

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. Kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg aprositentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 12,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia.

JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg aprositentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 25 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen tai oranssi, pyöreä, kaksoiskupera tabletti (6 mm:n läpimitta), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”AN” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti (6 mm:n läpimitta), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”AN” ja toiselle puolelle merkintä ”25”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

JERAYGO on tarkoitettu resistentin verenpainetaudin hoitoon aikuispotilaille yhdistelmähoitona vähintään kolmen verenpainelääkkeen kanssa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 12,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 25 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaille, jotka sietävät 12,5 mg:n annoksen ja tarvitsevat tiukempaa verenpaineen hallintaa (ks. kohta 4.4).

Unohtunut annos

Jos potilaalla jää annos ottamatta, potilasta on kehoitettava jatkamaan hoitoa seuraavana päivänä ja olemaan ottamatta kahta annosta samana päivänä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2). Yli 75 vuoden ikäisistä potilaista on vain vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien vaikea vajaatoiminta, jossa arvioitu glomerulusten suodattumisnopeus [eGFR] on 15–29 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aprositentaania ei ole tutkittu potilailla, joiden eGFR-arvo on < 15 ml/min, eikä potilailla, jotka saavat dialyysihoitoa. JERAYGO-hoitoa ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2).

Aprositentaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). JERAYGO-hoitoa ei saa aloittaa näille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Aprositentaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

JERAYGO voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai muulloin (ks. kohta 5.2).

Kalvopäällysteisissä tableteissa ei ole jakourretta ja ne on suunniteltu nieltäviksi kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus (ks. kohta 4.6)
- naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6)
- potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C, ilman kirroosia tai kirroosin kanssa) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaana olevat ja imettävät naiset

JERAYGO on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana, imettävät tai voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Raskaustestejä suositellaan ennen hoidon aloittamista, kuukausittain hoidon aikana ja kuukausi hoidon lopettamisen jälkeen mahdollisen raskauden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.6).

Maksatoksisuus

Aminotransferaasiarvojen nousu ja maksatoksisuus ovat tunnettuja muiden endoteliinireseptorin antagonistien (ERA-lääkkeiden) vaikutuksia. Transferaasiarvojen nousua on havaittu harvakseltaan aprositentaanin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8).

JERAYGO-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), eikä sitä suositella potilaille, joilla aminotransferaasiarvot ovat koholla ($> 3 \times$ viitealueen yläraja [ULN]). Maksasentsyymitestien tulokset on saatava ennen JERAYGO-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana suositellaan maksasentsyymien seurantaa. Jos ilmenee pitkäkestoista, selittämätöntä ja kliinisesti merkittävää aminotransferaasiarvojen nousua, tai jos arvojen nousuun liittyy bilirubiiniarvon nousu tasolle $> 2 \times$ ULN tai maksatoksisuuden kliinisiä oireita, JERAYGO-hoito on keskeytettävä.

Nesteen kertyminen

Perifeerinen edeema ja nesteen kertyminen ovat endoteliinireseptorin antagonistien tunnettuja vaikutuksia. Niitä on havaittu aprositentaanin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Hoidon aloittamisen jälkeen potilasta on seurattava nesteen kertymisen merkkien, kuten edeeman tai painonnousun, varalta. Jos kliinisesti merkittävää nesteen kertymistä ilmenee, potilas on arvioitava sen syyn ja tukihoidon tarpeen määrittämiseksi, mukaan lukien täydentävä diureettihoido tai tämänhetkisen diureettihoidon annoksen suurentaminen (soveltuvin osin), ennen JERAYGO-annoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen harkitsemista.

Loop-diureettihoidoa saavilla potilailla loop-diureettia ei pidä vaihtaa vähemmän tehokkaaseen diureettiin JERAYGO-hoidon aloittamisen yhteydessä.

Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa (eGFR-arvo < 60 ml/min/1,73 m²) tai joilla on sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät JERAYGO-hoitoa, voi olla suurempi nesteen kertymisen riski. Sama koskee iäkkäitä (yli 65-vuotiaita) potilaita, diabetesta sairastavia potilaita tai vaikeasti lihavia potilaita (painoindeksi [BMI] ≥ 40 kg/m²). Vaihdettaessa annosta 25 mg:aan näillä potilailla on otettava huomioon nesteen kertymisen riski, joka voi mahdollisesti pahentaa sydämen vajaatoimintaa tai sydän- ja verisuonitapahtumia.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Aprositentaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on epävakaata tai vaikeaa-asteinen sydänsairaus, kuten kontrolloimaton symptomaattinen rytmihäiriö (mukaan lukien eteisvärinä), sydämen vajaatoiminta, jonka vaikeusaste on New York Heart Associationin luokituksen mukaisesti III–IV tai II, kun potilaalla on lisäksi olennainen läppäsairaus, potilailla, joiden NT-proBNP:n pitoisuus plasmassa ≥ 500 pikog/ml, eikä potilailla, joilla on äskettäin (viimeisten 6 kuukauden aikana) havaittu epävakaata angina pectoris, sydäninfarkti, ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus. JERAYGO-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Potilaita, joilla on suuri kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai muiden sydän- ja verisuonitapahtumien kehittymisen riski, on seurattava nesteen kertymiseen viittaavien oireiden

varalta johtuen yleisestä sydän- ja verisuonitapahtumien riskistä resistenttiä verenpainetautia sairastavilla potilailla ja siitä, että aprosidentaani voi aiheuttaa nesteen kertymistä.

JERAYGO-hoidon jatkamisen ja keskeyttämisen hyödyt ja riskit on arvioitava yksilöllisesti, jos potilaalle kehittyvät sydän- ja verisuonitapahtumia hoidon aikana.

Hemoglobiinipitoisuuden väheneminen

Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin vähenemistä on ilmennyt endoteliinireseptorin antagonistien annon jälkeen ja havaittu aprosidentaanin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Nämä vähenemiset on liitetty plasmatilavuuden laajenemiseen (hemodiluutioon). Aprosidentaanin kliinisissä tutkimuksissa pitoisuudet vakiintuivat neljän hoitoviikon jälkeen. Arvot pysyivät vakaina pitkäkestoisen hoidon aikana ja palautuivat ennalleen neljä viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

JERAYGO-hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen anemia (< 80 g/l). Jos se on kliinisesti tarpeen, hemoglobiinipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos havaitaan hemoglobiinipitoisuuden vähenemiseen viittaavia kliinisesti merkittäviä oireita, on harkittava JERAYGO-hoidon lopettamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden eGFR-arvo on alle 60 ml/min/1,73 m², voi olla suurempi anemian ja edeeman/nesteen kertymisen riski JERAYGO-hoidon aikana. Näin ollen on suositeltavaa seurata hemoglobiinipitoisuutta ja nesteen kertymisen tai sydämen vajaatoiminnan merkkejä.

Aprosidentaanin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta resistenttiä verenpainetautia sairastavilla potilailla, joiden eGFR-arvo on < 15 ml/min/1,73 m², eikä dialyysihoidossa olevilla potilailla. Näin ollen JERAYGO-hoitoa ei suositella näille potilaille.

≥ 75 vuoden ikäiset potilaat

≥ 75 vuoden ikäisillä potilailla voi olla suurempi anemian, edeeman / nesteen kertymisen, sydämen vajaatoiminnan ja aivoverisuonitapahtumien kehittymisen riski. On suositeltavaa seurata hemoglobiinipitoisuutta ja nesteen kertymisen tai sydämen vajaatoiminnan merkkejä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraatti

JERAYGO sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

JERAYGO sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus aprosidentaanin farmakokinetiikkaan

Aprosidentaanin farmakokineettisen profiilin perusteella ei ole odotettavissa, että aprosidentaanialtistukseen vaikuttaisivat sellaiset muut lääkevalmisteet, jotka ovat transportterien ja/tai CYP-entsyymien estäjiä tai induktoreja.

