiDBP = diastolischer Blutdruck im Sitzen; SiSBP = systolischer Blutdruck im Sitzen.

Die Persistenz der blutdrucksenkenden Wirkung von Aprocitan wurde im DB-WD gezeigt (Teil 3). Bei Patienten, die bei der Neurandomisierung Placebo erhielten, stieg der mittlere SiSBP an, während bei Patienten, die bei der Neurandomisierung Aprocitan 25 mg erhielten, der mittlere Effekt auf den SiSBP stabil war, was zu einem statistisch signifikanten Unterschied führte. Der Behandlungseffekt war beim SiDBP konsistent (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anhaltende Senkung des am Ende des Dosisintervalls mittels uAOBP in Woche 40 der DB-WD-Behandlung gemessenen Blutdrucks im Sitzen (mmHg)

Behandlungsgruppe	N	DB-WD- Ausgangswert # Mittelwert	LS-Mittelwert (95 % CL)	Unterschied zu Placebo	
				LS-Mittelwert (95 % CL)	p-Wert
SiSBP (wichtigster sekundärer Endpunkt)					
LS-Mittelwert (95 % CL) LS-Mittelwert (95 % CL)					
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					
LS-Mittelwert (95 % CL) LS-Mittelwert (95 % CL)					
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)	-	-

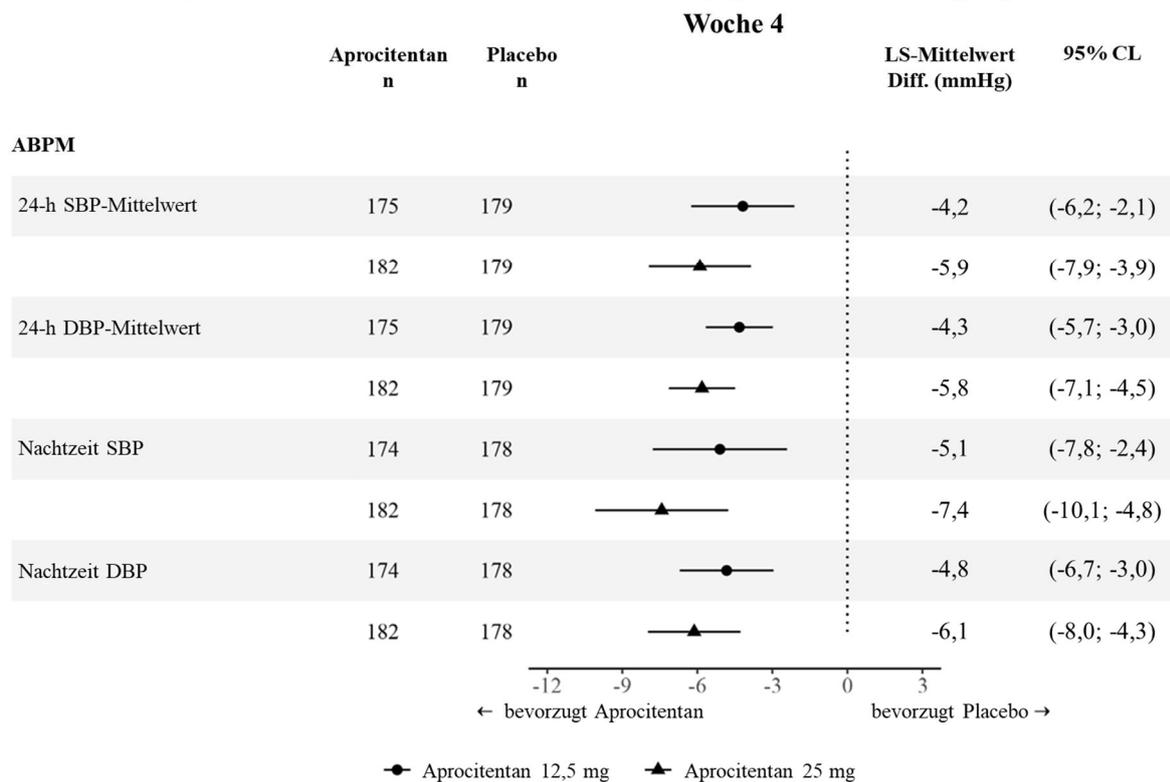
Beobachteter Ausgangswert. DB-WD-Ausgangswert: Woche 36.

