

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg aprotsitentaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 54 mg laktoosmonohüdraati.

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg aprotsitentaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45,7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased kuni oranžid ümmargused kaksikkumerad (läbimõõt 6 mm) tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „AN“ ja teine küljel on sile.

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad ümmargused kaksikkumerad (läbimõõt 6 mm) tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „AN“ ja teisel küljel „25“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

JERAYGO on näidustatud resistentse hüpertensiooni raviks täiskasvanud patsientidel kombinatsioonis vähemalt kolme hüpertensioonivastase ravimiga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 12,5 mg suu kaudu üks kord ööpäevas. Annust võib suurendada 25 mg-ni üks kord ööpäevas patsientidel, kes taluvad 12,5 mg annust ja vajavad rangemat vererõhu kontrolli (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui patsient jätab annuse võtmata, tuleb patsiendile öelda, et ta jätkaks ravi järgmisel päeval ja ei võtaks samal päeval kahte annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Kliinilised kogemused üle 75-aasta vanuste patsientidega on piiratud (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (sealhulgas raske neerukahjustusega, hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirusega [eGFR] 15...29 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Aprotsitentaani ei ole uuritud patsientidel, kellel on eGFR < 15 ml/min, ega dialüüsipatsientidel; JERAYGO ei ole neile patsientidele soovitatav (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Childi-Pugh' klass A või B) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Aprotsitentaani ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C); neil patsientidel ei tohi JERAYGO ravi alustada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Aprotsitentaani ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

JERAYGO-t võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Õhukese polümeerikattega tabletid ei ole poolitusjoonega ja on ette nähtud tervelt alla neelamiseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C; tsirroosiga või ilma) patsiendid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasestumisvõimelised, rasedad ja imetavad naised

JERAYGO kasutamine on vastunäidustatud rasedatel, imetavatel ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Raseduse tuvastamiseks on soovitatav teha rasedusteste enne ravi algust, kord kuus ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

Hepatotoksilisus

Teiste endoteliini retseptori antagonistide (ERA) teadaolevad toimed on aminotransferaaside taseme tõus ja hepatotoksilisus. Aprotsitentaani kliinilistes uuringutes on harva teatatud transaminaaside taseme tõusust (vt lõik 4.8).

JERAYGO-ga ei tohi ravi alustada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3) ja seda ei soovitata patsientidele, kellel on tõusnud aminotransferaaside tase ($> 3 \times$ normi ülemise piiri [*upper limit of normal*, ULN]). Enne JERAYGO-ga ravi alustamist tuleb teha maksaensüümide analüüsid.

Ravi ajal on soovitatav jälgida maksaensüümide taset. Kui ilmneb püsiv, seletamatu, kliiniliselt oluline aminotransferaasi taseme tõus või kui tõusuga kaasneb bilirubiini taseme tõus $> 2 \times$ ULN või hepatotoksilisuse kliinilised sümptomid, tuleb JERAYGO kasutamine katkestada.

Vedelikupeetus

Perifeerne turse ja vedelikupeetus on ERA-de teadaolevad toimed ja neid on täheldatud aprotsitentaani kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Pärast ravi alustamist tuleb patsiente jälgida vedelikupeetuse nähtude, nagu turse ja kaalutõus, suhtes. Kui tekib kliiniliselt oluline vedelikupeetus, tuleb patsienti hinnata, et teha kindlaks põhjus ja vajadus täiendava toetava ravi järele, sealhulgas täiendavate diureetikumide või juba välja kirjutatud diureetikumi annuse suurendamise järele (vastavalt vajadusele), enne kui kaalutakse annuse vähendamist või JERAYGO-ga ravi katkestamist.

Patsientidel, keda ravitakse lingudiureetikumidega enne JERAYGO-ga ravi alustamist, ei tohi lingudiureetikumi vahetada vähem tõhusa diureetikumi vastu.

Kaasuva neerukahjustusega ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) või olemasoleva südamepuudulikkusega patsientidel, kes võtavad JERAYGO-t, võib olla suurem risk vedelikupeetuse tekkeks, nagu ka eakatel (> 65 -aastastel), diabeediga patsientidel või raskelt rasvunud patsientidel (kehamassiindeks [KMI] ≥ 40 kg/m²). 25 mg-le üleminekul tuleb nendel patsientidel arvestada vedelikupeetuse riski suurenemisega, mis võib süvendada südamepuudulikkust või kardiovaskulaarseid (KV) häireid.

Kardiovaskulaarsed häired

Aprotsitentaani ei ole uuritud patsientidel, kellel on ebastabiilne või raske südamehaigus, nagu kontrollimatu sümptomaatiline arütmia (sh kodade virvendusarütmia), südamepuudulikkus vastavalt New Yorgi südameassotsiatsiooni III...IV staadiumile või II staadiumile koos vastava klapahaigusega, NT-proBNP kontsentratsioon plasmas ≥ 500 pg/ml või hiljutine (6 kuu jooksul) ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt, mööduv isheemilise atakk või insult. JERAYGO ei ole neile patsientidele soovitatav.

Kuna resistentse hüpertensiooniga patsientidel on üldine KV tüsistuste risk ja aprotsitentaan võib põhjustada vedelikupeetust, tuleb patsiente, kellel on kõrge risk südame paispuudulikkuse või muude KV häirete tekkeks, jälgida vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes.

JERAYGO-ga ravi jätkamise või katkestamise kasu ja riski, kui patsiendil tekivad ravi ajal KV häired, tuleb hinnata iga juhtumi korral eraldi.

Hemoglobiinitaseme langus

Pärast ERA-de manustamist on esinenud hemoglobiini kontsentratsiooni ja hematokriti langust ning seda täheldati kliinilistes uuringutes aprotsitentaaniga (vt lõik 4.8). Neid langusi on seostatud plasmamahu suurenemisega (hemodilatsioon). Aprotsitentaani kliinilistes uuringutes stabiliseerusid need pärast 4-nädalast ravi, püsisid stabiilsena pikaajalise ravi ajal ja olid pöörduvad 4 nädala jooksul pärast ravi katkestamist.

JERAYGO-ga ravi alustamist ei soovitata raske aneemiaga patsientidel (< 8 g/dl). Kliinilise näidustuse korral tuleb hemoglobiini kontsentratsiooni mõõta enne ravi alustamist ja ravi ajal. Kui täheldatakse hemoglobiinitaseme langusega seotud kliiniliselt olulisi nähte ja sümptomeid, kaaluge JERAYGO-ga ravi katkestamist.

Neerukahjustus

Patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m², võib JERAYGO-ga ravi ajal olla suurem risk aneemia ja turse/vedelikupeetuse tekkeks. Seetõttu on soovitatav jälgida hemoglobiini ja vedelikupeetuse või südamepuudulikkuse nähte.