Aprositentaanin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP-entsyymit ja BCRP:n substraatit

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti aprositentaania 50 mg kerran vuorokaudessa herkän CYP3A4:n substraatin midatsolaamin kanssa. Tämä ei vaikuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaan, joten päätettiin, ettei yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien kanssa ole, lukuun ottamatta alla kuvattua CYP2B6- ja CYP1A2-entsyymien mahdollista induktiota.

In vitro -tutkimukset eivät täysin kykene selvittämään sitä, indusoiko aprositentaani CYP2B6- ja CYP1A2-entsyymejä. Induktiota *in vivo* ei voida sulkea pois. Kun aprositentaania annetaan yhdessä sellaisten CYP1A2:n substraattien kanssa, joiden terapeutinen indeksi on kapea (esim. titaanidiini), on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta.

Terveillä tutkittavilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tutkittavat saivat 25 mg aprositentaania ja rosuvastatiinia, joka on BCRP:n substraatti. Kerran vuorokaudessa toteutettu aprositentaanin anto lisäsi rosuvastatiinin C_{max} -pitoisuutta 40 %, mutta $AUC_{0-\infty}$ -arvon ilmaisema rosuvastatiinin kokonaisaltistus ei muuttunut. Näin ollen BCRP:n substraatteja voidaan antaa aprositentaanin kanssa.

Aprositentaani ei vaikuta sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, joiden farmakokinetiikka riippuu aktiivisesta kuljetuksesta, paitsi jäljempänä kuvattuihin OAT3:n substraatteihin.

OAT3:n substraatit

Aprositentaani on OAT3:n estäjä *in vitro*. Näin ollen aprositentaani voi lisätä sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen riippuu OAT3:sta. Koska erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, ei voida poissulkea sitä, voisiko tällä olla kliinisesti merkittävää vaikutusta samanaikaisesti annettujen OAT3:n substraattien farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti OAT3:n substraatteja, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. metotreksaattia).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Mahdollista yhteisvaikutusta aprositentaanin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden välillä ei ole tutkittu. Tämän vuoksi hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisilla

JERAYGO on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska naisten ei pidä tulla raskaaksi tänä aikana. Koska mahdollista yhteisvaikutusta aprositentaanin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden välillä ei ole tutkittu, hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää.

Raskaustestejä suositellaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ennen hoidon aloittamista, kuukausittain hoidon aikana ja kuukausi hoidon lopettamisen jälkeen mahdollisen raskauden havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa. Jos raskaus havaitaan, JERAYGO-hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pakkauksessa on mukana potilaalle osoitettu kortti. Se sisältää tietoja riskistä syntymättömälle lapselle, tarpeesta käyttää ehkäisymenetelmiä ja suosituksen raskaustestien tekemisestä.

Raskaus

Aprositentaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Koska eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, jotka on suoritettu muilla endoteliinireseptorin antagonisteilla, on havaittu lisääntymistoksisuutta, JERAYGO-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö aprositentaani tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Rotilla aprositentaani erittyi rintamaitoon imetyksen aikana.

Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. JERAYGO-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Urosrotilla on aprositentaanihoidon jälkeen havaittu esiintyvän enemmän kivistubulusten laajenemista ja pitkäaikaisena seurauksena tubulusten degeneraatiota/atrofiaa. Sama havainto on tehty myös muiden endoteliinireseptorin antagonistien käytön yhteydessä. Tällaisia vaikutuksia havaittiin kuitenkin vain aprositentaaniannoksilla, jotka olivat paljon suurempia kuin suositeltu ihmisen enimmäisannos, eikä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ilmennyt (ks. kohta 5.3).

Muita endoteliinireseptorin antagonisteja käyttävillä potilailla on havaittu siittiömäärän vähenemistä. Ei tiedetä, voiko aprositentaani vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin miehillä.