* Statistisch signifikant auf dem 5 %-Niveau, wie in der Teststrategie festgelegt.

CL = Konfidenzgrenzen; DB-WD = Doppelblind-Aussetzzeitraum; LS-Mittelwert = Mittelwert der kleinsten Quadrate; SiDBP = diastolischer Blutdruck im Sitzen; SiSBP = systolischer Blutdruck im Sitzen.

Der Effekt war auch konsistent bei SBP und DBP, die in Woche 4 (Abbildung 1) und Woche 40 mittels ambulantem Blutdruck-Monitoring (ABPM) gemessen und als Tages-, Nacht- und 24-Stunden-Zeiträume ausgewertet wurden.

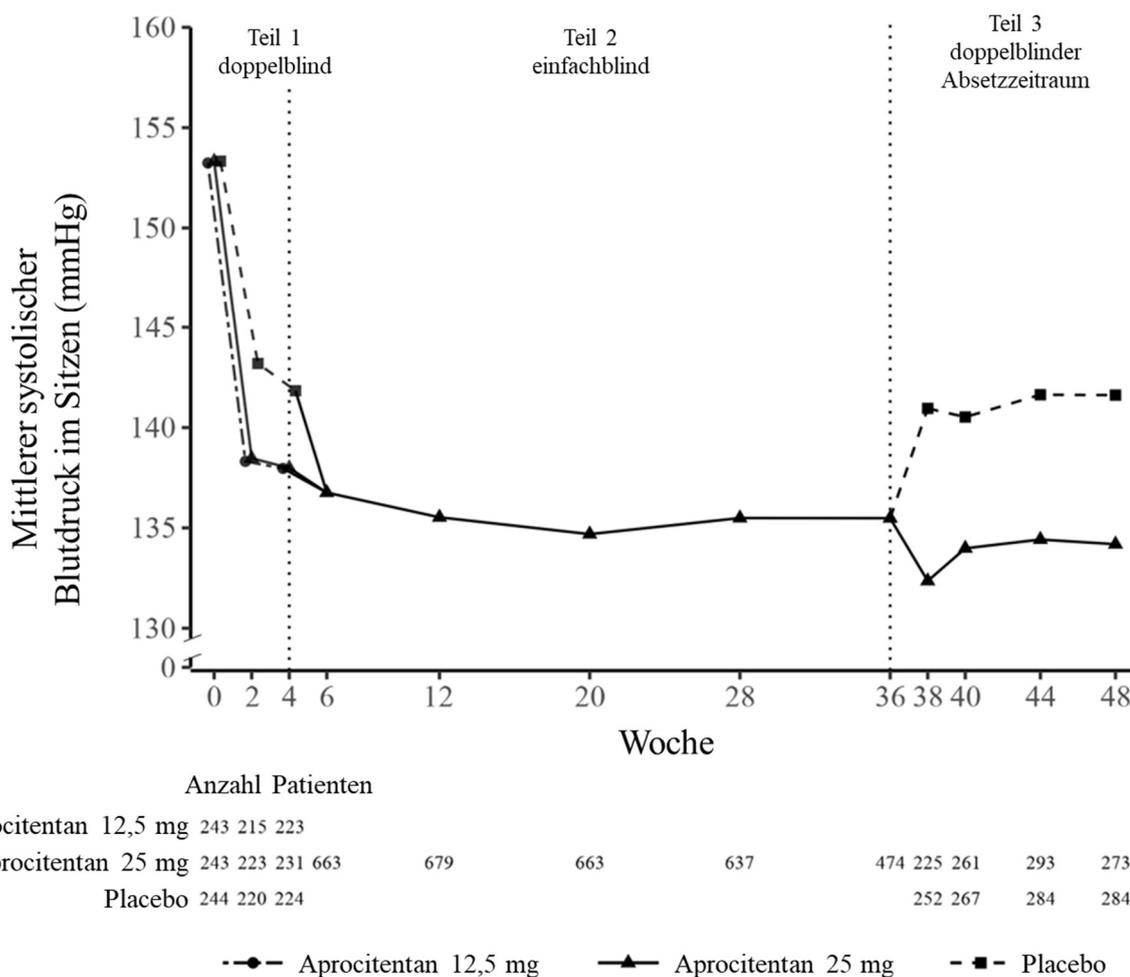
Abbildung 1: Placebokorrigierte Veränderungen des mittels ABPM in Woche 4 gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert



ABPM = ambulantes Blutdruck-Monitoring; BP = Blutdruck; CL = Konfidenzgrenzen; DBP = diastolischer Blutdruck; LS-Mittelwert Diff. = Differenz des Mittelwerts der kleinsten Quadrate gegenüber Placebo; SBP = systolischer Blutdruck.

Der wesentliche Anteil (d. h. mindestens 90 %) der blutdrucksenkenden Wirkung wurde innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Aprocitentan beobachtet.

Abbildung 2: Über 48 Wochen mittels uAOBP gemessener mittlerer systolischer Blutdruck im Sitzen



Die Wirkung von Aprocitentan war in allen Untergruppen (Alter [einschließlich Patienten ≥ 75 Jahren], Geschlecht, Ethnizität [einschließlich Patienten schwarzer oder afroamerikanischer Herkunft], BMI, Ausgangs-Albumin-Kreatinin-Quotient [UACR] im Urin, Ausgangs-eGFR und Diabetes in der Vorgeschichte) konsistent und entsprach der Wirkung in der Gesamtpopulation.

Effekte auf UACR/eGFR

Nach 4 Wochen wurde unter Aprocitentan 12,5 mg bzw. 25 mg im Vergleich zu auf Placebo randomisierten Studienteilnehmern eine Verringerung des UACR um 30 % (95 %-Konfidenzgrenzen 20–39 %) bzw. 34 % (95 %-Konfidenzgrenzen 25–42 %) beobachtet. Dieser Effekt verschwand nach dem Absetzen der Behandlung. Bei der eGFR kam es in den ersten 4 Behandlungswochen zu einer mittleren Abnahme von $-1,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ unter Aprocitentan 12,5 mg und $-2,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ unter Aprocitentan 25 mg (gegenüber $-0,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ unter Placebo), gefolgt von einer Stabilisierung der eGFR, auch bei Patienten mit niedrigen ($< 60 \text{ ml/min}$) Ausgangswerten, bis zum Ende der Studie. Die Effekte von Aprocitentan auf den Endorganschutz wurden nicht untersucht.

Effekte auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität

Die Effekte von Aprocitentan auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Aprocitentan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von Aprocitantan wurde zwischen 4 und 5 Stunden nach der Verabreichung von 25 mg erreicht. Nach einer Verabreichung von 5 mg, 25 mg und 100 mg einmal täglich stiegen die Plasmakonzentrationen dosisproportional an. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung ist nicht bekannt.

Bei einmal täglicher Verabreichung wurden Steady-State-Bedingungen am 8. Tag erreicht und die Akkumulation betrug im Vergleich zum 1. Tag etwa das Dreifache.

Wirkung von Nahrung

Bei Einnahme einer Kapselformulierung (die in frühen klinischen Studien verwendet wurde) zusammen mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit durch gesunde Probanden wurde die mittlere Zeit bis zur C_{\max} (t_{\max}) von Aprocitantan etwa eine Stunde früher erreicht, wobei die C_{\max} etwa das 1,7-Fache der im nüchternen Zustand beobachteten betrug. Die als $AUC_{0-\infty}$ ausgedrückte Gesamtexposition betrug ungefähr das 1,2-Fache der im nüchternen Zustand beobachteten. Der Nahrungseffekt wurde für die Filmtablette nicht speziell untersucht. In der Phase-III-Zulassungsstudie wurden Aprocitantan-Filmtabletten unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht. Es ist nicht zu erwarten, dass die Resorption von Aprocitantan durch Mahlzeiten beeinflusst wird.

Verteilung

Aprocitantan hatte ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 20 l und war stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 %). Das Blut-zu-Plasma-Verhältnis betrug 0,63.

Biotransformation

Aprocitantan wurde fast ausschließlich unverändert im Plasma nachgewiesen.