Puudub kliiniline kogemus aprotsitentaani kasutamise kohta resistentse hüpertensiooniga ja eGFR < 15 ml/min/1,73 m² patsientidel või dialüüsipatsientidel; seega ei ole JERAYGO nendele patsientidele soovitatav.

≥ 75 aasta vanused patsiendid

≥ 75 aasta vanustel patsientidel võib olla suurem risk aneemia, turse/vedelikupeetuse, südamepuudulikkuse ja tserebrovaskulaarsete tüsistuste tekkeks. Soovitatav on jälgida hemoglobiini ja vedelikupeetuse või südamepuudulikkuse nähte.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoosmonohüdraat

JERAYGO sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada..

Naatrium

JERAYGO sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju aprotsitentaani farmakokineetikale

Farmakokineetilise (FK) profiili põhjal ei mõjuta aprotsitentaani ekspositsiooni eeldatavasti teised ravimid, mis on transporterite ja/või CYP ensüümide inhibiitorid või indutseerijad.

Aprotsitentaani mõju teiste ravimite farmakokineetikale

CYP ensüümid ja BCRP substraadid

Kliinilises uuringus, mis viidi läbi tervete isikutega, kellele manustati üks kord ööpäevas 50 mg aprotsitentaani koos tundliku CYP3A4 substraadi midasolaamiga, ei mõjutanud see midasolaami FK-d, mistõttu järeldati, et koostoimeid CYP ensüümidega ei esine, välja arvatud allpool kirjeldatud CYP2B6 ja CYP1A2 ensüümide võimalik indutseerimine.

In vitro uuringud ei ole ühesed aprotsitentaani CYP2B6 ja CYP1A2 indutseerimise potentsiaali osas. *In vivo* induktsiooni ei saa välistada. Ettevaatus on soovitatav, kui aprotsitentaani manustatakse koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP1A2 substraatidega (nt tisanidiiniga).

Kliinilises uuringus, mis viidi läbi tervete isikutega, kes said 25 mg aprotsitentaani ja BCRP substraati rosuvastatiini suurendas aprotsitentaani üks kord ööpäevas manustamine rosuvastatiini C_{max} väärtust 40% võrra; rosuvastatiini koguekspositsioon, väljendatuna $AUC_{0-\infty}$, ei muutunud. Seetõttu võib BCRP substraate manustada koos aprotsitentaaniga.

Aprotsitentaan ei mõjuta selliste ravimite FK-d, mille FK sõltub aktiivsest transpordist, välja arvatud allpool kirjeldatud OAT3 substraadid.

OAT3 substraadid

In vitro on aprotsitentaan OAT3 inhibiitor. Seetõttu võib aprotsitentaan suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni, mille eritumine sõltub OAT3-st. Ei saa välistada, et see võib avaldada kliiniliselt olulist mõju samaaegselt manustatud OAT3 substraatide FK-le, kuna spetsiaalset koostoimeuuringut ei ole läbi viidud. Seetõttu tuleb kitsa terapeutilise indeksiga OAT3 substraatide (nt metotreksaadi) samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Aprotsitentaani ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite vahelist võimalikku koostoimet ei ole uuritud. Seetõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine rasestumisvõimelistel naistel / rasestumisvastased vahendid naistel

JERAYGO kasutamine on vastunäidustatud rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, kuna naised ei tohi sel ajal rasestuda. Kuna aprotsitentaani ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite vahelist võimalikku koostoimet ei ole uuritud, peavad naised lisaks hormonaalsetele rasestumisvastastele vahenditele kasutama barjäärimeetodit.

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav raseduse tuvastamiseks teha rasedustest enne ravi algust, kord kuus ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõpetamist, et rasedust oleks võimalik varakult tuvastada. Raseduse tuvastamisel tuleb JERAYGO-ga ravi katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Pakendis on kaasas patsiendile mõeldud kaart. See sisaldab teavet sündimata lapse kahjustamise ohu, rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajaduse ja rasedustesti tegemise soovitusel kohta.

Rasedus

Aprotsitentaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Kuna teiste ERA-dega läbi viidud loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, on JERAYGO raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas aprotsitentaan / metaboliidid erituvad rinnapiima. Rottidel eritus aprotsitentaan laktatsiooni ajal piima.

Riski imetatavale imikule ei saa välistada. JERAYGO on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Sarnaselt teiste ERA-dega täheldati isastel rottidel pärast ravi aprotsitentaaniga seemnetorukeste laienemist ja selle pikaajalise tagajärjena torukeste degeneratsiooni/atroofia esinemissageduse suurenemist. Selliseid toimeid täheldati siiski ainult aprotsitentaani annuste puhul, mis olid palju suuremad kui inimese maksimaalne soovitatav annus, ning viljakusele mõju ei leitud (vt lõik 5.3).

Teisi ERA-sid kasutataval patsientidel on leitud spermatooside arvu vähenemist. Ei ole teada, kas aprotsitentaan võib meestel spermatogeneesi negatiivselt mõjutada.

Emastel rottidel suurendas aprotsitentaan veidi implantatsioonieelset tiinuse katkemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aprotsitentaan mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võivad mõnikord esineda kõrvaltoimed (nt peavalu või hüpotensioon), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud aprotsitentaani kõrvaltoimed olid turse/vedelikupeetus (9,1% [12,5 mg] ja 18,4% [25 mg]) ning hemoglobiinitaseme langus (3,7% [12,5 mg] ja 1,2% [25 mg]) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Aprotsitentaani ohutust hinnati ühes platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (vt lõik 5.1). Selles uuringus said aprotsitentaani 724 patsienti, kellest 633 patsienti raviti vähemalt 26 nädalat, 192 patsienti vähemalt 47 nädalat ja 99 patsienti vähemalt 48 nädalat.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt nende esinemissagedusele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiinitaseme langus ^b	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^c	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Aeg-ajalt
	Õhetus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja keskseinandi häired	Düspnoe ^d	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaasi taseme tõus	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse/vedelikupeetus ^e	Väga sage
Uuringud	Glomerulaarfiltratsiooni aeglustumine ravi alustamisel	Aeg-ajalt
	Kehakaalu tõus ravi alustamisel	Aeg-ajalt

^a Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad farüngiiti, nasofarüngiiti.

^b Hemoglobiinitaseme langus hõlmab aneemiat.

^c Ülitundlikkus hõlmab löövet, erüteemi, allergilist turset, allergilist dermatiiti.

^d Düspnoe hõlmab ka pingutusel tekkivat düspnoed.

° Turse/vedelikupeetus hõlmab peamiselt perifeerset turset, vedelikupeetust ja näoturset.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turse/vedelikupeetus

Turse/vedelikupeetuse sündmused näivad olevat annusest sõltuvad (9,1% [12,5 mg] ja 18,4% [25 mg] 4-nädalase topeltpimedada [*double-blind*, DB] ravi ajal).