Naarasrotilla aprositentaani lisäsi hieman ennen implantaatiota tapahtuvia keskenmenoja (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aprositentaanilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joskus voi kuitenkin ilmetä sellaisia haittavaikutuksia (esim. päänsärky tai hypotensio), jotka vaikuttavat ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset aprositentaanin käytön yhteydessä olivat edeema / nesteen kertyminen (9,1 % [12,5 mg] ja 18,4 % [25 mg]) sekä hemoglobiinipitoisuuden väheneminen (3,7 % [12,5 mg] ja 1,2 % [25 mg]) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Aprositentaanin turvallisuutta arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa 724 potilasta sai aprositentaania, joista 633 potilasta hoidettiin vähintään 26 viikkoa, 192 potilasta vähintään 47 viikkoa ja 99 potilasta vähintään 48 viikkoa.

Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavaa esiintyvyyssluokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektio ^a	Yleinen
Veri ja imukudos	Hemoglobiinipitoisuuden väheneminen ^b	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^c	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen
	Punastuminen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus ^d	Yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvon nousu	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeema / nesteen kertyminen ^e	Hyvin yleinen
Tutkimukset	Glomerulusten suodattumisnopeuden väheneminen hoidon alkuvaiheen aikana	Melko harvinainen
	Painonnousu hoidon alkuvaiheen aikana	Melko harvinainen

^a Ylähengitystieinfektio sisältää nielutulehduksen, nenänielutulehduksen.

^b Hemoglobiinipitoisuuden väheneminen sisältää anemian.

^c Yliherkkyys sisältää ihottuman, eryteeman, allergisen edeeman, allergisen dermatiitin.

^d Hengenahdistus sisältää räsitusahdistuksen.

^e Edeema / nesteen kertyminen sisältää pääasiassa perifeerisen edeeman, nesteen kertymisen, kasvoedeeman.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Edeema / nesteen kertyminen

Edeema- / nesteenkertymistapahtumat vaikuttavat olevan yhteydessä annokseen (9,1 %:lla [12,5 mg] ja 18,4 %:lla [25 mg] 4 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoidon [osa 1] aikana).

Koko tutkimuksen aikana 0,8 % potilaista keskeytti aprositentaani 25 mg -hoidon edeeman / nesteen kertymisen takia.

Edeeman / nesteen kertymisen ilmetessä tehtävät toimenpiteet on kuvattu kohdassa 4.4.

Neljän viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoidon (osa 1) aikana 12,5 mg:n aprositentaaniannosta saaneiden potilaiden painon havaittiin nousseen 0,4 kg ja 25 mg:n annosta saaneiden 0,6 kg, kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla paino laski 0,2 kg. Tämä painonnousu hävisi 32 viikon pituisen yksöissokkoutetun hoidon (osa 2) aikana.

Transaminaasiarvojen nousu

Alaniini-/aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ALAT/ASAT) nousua tasolle $> 3 \times \text{ULN}$ raportoitiin 0 %:lla JERAYGO-valmisteen 12,5 mg:n annosta saaneista ja 0,4 %:lla 25 mg:n annosta saaneista alkuvaiheen neljän viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoidon (osa 1) aikana. Lumelääkettä saaneilla niitä raportoitiin 0,9 %:lla. 1,5 % potilaista raportoi näitä tapahtumia 32 viikon pituisen yksöissokkoutetun hoidon (osa 2) aikana kaikkien potilaiden saadessa 25 mg:n annosta. 1,3 % potilaista raportoi näitä tapahtumia 12 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen hoitojakson (osa 3) aikana 25 mg:n annosta käytettäessä. Lumelääkettä saaneista näitä raportoi 1,0 %. Tutkimuksessa ei raportoitu yhdelläkään potilaalla ALAT- ja/tai ASAT-arvoja $> 3 \times \text{ULN}$ eikä kokonaisbilirubiiniarvoja $> 2 \times \text{ULN}$.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita (ihottuma, eryteema, allerginen edeema, allerginen dermatiitti) ilmeni kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Ne olivat lieviä tai keskivaikeita. Kaksi potilasta keskeytti hoidon, joista toinen joutui sairaalahoitoon.