Die wichtigsten Stoffwechselwege von Aprocitantan waren die durch die Glucuronyltransferasen UGT1A1 und UGT2B7 katalysierte N-Glukosidierung der Sulfamideinheit und die Hydrolyse der Sulfamideinheit zum entsprechenden Aminopyrimidin. Die Hydrolyse erfolgte überwiegend nichtenzymatisch.

Elimination

Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis Aprocitantan wurden etwa 52 % des radioaktiven Arzneimittelmaterials über den Urin und 25 % über den Stuhl ausgeschieden. Insgesamt wurden 0,2 % bzw. 6,8 % der verabreichten Dosis als unverändertes Aprocitantan im Urin und im Stuhl nachgewiesen.

Die scheinbare orale Körperclearance beträgt 0,30 l/h. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Aprocitantan beträgt etwa 46 Stunden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Es gab keine klinisch relevanten Auswirkungen von Alter (18–84 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht oder Ethnizität auf die Pharmakokinetik von Aprocitantan.

Nierenfunktionsstörung

Die Gesamtexposition gegenüber Aprocitantan (AUC) war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15–29 ml/min) im Vergleich zu gesunden Probanden um durchschnittlich 40 % erhöht. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant angesehen (siehe

Abschnitt 4.2). Die Bindung von Aprocitentan an Plasmaproteine wurde durch die Nierenfunktion nicht beeinflusst.

Leberfunktionsstörung

Die Gesamtexposition gegenüber Aprocitentan (AUC) war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) im Vergleich zu gesunden Probanden um durchschnittlich 23 % erhöht. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant angesehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Bindung von Aprocitentan an Plasmaproteine wurde durch die Leberfunktion nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potenzial und Phototoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Histologische Befunde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (degenerative Leberveränderungen, Befunde in der Nasenhöhle und Hodenveränderungen) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die weit über der maximalen menschlichen Exposition lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Nach wiederholter Verabreichung wurde bei Ratten und Hunden eine tubuläre Degeneration der Hoden beobachtet, wobei die Sicherheitsmargen bei der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen das 8-(20,6-) bzw. 4,9-(16,6-)Fache der gesamten (freien) Exposition betragen. Bei männlichen Ratten wurden jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Spermatogenese festgestellt.

Bei weiblichen Ratten wurde ein minimal erhöhter Präimplantationsverlust (geringere Anzahl von Corpora lutea, Implantationsstellen und lebenden Embryonen) bei dem 11-(29-)Fachen der gesamten (freien) Exposition der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen beobachtet. Es wurden keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Reproduktionsleistung festgestellt.

Aprocitentan induzierte in Studien mit trächtigen Ratten und Kaninchen keine Teratogenität, wobei die Sicherheitsmargen das 2-(6-) bzw. 14-(3-)Fache der gesamten (freien) Exposition der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen betragen. ERAs als Klasse haben sich jedoch bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen, wobei die beobachteten Missbildungen auf schwerwiegende Auswirkungen auf Entwicklungsprozesse in der Frühschwangerschaft (Migration von Zellen der Neuralleiste) hinweisen. Da das teratogene Potenzial von Aprocitentan nur bei Expositionen untersucht wurde, die geringfügig über der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen liegen, ist nicht bekannt, welche Expositionen nachteilige Effekte auf die embryofetale Entwicklung haben können.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung zeigten weibliche Ratten, die von der späten Trächtigkeit bis zur Laktation behandelt wurden, eine geringere Überlebensrate der Jungen und eine Beeinträchtigung der Reproduktionsfähigkeit der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Hydroxypropylcellulose

Triethylcitrat

Talkum

Kolloidales hydratisiertes Siliciumdioxid

Titandioxid

Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung (HDPE-Flasche oder Blisterpackung) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen (keine besonderen Temperaturbedingungen für die Lagerung erforderlich).

Halten Sie die HDPE-Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Weißer, undurchsichtige HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss und Induktionssiegelfolie, die Silicagel-Trockenmittel und 30 Filmtabletten enthält.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium-Kaltformfolie mit Trockenmittel und durchdrückbarer Aluminium-Deckelfolie, die 10 × 1 Filmtablette enthält.