Kogu uuringu jooksul katkestas 0,8% patsientidest ravi 25 mg aprotsitentaaniga turse/vedelikupeetuse tõttu.

Turse/vedelikupeetuse ilmnemisel võetavaid meetmeid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Patsientidel, kes said aprotsitentaani 12,5 ja 25 mg, täheldati kehakaalu keskmist suurenemist vastavalt +0,4 kg ja +0,6 kg, võrreldes platseebot saanud patsientide -0,2 kg-ga 4-nädalase DB-ravi ajal (1. osa). See tõus kadus 32-nädalase ühepoolselt pimendatud (*single-blind*, SB) ravi ajal (2. osa).

Transaminaaside taseme tõus

Alaniini/aspartaadi aminotransferaasi (ALAT/AST) tõusust $> 3 \times \text{ULN}$ teatati 0% ja 0,4% patsientidest, kes said JERAYGO-t vastavalt 12,5 mg ja 25 mg, võrreldes 0,9% platseebot saanud patsientidega esialgse 4-nädalase DB-ravi ajal (1. osa). 1,5% patsientidest teatas nendest sündmustest 32-nädalase SB-ravi ajal (2. osa), kui kõik osalejad said 25 mg. 1,3% patsientidest teatas nendest sündmustest 12-nädalase topeltpimedada ärajätuperioodi (*double-blind withdrawal*, DB-WD) ajal (3. osa) annusega 25 mg, võrreldes 1,0% platseeboga. Uuringus ei teatatud patsientidest, kellel oleks ALAT ja/või ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiin $> 2 \times \text{ULN}$.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonide juhud (st lööve, erüteem, allergiline turse, allergiline dermatiit) tekkisid esimese 2 ravinädala jooksul ja olid kerged kuni mõõdukad. Ravi katkestas 2 patsienti, kellest 1 vajab haiglaravi.

Hemoglobiinitaseme langus

Keskmine hemoglobiinitaseme algväärtus oli 13,9, 13,9 ja 14,1 g/dl vastavalt aprotsitentaani 12,5 mg, 25 mg ja platseebo puhul. 4-nädalase DB-ravi ajal (1. osa) teatati hemoglobiinitaseme keskmisest langusest 0,80 ja 0,85 g/dl patsientidel, kes said aprotsitentaani vastavalt 12,5 ja 25 mg, võrreldes 0,4 g/dl langusega platseebot saanud patsientidel. 32-nädalase SB-ravi (2. osa) lõpus, mille jooksul kõik patsiendid said 25 mg aprotsitentaani, jäi hemoglobiinitaseme keskmine langus algväärtusega võrreldes muutumatuks 0,87 g/dl. Toime pöörduvust täheldati 4 nädala jooksul pärast ravi katkestamist.

6,4%-l patsientidest teatati 48-nädalase ekspositsiooni ajal 25 mg aprotsitentaaniga hemoglobiini kontsentratsiooni algväärtusest alla 10 g/dl. Nendel patsientidel oli hemoglobiinitaseme algväärtus vahemikus 10,3...15,4 g/dl.

Hemoglobiinitaseme languse korral võetavaid meetmeid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine

Keskmine eGFR oli algtasemel 76,2, 76,7 ja 76,2 ml/min/1,73 m² vastavalt aprotsitentaani 12,5 mg, 25 mg ja platseebo puhul. 4-nädalase DB-ravi ajal (1. osa) teatati eGFR keskmisest langusest 1,2 ja 2,4 ml/min/1,73 m² patsientidel, kes said aprotsitentaani vastavalt 12,5 ja 25 mg, võrreldes 0,6 ml/min/1,73 m² langusega platseebot saanud patsientidel. 32-nädalase SB-ravi (2. osa) lõpus oli eGFR-i keskmine langus 2,3 ml/min/1,73 m²; see püsis stabiilsena kuni uuringu lõpuni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aprotsitentaani on tervetele isikutele manustatud ühekordse annusena kuni 600 mg ja korduvate annustena kuni 100 mg ööpäevas (vastavalt 24 ja 4 korda rohkem kui maksimaalne heakskiidetud annus).

Kõrvaltoimetenähtetena täheldati peavalu, ninakinnisust, iiveldust ja ülemiste hingamisteede infektsioone.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele võtta standardseid toetavaid meetmeid. Võimaliku QT-intervalli piknemise tõttu väga kõrgetel kontsentratsioonidel (st rohkem kui 22 tabletti 12,5 mg aprotsitentaani) tuleb kaaluda EKG jälgimist. Dialüüs on ebatõenäoline, kuna aprotsitentaan seondub tugevalt valkudega (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, teised hüpertensioonivastased ained, ATC-kood: C02KN01

Toimemehhanism

Endoteliin (ET)-1 vahendab oma retseptorite (ET_A ja ET_B) kaudu mitmesuguseid toimeid, nagu vasokonstriksioon, fibroos, rakkude proliferatsioon ja põletik, ning on hüpertensiooni korral ülesreguleeritud. Aprotsitentaan on duaalne ERA, mis inhibeerib ET-1 seondumist retseptoritega ET_A ja ET_B ning seega ka nende retseptorite poolt vahendatud toimeid.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Põhjalikus QT-uuringus tervetel isikutel ei pikendanud 25 mg (maksimaalne terapeutiline annus) aprotsitentaani üks kord ööpäevas manustamine tasakaalukontsentratsioonil QTc intervalli, kuna platseebokorrigeeritud QTc keskmise muutuse algväärtuse 90% usaldusvahemiku ülempiir oli alla 10 ms.

Neljakordse maksimaalse terapeutilise annuse (100 mg) kasutamisel oli platseebokorrigeeritud QTc algväärtuse keskmise muutuse 90% usaldusvahemiku ülempiir 10,4 ms.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aprotsitentaani efektiivsust hinnati ühes randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi mitmekeskuselises uuringus.

Kui patsientidel ei olnud vererõhk kontrolli all (süstoolne vererõhk [*systolic blood pressure*, SBP] ≥ 140 mmHg) hoolimata vähemalt kolme hüpertensioonivastase ravimi kasutamisest ja pärast pseudoresistentse hüpertensiooni välistamist (nt valge kitli fenomen, ebasobiv vererõhu mõõtmine, hüpertensiooni sekundaarsed põhjused), loeti see resistentseks hüpertensiooniks.

Patsiendid viidi kogu uuringu ajaks üle standardiseeritud hüpertensioonivastasele taustaravile, mis koosnes angiotensiini retseptori blokaatorist (valsartaan 160 mg), kaltsiumikanali blokaatorist

(amlodipiin 5 või 10 mg) ja diureetikumist (hüdroklorotiasiid 25 mg). Patsiendid, kes kasutasid samaaegselt beetablokaatoreid, jätkasid seda ravi kogu uuringu vältel lisaks standardsele hüpertensioonivastasele taustaravile ja uuringuravile.