Hemoglobiinipitoisuuden väheneminen

Keskimääräinen lähtötason hemoglobiinipitoisuus oli 13,9 g/dl aprositentaanin 12,5 mg:n annosta saaneilla, 13,9 g/dl 25 mg:n annosta saaneilla ja 14,1 g/dl lumelääkettä saaneilla. Neljän viikon kaksoissokkoutetun hoidon (osa 1) aikana hemoglobiinipitoisuus väheni keskimäärin 0,80 g/dl aprositentaanin 12,5 mg:n annosta saaneilla potilailla, 0,85 g/dl 25 mg:n annosta saaneilla ja 0,4 g/dl lumelääkettä saaneilla potilailla. 32 viikon pituisen yksöissokkoutetun hoidon (osa 2), jonka aikana kaikki potilaat saivat aprositentaania 25 mg, lopussa hemoglobiinipitoisuuden vähentyminen oli samantasoista (0,87 g/dl) kuin aiemmin, lähtötasoon verrattuna. Tämän vaikutuksen havaittiin hävinneen neljän viikon sisällä hoidon lopettamisesta.

Hemoglobiinipitoisuuden raportoitiin vähentyneen alle 10 g/dl:n tasolle 6,4 %:lla potilaista 48 viikon altistusjakson aikana, jolloin potilaat saivat aprositentaanin 25 mg:n annosta. Näillä potilailla lähtötason hemoglobiinipitoisuuden vaihteluväli oli 10,3–15,4 g/dl.

Hemoglobiinipitoisuuden vähentyessä tehtävät toimenpiteet on kuvattu kohdassa 4.4.

Glomerulusten suodattumisnopeuden vähentyminen

Keskimääräinen eGFR-arvo oli lähtötilanteessa 12,5 mg:n aprositentaaniannosta saaneilla 76,2 ml/min/1,73 m²; 25 mg:n annosta saaneilla 76,7 ml/min/1,73 m² ja lumelääkettä saaneilla 76,2 ml/min/1,73 m². Neljän viikon kaksoissokkoutetun hoidon (osa 1) aikana eGFR-arvo väheni 12,5 mg:n aprositentaaniannosta saaneilla potilailla keskimäärin 1,2 ml/min/1,73 m²; 25 mg:n annosta saaneilla keskimäärin 2,4 ml/min/1,73 m² ja lumelääkettä saaneilla potilailla keskimäärin 0,6 ml/min/1,73 m². 32 viikon pituisen yksöissokkoutetun hoidon (osa 2) lopussa eGFR-arvo oli vähentynyt keskimäärin 2,3 ml/min/1,73 m². Tämä muutos pysyi vakaana tutkimuksen päättymiseen saakka.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Aprositentaania on annettu enintään 600 mg:n kerta-annoksena (24-kertainen altistus hyväksytyyn enimmäisannokseen nähden) ja useina annoksina enintään 100 mg/vrk terveille tutkittaville (nelinkertainen altistus hyväksytyyn enimmäisannokseen nähden).

Haittavaikutuksina havaittiin päänsärkyä, nenän tukkoisuutta, pahoinvointia ja ylähengitystieinfektioita.

Yliannostuksen sattuessa standardimuotoiset tukitoimenpiteet on toteutettava tarvittavassa määrin. Koska valmiste voi hyvin suurilla pitoisuuksilla (ts. enemmän kuin 22 aprositentaani 12,5 mg -tablettia) pidentää QT-aikaa, EKG-seurantaa on harkittava. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas, koska aprositentaani sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KN01

Vaikutusmekanismi

Endoteliini (ET)-1 välittää reseptoriensa (ET_A ja ET_B) kautta useita erilaisia vaikutuksia, kuten vasokonstriktiota, fibroosia, solujen proliferaatiota ja tulehdusta. Sen ilmentyminen on verenpainetaudin yhteydessä voimakkaampaa. Aprosidentaani on kaksivaikutteinen endoteliinireseptorin antagonistin, joka estää ET-1:n sitoutumista ET_A - ja ET_B -reseptoreihin ja estää näin ollen myös näiden reseptorien välittämiä vaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellisessa terveillä tutkittavilla tehdyssä QT-tutkimuksessa kerran vuorokaudessa annettu 25 mg:n aprosidentaaniannos (terapeuttinen enimmäisannos) vakaassa tilassa ei pidentänyt QTc-aikaa, koska lumelääkekorjatun QTc-ajan keskimääräisen muutoksen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 10 msek.