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Weißer, undurchsichtige HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss und Induktionssiegelfolie, die Silicagel-Trockenmittel und 30 Filmtabletten enthält.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium-Kaltformfolie mit Trockenmittel und durchdrückbarer Aluminium-Deckelfolie, die 10 × 1 Filmtablette enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem JERAYGO vermarktet wird, alle Patienten, von denen erwartet wird, dass sie JERAYGO anwenden, Zugang zu den folgenden Aufklärungsmaterialien haben bzw. diese bereitgestellt bekommen:

- Patientenkarte

Diese Patientenkarte, die sich an Patienten richtet, denen JERAYGO verschrieben wurde, sollte die folgenden Hauptpunkte/-anweisungen enthalten:

Teratogenität:

- JERAYGO kann die Entwicklung des ungeborenen Kindes schädigen.
- Schwangere dürfen JERAYGO nicht einnehmen.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) anwenden.
- Die Empfehlung für einen Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung mit JERAYGO, monatlich während der Behandlung und einen Monat nach Behandlungsende.
- Die Notwendigkeit, jede auftretende Schwangerschaft unverzüglich dem behandelnden Arzt zu melden.

Leberschädigung:

- Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion wird empfohlen, da JERAYGO wie andere Arzneimittel derselben Klasse Leberschäden verursachen kann.
- Beschreibung der Anzeichen, die bei Leberproblemen auftreten können.
- Die Notwendigkeit, dem behandelnden Arzt alle Anzeichen zu melden, die auf Leberprobleme zurückzuführen sein könnten.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss zur weiteren Charakterisierung der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit von Aprocitentan bei Patienten mit resistenter Hypertonie eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie bei erwachsenen Patienten mit resistenter Hypertonie in Übereinstimmung mit einem vereinbarten Prüfplan durchführen und die entsprechenden Ergebnisse einreichen.	Abschlussbericht: 31. März 2031

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (FLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Aprocitentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Aprocitentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1818/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

JERAYGO 12,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Aprocitentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Aprocitentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1818/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (FLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Aprocitentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 25 mg Aprocitentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1818/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

JERAYGO 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Aprocitentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 25 mg Aprocitentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1818/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BLISTERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Aprocitentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Aprocitentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

10 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1818/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

JERAYGO 12,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 12,5 mg Tabletten

Aprocitentan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BLISTERPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Aprocitentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 25 mg Aprocitentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

10 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1818/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

JERAYGO 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JERAYGO 25 mg Tabletten

Aprocitentan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Idorsia

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE

Patientenkarte

PATIENTENKARTE
JERAYGO (Aprocitantan)

Zur Behandlung von resistentem Bluthochdruck (Hypertonie)

Diese Karte enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie bei der Behandlung mit JERAYGO beachten müssen.

Zeigen Sie diese Karte allen Ärzten, die an Ihrer Gesundheitsversorgung beteiligt sind.

DE

Es ist wichtig, dass Sie Ihren verschreibenden Arzt sofort informieren, wenn Sie während der Behandlung mit JERAYGO schwanger werden, oder wenn Anzeichen für Leberprobleme auftreten.

Name des verschreibenden Arztes:

Telefonnummer des verschreibenden Arztes:

Schwangerschaft

JERAYGO kann die Entwicklung des ungeborenen Kindes schädigen. Sie dürfen JERAYGO daher nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, und Sie dürfen nicht schwanger werden, solange Sie JERAYGO einnehmen.

Es wird Ihnen empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit JERAYGO, einmal im Monat während der Behandlung und einen Monat nach Beendigung der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen, auch wenn Sie nicht glauben, dass Sie schwanger sind.

Empfängnisverhütung

Sie müssen während der Einnahme von JERAYGO und einen Monat nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) anwenden.

Bitte besprechen Sie die Methode der Empfängnisverhütung und alle Fragen, Sie dazu haben, mit Ihrem Arzt.