Kokku said 730 patsienti esialgse 4-nädalase DB-ravi ajal (1. osa) kas 12,5 mg aprotsitentaani, 25 mg aprotsitentaani või platseebot üks kord ööpäevas. Seejärel said patsiendid 32-nädalase SB-ravi ajal 25 mg aprotsitentaani üks kord ööpäevas (2. osa). 32 nädala lõpus randomiseeriti patsiendid uuesti saama kas 25 mg aprotsitentaani või platseebot üks kord ööpäevas 12-nädalase DB-WD ravi ajal (3. osa) (tabel 2).

Tabel 2. III faasi uuringu ülesehitus

	Ravi	1. osa (4 nädalat)	2. osa (32 nädalat)	3. osa (12 nädalat)
Ülesehitus		DB, platseebokontrolliga, randomeeritud (1 : 1 : 1)	SB	DB-WD, platseebokontrolliga, randomeeritud (1 : 1)
Kestus		0. nädal ... 4. nädal	4. nädal ... 36. nädal	36. nädal ... 48. nädal
Ravi lisaks taustaravile*	Aprotsitentaan 25 mg Aprotsitentaan 12,5 mg Platseebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, CCB ja diureetikum.

ARB = angiotensiini retseptori blokaator; CCB = kaltsiumikanali blokaator; DB = topeltpime; DB-WD = topeltpime äräjätuperiood; N = patsientide arv; SB = üksikpime.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli minimaalse istuvas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu (*sitting systolic blood pressure*, SiSBP) muutus algtasemest 4. nädalani DB-ravi ajal (1. osa), mida mõõdeti enne järgmise annuse võtmist meditsiinilise personalita automaatse kabinetivererõhu määramise (ingl *unattended automated office blood pressure*, uAOBP) meetodil.

Peamine teisene tulemusnäitaja oli minimaalse SiSBP muutus, mida mõõdeti uAOBP meetodil DB-WD algtasemest (36. nädal) 40. nädalani (3. osa).

Patsientide keskmine vanus oli 61,7 aastat (vahemikus 24 kuni 84 aastat; 34,1% olid ≥ 65 ja < 75 aastat; 9,9% olid ≥ 75 aastat) ja 59,5% olid mehed. Patsiendid olid valged (82,9%), afroameeriklased (11,2%) või aasialased (5,2%). Keskmine kehakaal oli 97,6 kg (vahemikus 46 kuni 196 kg) ja keskmine KMI oli 33,7 kg/m² (vahemikus 18 kuni 64 kg/m²).

Patsientidel oli anamneesis II tüüpi suhkurtõbi (54,1%), südame isheemiatõbi (30,8%), kesknärvisüsteemi vaskulaarsed häired (23,0%), kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadium (22,2%; 19,3% patsientidest oli eGFR 30...59 ml/min/1,73 m² ja 2,9%-l oli eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²), südame paispuudulikkus (19,6%) ja uneapnoe sündroom (14,1%). 63,0% patsientidest võtsid nelja või rohkemat hüpertensioonivastast ravimit.

Populatsioone, mida III faasi uuringus ei uuritud, on kirjeldatud lõikudes 4.2, 4.3 ja 4.4.

Aprotsitentaani annuste 12,5 ja 25 mg puhul leiti 4. nädalal SiSBP statistiliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga. Ravi efekt oli ühtlane istuvas asendis mõõdetud diastoolse vererõhu (SiDBP) korral (tabel 3).

Tabel 3. Minimaalse istuvas asendis mõõdetud vererõhu (mmHg) vähenemine, mõõdetuna uAOBP meetodil DB-ravi 4. nädalal

Ravirühm	N	Algtase # Keskmine	LS keskmine	Erinevus platseebo	
				LS keskmine	p- väärtus
SiSBP (esmane tulemusnäitaja)			LS keskmine (97,5% CL)	LS keskmine (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*
Platseebo	244	153,3	-11,5 (-13,6, -9,4)	-	-
SiDBP			LS keskmine (95% CL)	LS keskmine (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
Platseebo	244	87,1	-6,5 (-7,6, -5,3)	-	-

Tähteldatud algväärtus.

* Statistiliselt oluline 2,5% tasemel, nagu testimisstrateegias on ette nähtud.

CL (*confidence limit*) = usalduspiir; DB (*double-blind*) = topeltpime; DB-WD (*double-blind withdrawal*) = topeltpime ärajätuperiood; LS (*least squares*) keskmine = vähimruutude keskmine; SiSBP = istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk; SiSBP (*sitting systolic blood pressure*) = istuvas asendis mõõdetud süstoolne vererõhk.

Aprotsitentaani vererõhku langetava toime püsivust näidati DB-WD raviperioodil (3. osa). Patsientidel, kes randomiseeriti uuesti platseebo rühma, suurenes keskmine SiSBP, samas kui patsientidel, kes randomiseeriti saama 25 mg aprotsitentaani, oli keskmine toime SiSBP-le stabiilne, mille tulemuseks oli statistiliselt oluline erinevus. Ravi efekt oli ühtlane SiDBP korral (tabel 4).

Tabel 4. Püsiv minimaalse istuvas asendis mõõdetud vererõhu (mmHg) vähenemine, mõõdetuna uAOBP meetodil DB-WD raviperioodi 40. nädalal

Ravirühm	N	DB-WD algtase # Keskmine	LS keskmine (95% CL)	Erinevus platseebo	
				LS keskmine (95% CL)	p- väärtus
SiSBP (peamine teisene tulemusnäitaja)					
25 mg	307	135,3	-1,5 (-3,0, 0,0)	-5,8 (-7,9, -3,7)	< 0,0001*
Platseebo	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
Platseebo	307	76,3	4,7 (3,7, 5,7)	-	-