Leberprobleme

JERAYGO kann möglicherweise zu Leberproblemen führen. Ihr Arzt wird vor Beginn und während der Behandlung mit JERAYGO eine Blutuntersuchung zur Überprüfung Ihrer Leberwerte durchführen. Zu den Anzeichen dafür, dass Ihre Leber möglicherweise nicht richtig funktioniert, gehören:

- Übelkeit oder Erbrechen
- Fieber
- Schmerzen im rechten Oberbauch (Abdomen)

- Gelbfärbung Ihrer Haut oder der weißen Bereiche Ihrer Augen (Gelbsucht)
- Dunkler Urin
- Juckreiz der Haut
- Ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung (Teilnahmslosigkeit oder Abgeschlagenheit)
- Appetitverlust

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, **informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

JERAYGO 12,5 mg Filmpillen JERAYGO 25 mg Filmpillen Aprocitentan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage liegt der Packung dieses Arzneimittels eine Patientenkarte bei. Diese Karte enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie vor, während und nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel kennen müssen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist JERAYGO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von JERAYGO beachten?
3. Wie ist JERAYGO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist JERAYGO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist JERAYGO und wofür wird es angewendet?

JERAYGO enthält den Wirkstoff Aprocitentan, der zur Arzneimittelklasse der „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten“ gehört.

Dieses Arzneimittel wird Behandlung von Hypertonie (Bluthochdruck) bei Erwachsenen angewendet, deren Blutdruck mit mindestens drei anderen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert werden kann (sogenannte resistente Hypertonie).

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen. Dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird gesenkt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von JERAYGO beachten?

JERAYGO darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aprocitentan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden könnten, weil Sie keine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) anwenden. Siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“.

- wenn Sie stillen. Siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“.
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden. Siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vor dem Beginn der Behandlung an einer der folgenden Erkrankungen leiden oder wenn während der Einnahme des Arzneimittels eines der folgenden Anzeichen bei Ihnen auftritt.

Leberprobleme

Wie bei anderen Arzneimitteln derselben Klasse, kann JERAYGO möglicherweise zu Leberschäden führen. Ihr Arzt sollte vor Beginn der Behandlung und möglicherweise auch während der Behandlung eine Blutuntersuchung durchführen, um zu prüfen, ob Ihre Leber ordnungsgemäß funktioniert.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome von Leberproblemen auftreten, darunter:

- Übelkeit oder Erbrechen;
- Fieber;
- Schmerzen im rechten Oberbauch (Abdomen);
- Gelbsucht (Gelbfärbung Ihrer Haut oder der weißen Bereiche Ihrer Augen);
- dunkler Urin;
- Juckreiz der Haut;
- ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung;
- Appetitverlust.

Ödeme (Schwellung/Wassereinlagerung)

Wenn Sie während der Anwendung dieses Arzneimittels Anzeichen von Ödemen bemerken, wie z. B. eine ungewöhnliche Gewichtszunahme oder Schwellung der Knöchel, Füße oder Beine, insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Er/Sie wird Ihnen helfen, diese Nebenwirkung zu bewältigen.

Herzkrankheiten

JERAYGO wird bei Patienten mit instabiler oder schwerer Herzerkrankung nicht empfohlen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Kurzatmigkeit;
- nächtliches Aufwachen mit Kurzatmigkeit;
- schnelle Ermüdung nach leichter körperlicher Aktivität wie Gehen;
- schnelle Gewichtszunahme;
- geschwollene Knöchel oder Füße;
- Schmerzen oder Engegefühl in der Brustregion.

Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)

Bei diesem Arzneimittel und anderen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ist es zu einem Abfall des Hämoglobins (des Eiweißes in den roten Blutkörperchen, das den Sauerstoff im Körper transportiert) und des Hämatokrits (des Blutanteils, der aus roten Blutkörperchen besteht), gekommen, was eine Anämie zur Folge haben kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während der Behandlung Symptome einer Anämie auftreten, darunter:

- Schwindel;
- Abgeschlagenheit/Unwohlsein/Schwäche;
- schneller Herzschlag, Herzklopfen;
- Blässe.

Nierenprobleme

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung besteht während der Behandlung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ödemen und Anämie. Die Behandlung mit JERAYGO wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Patienten ab 75 Jahren

Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, besteht während der Behandlung möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ödemen, Anämie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Daher sollte Ihr Arzt Ihren Hämoglobinspiegel und alle Symptome von Ödemen oder Herzerkrankungen überwachen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da JERAYGO in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von JERAYGO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie gleichzeitig Methotrexat (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs, rheumatoider Arthritis oder Psoriasis) oder Tizanidin (Arzneimittel zu Behandlung von Muskelkrämpfen) einnehmen. JERAYGO kann die Wirkung dieser Arzneimittel beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein.

Das ungeborene Kind kann geschädigt werden, wenn es im Mutterleib JERAYGO ausgesetzt wird.

- **Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein**, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels oder kurz nach dem Absetzen (bis zu einem Monat) schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, **suchen Sie sofort Ihren Arzt auf**.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wenden Sie während der Behandlung und einen Monat nach Beendigung der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) an. Dieses Arzneimittel könnte die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel verringern. Daher wird empfohlen, zusätzlich eine Barriere Methode, bei der eine physikalische Barriere die Befruchtung der Eizelle verhindert (z. B. Kondom) anzuwenden. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, vor Beginn der Einnahme dieses Arzneimittels, jeden Monat während der Einnahme dieses Arzneimittels und einmal im dem Monat nach Beendigung der Einnahme des Arzneimittels einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

Diese Informationen sind in Ihrer Patientenkarte zusammengefasst, die der Verpackung dieses Arzneimittels beiliegt.

Wenn Sie schwanger werden, beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 2, „JERAYGO darf nicht eingenommen werden,“).

Es ist nicht bekannt, ob JERAYGO in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht stillen (siehe Abschnitt 2, „JERAYGO darf nicht eingenommen werden,“). Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

JERAYGO kann Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder niedrigen Blutdruck (Hypotonie) (siehe Auflistung in Abschnitt 4) verursachen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

JERAYGO enthält Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält einen Zucker namens Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist JERAYGO einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die Dosis von JERAYGO festlegen, die Sie einnehmen sollten. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Tablette zu 12,5 mg. Danach kann die Dosis auf einmal täglich eine Tablette zu 25 mg erhöht werden, wenn bei Ihnen keine relevanten Nebenwirkungen auftreten und Ihr Arzt der Ansicht ist, dass Ihr Blutdruck weiter gesenkt werden sollte.

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von JERAYGO eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von diesem Arzneimittel eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von JERAYGO vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Dosis auszugleichen. Nehmen Sie nicht zwei Dosen am selben Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von JERAYGO abbrechen

Um Ihren Bluthochdruck (Hypertonie) unter Kontrolle zu halten, müssen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig einnehmen. Brechen Sie die Einnahme von JERAYGO nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Folgende Nebenwirkungen können bei der Einnahme dieses Arzneimittels auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ödeme (Schwellung, z. B. der Knöchel und Füße) / Wassereinlagerung (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen oder vermindertes Hämoglobin) (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)
- Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Kopfschmerzen
- Infektionen der oberen Atemwege (Nase und Hals)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hypotonie (niedriger Blutdruck)
- Erhöhte Leberwerte
- Flush (Rötung der Haut)

- Abnahme der Nierenfiltrationsrate zu Beginn der Behandlung
- Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) melden. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist JERAYGO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. dem Behältnis (Flasche oder Blisterpackung) nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung (Flasche oder Blisterpackung) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was JERAYGO enthält

Der Wirkstoff ist Aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Aprocitentan.

JERAYGO 25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Aprocitentan.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 „JERAYGO enthält Lactose und Natrium“), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „JERAYGO enthält Lactose und Natrium“), Magnesiumstearat und mikrokristalline Cellulose.

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (Ph. Eur.) (E1203), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E463), Triethylcitrat, Talkum (E553b), kolloidales hydratisiertes Siliciumdioxid (E551), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie JERAYGO aussieht und Inhalt der Packung

JERAYGO 12,5 mg ist als gelbe bis orange, runde und bikonvexe (6 mm Durchmesser) Filmtablette (Tablette) erhältlich und trägt die Prägung „AN“ auf der einen Seite und ist glatt auf der anderen Seite.

JERAYGO 25 mg ist als rosa, runde und bikonvexe (6 mm Durchmesser) Filmtablette (Tablette) erhältlich und trägt die Prägung „AN“ auf der einen Seite und „25“ auf der anderen Seite.

JERAYGO (12,5 mg und 25 mg) ist in Flaschen mit 30 Filmtabletten und in Blisterpackungen mit 10 × 1 Filmtablette in perforierten Einzeldosen-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

Hersteller

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/>.