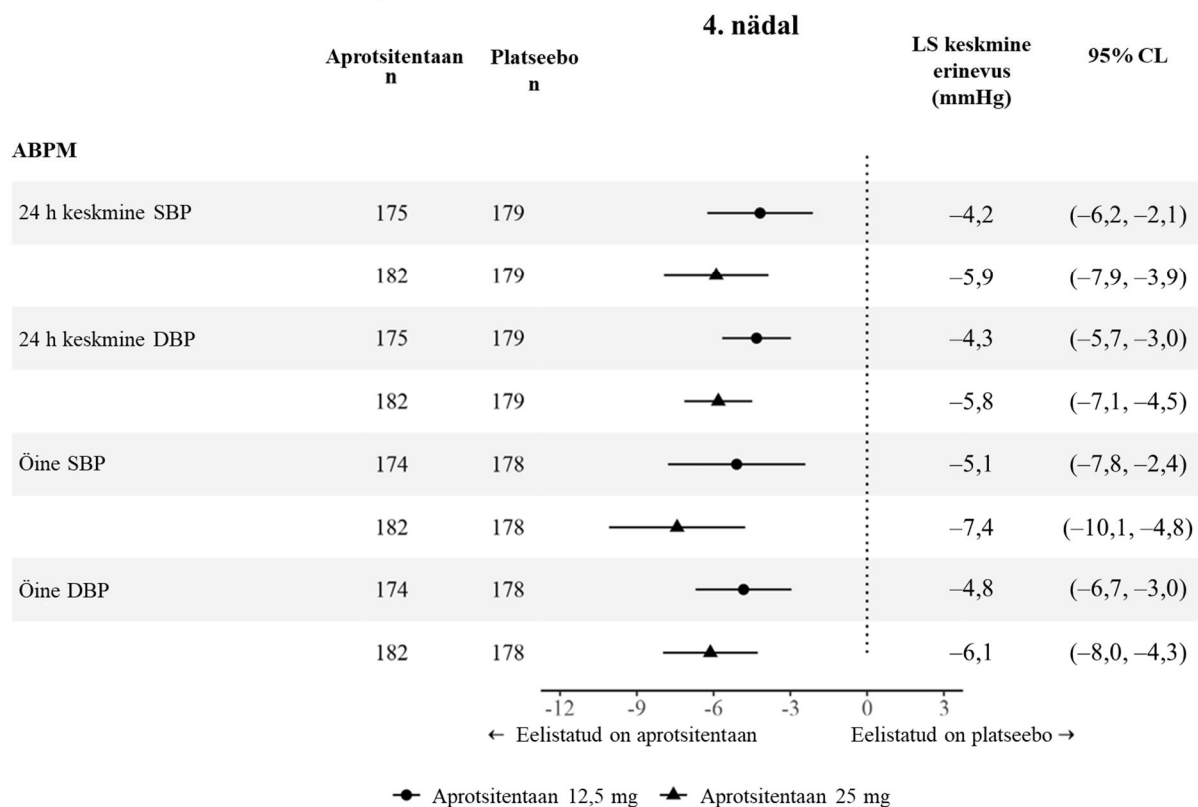
Tähteldatud algväärtus. DB-WD algtase: 36. nädal.

* Statistiliselt oluline 5% tasemel, nagu testimisstrateegias on ette nähtud.

CL = usalduspiir; DB-WD = topeltpime ärajätuperiood; LS keskmine = vähimruutude keskmine; SiDBP = istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk; SiSBP = istuvas asendis mõõdetud süstoolne vererõhk.

Mõju oli ühtlane ka SBP ja DBP puhul, mida mõõdeti ambulatoorselt vererõhku jälgides (*ambulatory BP monitoring*, ABPM) ning hinnati päevase, öise ja 24-tunnise perioodina 4. nädalal (joonis 1) ja 40. nädalal.

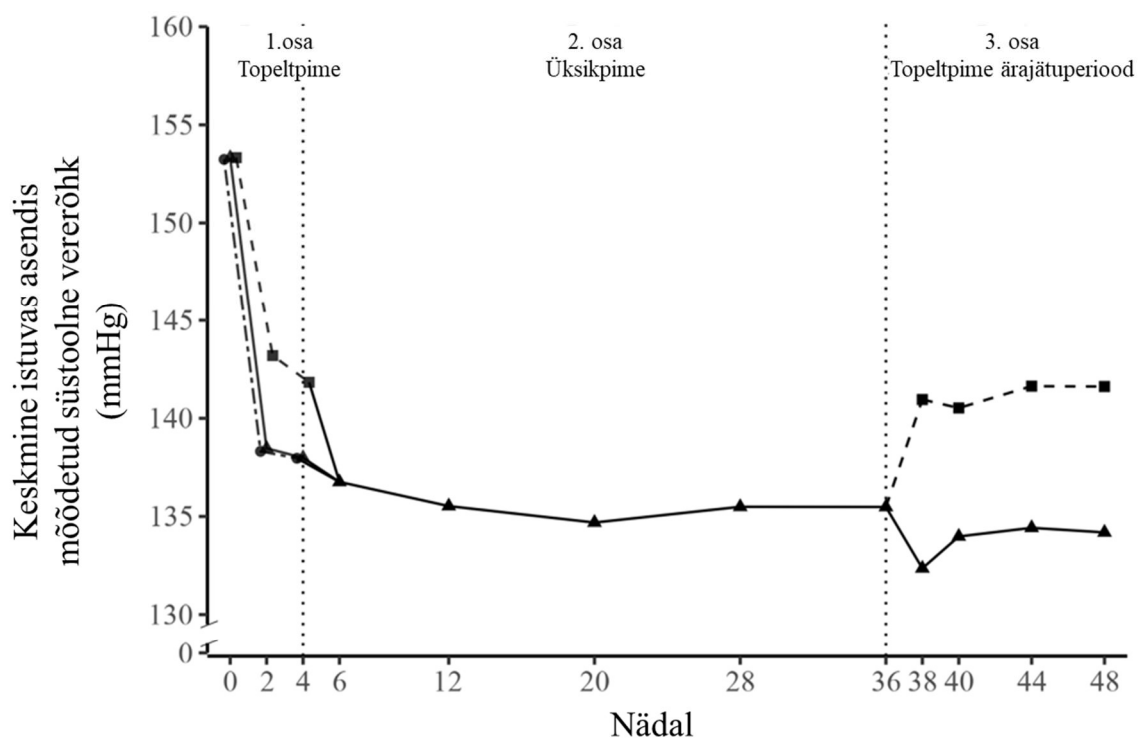
Joonis 1. Süstoolse ja diastoolse vererõhu platsebokorrigeeritud muutused algtasemest, mõõdetuna ABPM-iga 4. nädalal



ABPM = ambulatoorne vererõhu jälgimine; BP = vererõhk; CL = usalduspiirid; DBP = diastoolne vererõhk; LS keskmine erinevus = vähimruutude keskmine erinevus võrreldes platseeboga; SBP = süstoolne vererõhk.

Märkimisväärset osa (st vähemalt 90%) vererõhku langetavast toimest täheldati aprotsitentaaniga ravi esimese kahe nädala jooksul..

Joonis 2. Keskmise istuvas asendis mõõdetud süstoolne vererõhk, mõõdetuna uAOPB meetodil 48 nädala jooksul



Patsientide arv

Aprozitentaan 12,5 mg 243 215 223

Aprozitentaan 25 mg 243 223 231 663 679 663 637 474 225 261 293 273

Platseebo 244 220 224 252 267 284 284

—●— Aprozitentaan 12,5 mg —▲— Aprozitentaan 25 mg —■— Platseebo

Aprozitentaani toime oli ühtlane vanuse (sealhulgas ≥ 75 -aastased patsiendid), soo, rassi (sealhulgas mustanahalised või afroameerika päritoluga patsiendid), KMI, algaseme uriini albumiini ja kreatiini suhte (*urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR), algaseme eGFR ning diabeedi anamneesi alarühmades ning oli kooskõlas mõjuga üldpopulatsioonis.

Mõju UACR-le/eGFR-le

4 nädala pärast täheldati UACR-i vähenemist 30% (95% usalduspiirid 20...39%) ja 34% (95% usalduspiirid 25...42%) vastavalt aprozitentaani 12,5 ja 25 mg manustamisel, võrreldes uuringus osalejatega, kes olid randomiseeritud platseebo rühma. See toime kadus pärast ravi katkestamist. eGFR vähenes ravi esimese 4 nädala jooksul keskmiselt $-1,2$ ml/min / $1,73$ m² aprozitentaani 12,5 mg puhul ja $-2,4$ ml/min / $1,73$ m² aprozitentaani 25 mg puhul (vs. $-0,6$ ml/min / $1,73$ m² platseebo puhul), millele järgnes eGFR-i stabiliseerumine, sealhulgas madala (< 60 ml/min) algasemega patsientidel, kuni uuringu lõpuni. Aprozitentaani mõju lõpporgani kaitsesele ei ole uuritud.

Mõju suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele

Aprozitentaani mõju suremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole uuritud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama aprozitentaaniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Aprotsitentaani maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saavutati 4...5 tundi pärast 25 mg manustamist. Pärast 5 mg, 25 mg ja 100 mg üks kord ööpäevas manustamist suurenes plasmakontsentratsioon proportsionaalselt annusega. Absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist ei ole teada.

Üks kord ööpäevas manustamisega saavutati tasakaalukontsentratsioon 8. päevaks ja akumulatsioon võrreldes 1. päevaga oli ligikaudu 3-kordne.

Toidu mõju

Kui terved uuringus osalejad võtsid ravimit kapslina (kasutati varajastes kliinilistes uuringutes) koos rasvarikka ja suure kalorsusega einega, saavutati aprotsitentaani mediaanaeg C_{max} saavutamiseni (t_{max}) ligikaudu üks tund varem, C_{max} oli ligikaudu 1,7 korda suurem kui tühja kõhuga. Koguekspositsioon, väljendatuna $AUC_{0-\infty}$, oli ligikaudu 1,2 korda suurem kui tühja kõhuga. Toidu mõju õhukese polümeerikattega tableti puhul ei ole spetsiaalselt uuritud. Kesktes III faasi uuringus manustati aprotsitentaani õhukese polümeerikattega tablette sõltumata toidu tarbimisest. Toit ei mõjuta aprotsitentaani imendumist.

Jaotumine

Aprotsitentaani näiv jaotusruumala oli ligikaudu 20 l ja see seondus tugevalt plasmavalkudega (> 99%). Vere-plasma suhe oli 0,63.

Biotransformatsioon

Aprotsitentaan tuvastati plasmas peaaegu eranditult muutumatul kujul.

Aprotsitentaani peamised metaboolsed rajad olid sulfamiidfragmendi N-glükosidatsioon, mida katalüüsivad glükuronültransferaasid UGT1A1 ja UGT2B7, ning sulfamiidfragmendi hüdroolüüs vastavaks aminopürimidiiniks. Hüdroolüüs oli peamiselt mitteensümaatilise.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud aprotsitentaani annuse manustamist eritus ligikaudu 52% radioaktiivsest ravimiga seotud materjalist uriiniga ja 25% roojaga. Kokku leiti uriinis ja roojas muutumatul kujul aprotsitentaanina vastavalt 0,2% ja 6,8% manustatud annusest.

Näiv suukaudne kliirens on 0,30 l/h. Aprotsitentaani lõplik plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 46 tundi.

Eripopulatsioonide farmakokineetika

Vanus (18...84 aastat), sugu, kehakaal ega rass ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju aprotsitentaani FK-le.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (eGFR 15...29 ml/min) patsientide aprotsitentaani koguekspositsioon (AUC) suurenes tervete isikutega võrreldes keskmiselt 40%. Seda suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.2). Neerufunktsioon ei mõjutanud aprotsitentaani seondumist plasmavalkudega.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientide aprotsitentaani koguekspositsioon (AUC) suurenes tervete isikutega võrreldes keskmiselt 23%. Seda suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.2). Maksafunktsioon ei mõjutanud aprotsitentaani seondumist plasmavalkudega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja fototoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringute histoloogilisi leide (degeneratiivsed maksamuutused, ninaõõne leiud ja muutused munandites) täheldati ainult ekspositsioonide korral, mis ületasid märgatavalt maksimaalset ekspositsiooni inimesel, mis viitab vähesele tähtsusele kliinilises kasutuses.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Pärast korduvat manustamist täheldati rottidel ja koertel seemnetorukeste degeneratsiooni, kui ohutusvaru oli vastavalt 8 (20,6) ja 4,9 (16,6) korda suurem kui kogu (vaba) ekspositsioon inimese maksimaalse soovitatava annuse juures. Siiski ei täheldatud toimet isaste rottide viljakusele ega spermatogeneesile.

Emastel rottidel täheldati minimaalselt suurenenud implantatsioonieelset tiinuse katkemist (väiksem kollakehade, implantatsioonikohtade ja elusembrüote arv) 11 (29) korda suurema kogu (vaba) ekspositsiooni korral inimese maksimaalse soovitatava annuse juures. Mõju paaritumiskäitumisele ja paljunemisevõimele ei täheldatud.

Tiinete rottide ja küülikutega läbiviidud uuringutes, mille ohutusvaru oli vastavalt 2 (6) ja 14 (3) korda suurem kui kogu (vaba) ekspositsioon, ei põhjustanud aprotisentaan teratogeensust inimese maksimaalse soovitatava annuse juures. Siiski on ERA-d klassina näidanud teratogeensust rottidel ja küülikutel, kus täheldatud väärarengud viitavad tõsistele mõjudele arenguprotsessidele tiinuse alguses (neuraalharja rakkude migratsioon). Kuna aprotisentaani teratogeenset potentsiaali uuriti ainult ekspositsioonide puhul, mis olid veidi suuremad kui inimesele maksimaalse soovitatava annuse korral, ei ole teada, millised ekspositsioonid võivad avaldada kahjulikku mõju embrüo-loote arengule.

Pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati emastel rottidel, keda raviti hilisest tiinusest kuni laktatsioonini, poegade elumuse vähenemist ja järglaste paljunemisevõime halvenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Hüdroksüpropüültselluloos
Trietüültsitraat
Talk
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
Titaandioksiid
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis (HDPE-st pudel või blistrid), niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida HDPE-st pudelid tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge läbipaistmatu lastekindla korgi ja isoleerkihiga HDPE-st pudel, mis sisaldab silikageelist kuivatusainet ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud üheannuselised külmvormitud alumiiniumist blistrid kuivatusaine ja läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega, mis sisaldavad 10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge läbipaistmatu lastekindla korgi ja isoleerkihiga HDPE-st pudel, mis sisaldab silikageelist kuivatusainet ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud üheannuselised külmvormitud alumiiniumist blistrid kuivatusaine ja läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega, mis sisaldavad 10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuni 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus JERAYGO-t turustatakse, on kõigil patsientidel, kes võiksid JERAYGO-t kasutada, juurdepääs järgmistele õppematerjalidele.

- Patsiendikaart

Patsiendikaart, mis on mõeldud patsientidele, kellele on JERAYGO välja kirjutatud, peab sisaldama järgmisi põhielemente/juhiseid.

Teratogeensus

- JERAYGO võib kahjustada sündimata lapse arengut.
- Rasedad naised ei tohi JERAYGO-t võtta.

- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptsiooni)
- Soovitatav on teha rasedustest enne JERAYGO-ga ravi alustamist, kord kuus ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõpetamist.
- Vajadus teatada viivitamatult raviarstile võimalikust rasedusest.

Maksakahjustus

- Soovitatav on regulaarne maksafunktsiooni jälgimine, sest nagu teised samasse rühma kuuluvad ravimid, võib ka JERAYGO põhjustada maksakahjustust.
- Maksaprobleemide korral tekkida võivate nähtude kirjeldus.
- Vajadus teatada raviarstile kõigist nähtudest, mis võivad olla tingitud maksaprobleemidest.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne sekkuv ohutusuring: aprotsitentaani pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse edasiseks kirjeldamiseks resistentse hüpertensiooniga patsientidel peab müügiloa hoidja vastavalt kokkulepitud protokollile läbi viima resistentse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidega randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringu ja esitama selle tulemused.	Lõpparuanne: 31. märts 2031

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE PAPPKARP (PUDEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aprotsitentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg aprotsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1818/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

JERAYGO 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aprotsitentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg aprotsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1818/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP (PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aprotsitentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg aprotsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1818/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

JERAYGO 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aprotsitentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg aprotsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1818/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BLISTER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aprotsitentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg aprotsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistrites, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1818/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

JERAYGO 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTRIL VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 12,5 mg tabletid

aprotsitentaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Idorsia

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BLISTER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aprotsitentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg aprotsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistrites, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1818/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

JERAYGO 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTRIL VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

JERAYGO 25 mg tabletid

aprotsitentaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Idorsia

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Patsiendikaart

PATSIENDIKAART JERAYGO (aprotsitentaan)

Resistentse kõrge vererõhu (hüpertensiooni) raviks.
See kaart sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate JERAYGO-
ga ravi saamisel teadma.

Näidake seda kaarti igale teie raviga seotud arstile.

ET

On oluline, et kui te märkate JERAYGO-ga ravi ajal maksaprobleemide nähte või jääte rasedaks, teateksite sellest viivitamatult ravimi väljakirjutanud arstile.

Ravimi väljakirjutanud arsti nimi:

Ravimi väljakirjutanud arsti telefoninumber:

Rasedus

JERAYGO võib kahjustada sündimata lapse arengut. Seetõttu ei tohi te JERAYGO-t võtta, kui olete rase, ega ei tohi rasestuda ka JERAYGO võtmise ajal.

Teil on soovitatav teha rasedustest enne JERAYGO-ga ravi alustamist, üks kord kuus ravi ajal ja üks kuu pärast ravi lõpetamist, isegi kui arvate, et te ei ole rase.

Kontratseptsioon

Peate JERAYGO võtmise ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsiooni).

Arutage kindlasti oma arstiga rasestumisvastast meetodit ja kõiki küsimusi, mis teil võivad olla.

Maksaprobleemid

JERAYGO võib põhjustada maksaprobleeme. Teie arst teeb teile vereanalüüsi enne JERAYGO ravi alustamist ja ravi ajal, et kontrollida teie maksa. Märgid, mis näitavad, et teie maks ei pruugi korralikult töötada, on järgmised:

- iiveldus või oksendamine;
- palavik;
- valu paremal ülakõhus;

- naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi);
- tumedat värvi uriin;
- naha sügelus;
- ebatavaline väsimus või kurnatus (letargia või roidumus);
- isutus.

Kui märkate mõnda neist nähtudest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid aprotsitentaan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Lisaks sellele infolehele on selle ravimi karbis kaasas patsiendikaart. See kaart sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate teadma enne ravi selle ravimiga, ravi ajal ja pärast seda.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on JERAYGO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne JERAYGO võtmist
3. Kuidas JERAYGO-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas JERAYGO-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on JERAYGO ja milleks seda kasutatakse

JERAYGO sisaldab toimeainet nimega aprotsitentaan, mis kuulub ravimite klassi nimega „endoteliini retseptori antagonistid“.

Seda ravimit kasutatakse hüpertensiooni (kõrge vererõhu) raviks täiskasvanutel, kelle vererõhku ei saa vähemalt kolme teise ravimiga piisavalt reguleerida (nimetatakse resistentseks hüpertensiooniks).

See ravim toimib, aidates peatada veresoonte ahenemist; selle tulemusena veresooned lõdvestuvad ja vererõhk langeb.

2. Mida on vaja teada enne JERAYGO võtmist

JERAYGO-t ei tohi võtta

- kui olete aprotsitentaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase, kui te plaanite rasestuda või kui te võite rasestuda, kuna te ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsiooni). Vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“;
- kui imetate. Vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“;
- kui teil on raske maksahaigus. Vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile, kui teil on enne ravi alustamist mõni järgmistest seisunditest või kui teil tekib selle ravimi võtmise ajal mõni järgmistest nähtudest.

Maksaprobleemid

Nagu teised sama klassi ravimid, võib JERAYGO põhjustada maksakahjustust. Teie arst peab enne ravi alustamist tegema vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie maks töötab korralikult, ja seda võib kontrollida ka ravi ajal. Rääkige oma arstile kohe, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid, sealhulgas:

- iiveldus või oksendamine;
- palavik;
- valu paremal ülakõhus;
- kollatõbi (naha või silmavalgete kollasus);
- tumedat värvi uriin;
- naha sügelus;
- ebatavaline väsimus või kurnatus;
- isutus.

Turse (paistetused/vedelikupeetus)

Kui teil tekivad selle ravimi kasutamisel turse nähud, nagu ebatavaline kaalutõus või pahklude, labajalgade või säärtede turse, eriti ravi esimestel nädalatel, rääkige sellest viivitamata oma arstile. Ta aitab teil selle kõrvaldajuga toime tulla.

Südamehaigus

JERAYGO ei ole soovitatav patsientidele, kellel on ebastabiilne või raske südamehaigus. Rääkige viivitamata oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- õhupuudus;
- ärkamine öösel õhupuudusega;
- kergesti tekkiv väsimus pärast kerget füüsilist tegevust, näiteks kõndimist;
- kiire kehakaalu tõus;
- pahklude või jalgade paistetused;
- valu ja ebamugavustunne rinnus.

Aneemia (vähe punaseid vereliblesid)

Selle ravimi ja teiste endoteeliini retseptori antagonistide kasutamisel on esinenud hemoglobiini (valk punastes vereliblede, mis kannab kehas hapnikku ringi) ja hematokriti (punastest verelibledest koosneva vere kogus) vähenemist, mis võib põhjustada aneemiat. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal aneemia sümptomid, sealhulgas:

- pearinglus;
- väsimus / halb enesetunne / nõrkus;
- kiire pulss, südamepekslemine;
- kahvatus.

Neeruprobleemid

Mõõduka neerufunktsiooni langusega patsientidel võib ravi ajal olla suurem risk turse ja aneemia tekkeks. Raske neerufunktsiooni langusega patsientidel ei ole ravi JERAYGO-ga soovitatav.

75-aastased ja vanemad patsiendid

Kui olete 75-aastane või vanem, võib teil ravi ajal olla suurem risk tursete, aneemia ja kardiovaskulaarsete häirete tekkeks. Seetõttu peab arst jälgima teie hemoglobiini taset ja tursete või südamehaiguse sümptomeid.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, kuna JERAYGO-t ei ole selles vanuserühmas testitud.

Muud ravimid ja JERAYGO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on, et te räägiksite oma arstile, kui te võtate ka metotreksaati (ravim vähi, reumatoidartriidi või psoriaasi raviks) või tisanidiini (ravim lihasspasmide raviks). JERAYGO võib mõjutada nende ravimite toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ärge võtke seda ravimit.

Üsasiseselt JERAYGO-ga kokku puutunud imikud võivad saada kahjustusi.

- **Ärge võtke** seda ravimit, kui olete rase või kavatsete rasestuda.
- Kui te rasestute või arvate, et võite olla rase selle ravimi võtmise ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist (kuni üks kuu), **pöörduge otsekohe oma arsti poole**.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, kasutage selle ravimi võtmise ajal ja ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptsiooni). See ravim võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, seetõttu on soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit. Rääkige sellest oma arstiga.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, soovib arst teil teha rasedustesti enne selle ravimi võtmise alustamist, iga kuu selle ravimi võtmise ajal ja üks kord kuus pärast ravimi võtmise lõpetamist.

See teave on kokku võetud teie patsiendikaardil, mis on lisatud selle ravimi pakendile.

Kui jääte rasedaks, lõpetage selle ravimi võtmine (vt lõik 2 „JERAYGO-t ei tohi võtta“).

Ei ole teada, kas JERAYGO kandub rinnapiima. Ärge imetage selle ravimi võtmise ajal (vt lõik 2 „JERAYGO-t ei tohi võtta“). Rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

JERAYGO võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu peavalu või madal vererõhk (hüpotensioon) (loetletud lõigus 4), mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

JERAYGO sisaldab laktoosi ja naatriumi

See ravim sisaldab suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga .

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas JERAYGO-t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst määrab JERAYGO annuse, mida peate võtma. Soovitatav annus on üks 12,5 mg tablett üks kord ööpäevas. Seejärel võib annust suurendada ühe 25 mg tablettini üks kord ööpäevas, kui teil ei ole olulisi kõrvaltoimeid ja kui teie arst leiab, et teie vererõhku tuleks veelgi langetada.

Tabletid on ette nähtud tervelt alla neelamiseks. Te võite seda ravimit võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate JERAYGO-t rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamata ühendust oma arstiga.

Kui te unustate JERAYGO-t võtta

Kui te unustate seda ravimit võtta, võtke järgmisel päeval oma tavaline annus ja ärge võtke kahte annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Samal päeval ei tohi võtta kahte annust.

Kui te lõpetate JERAYGO võtmise

Kõrge vererõhu (hüpertensiooni) kontrolli all hoidmiseks peate jätkama selle ravimi võtmist. Ärge lõpetage JERAYGO võtmist, kui te pole selles oma arstiga kokku leppinud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad kaasneda järgnevad kõrvaltoimed.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- turse (nt pahkluude ja labajalgade turse) / vedelikupeetus (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- aneemia (vähe punaseid vereliblesid või vähenenud hemoglobiinisaldus) (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid);
- düspnoe (õhupuudus);
- peavalu;
- ülemiste hingamisteede (nina ja kurgu) infektsioonid.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel sajast):

- hüpotensioon (madal vererõhk);
- tõusnud maksaanalüüside näidud;
- õhetus (naha punetus);
- neerude filtreerimiskiiruse vähenemine ravi alustamisel;
- kehakaalu tõus ravi alustamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas JERAYGO-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on karbil ja pakendil (pudelil või blistritel) pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis (pudel või blisterid), niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida JERAYGO sisaldab

Toimeaine on aprotsitentaan.

JERAYGO 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 12,5 mg aprotsitentaani.

JERAYGO 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 25 mg aprotsitentaani.

Teised koostisosad on järgmised.

Tableti tuumad: naatriumkroskaramelloos (vt lõik 2 „JERAYGO sisaldab laktoosi ja naatriumi“), hüdroksüpropüültselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „JERAYGO sisaldab laktoosi ja naatriumi“), magneesiumstearaat ja mikrokristalliline tselluloos.

Polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), hüdroksüpropüültselluloos (E463), trietüültsitraat, talk (E553b), kolloidne hüdreeritud ränidioksiid (E551), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

Kuidas JERAYGO välja näeb ja pakendi sisu

JERAYGO 12,5 mg tarnitakse kollaste kuni oranžide ümmarguste kaksikkumerate (läbimõõt 6 mm) õhukese polümeerikattega tablettidena (tabletid), mille ühel küljel on pimetrükk „AN“ ja teine küljel on sile.

JERAYGO 25 mg tarnitakse roosade ümmarguste kaksikkumerate (läbimõõt 6 mm) õhukese polümeerikattega tablettidena (tabletid), mille ühel küljel on pimetrükk „AN“ ja teisel küljel „25“.

JERAYGO (12,5 mg ja 25 mg) on saadaval 30 õhukese polümeerikattega tabletiga pudelites ja 10 × 1 õhukese polümeerikattega tabletiga blisterpakendites (perforeeritud üheannuselised blistrid).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.