Terapeuttiseen enimmäisannokseen nähden nelinkertaisella annoksella (100 mg) lumelääkekorjatun QTc-ajan keskimääräisen muutoksen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 10,4 msek.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aprosidentaanin tehoa arvioitiin yhdessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa.

Potilailla, joilla oli kontrolloimaton verenpaine (systolinen verenpaine [SBP] \geq 140 mmHg) vähintään kolmen verenpainelääkkeen käytöstä huolimatta, kun näennäisen resistentin verenpainetaudin (esim. valkotakkiverenpaine, epäasianmukainen verenpaineen mittaaminen, toissijaiset hypertension syyt) mahdollisuus oli poissuljettu, katsottiin olevan resistentti verenpainetauti.

Potilaiden hoidoksi vaihdettiin standardoitu antihypertensiivinen taustahoito, joka koostui angiotensiinireseptorin salpaajasta (valsartaani 160 mg), kalsiumkanavan salpaajasta (amlodipiini 5 tai 10 mg) ja diureetista (hydroklooritiatsidi 25 mg) koko tutkimuksen ajan. Potilaat, jotka käyttivät samanaikaisesti beetasalpaajia, jatkoivat tätä hoitoa koko tutkimuksen ajan standardoidun antihypertensiivisen taustahoidon ja tutkimushoidon lisäksi.

Yhteensä 730 potilasta sai joko aprosidentaania 12,5 mg, aprosidentaania 25 mg tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa alkuvaiheen neljän viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoidon (osa 1) ajan. Tämän jälkeen potilaat saivat aprosidentaania 25 mg kerran vuorokaudessa 32 viikon pituisen yksöissokkoutetun hoidon (osa 2) ajan. 32 viikon pituisen jakson lopussa potilaat satunnaistettiin uudelleen saamaan joko aprosidentaania 25 mg tai lumelääkettä 12 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen hoitajakson (osa 3) ajaksi (taulukko 2).

Taulukko 2: Vaiheen 3 tutkimuksen tutkimusasetelma

	Hoito	Osa 1 (4 viikkoa)	Osa 2 (32 viikkoa)	Osa 3 (12 viikkoa)
Tutkimusasetelma		Kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, satunnaistettu (1:1:1)	Yksöissokkoutettu	Kaksoissokkoutettu hoidon lopetus, lumelääkekontrolloitu, satunnaistettu (1:1)

Kesto		Viikko 0 – viikko 4	Viikko 4 – viikko 36	Viikko 36 – viikko 48
Hoito taustahoidon lisänä*	Aprositentaani 25 mg	N = 243	N = 704	N = 307
	Aprositentaani 12,5 mg	N = 243		
	Lumelääke	N = 244	N = 307	

* ARB, CCB ja diureetti.

ARB = angiotensiinireseptorin salpaaja; CCB = kalsiumkanavan salpaaja; N = potilaiden määrä.

Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli muutos istuma-asennon systolisessa verenpaineessa (SiSBP) lähtötasosta viikolla 4 kaksoissokkoutetun hoidon (osa 1) aikana. Sen pienin arvo mitattiin automatisoidusti vastaanotolla ilman ammattilaisen läsnäoloa (uAOBP).

Keskeisenä toissijaisena päätetapahtumana oli muutos pienimmässä automaattisesti istuma-asennossa mitatussa verenpaineessa kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen tutkimuksen lähtötilanteesta (viikko 36) viikolle 40 (osa 3).

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 61,7 vuotta (vaihteluväli 24–84 vuotta; 34,1 % oli vähintään 65-vuotiaita ja alle 75-vuotiaita; 9,9 % oli vähintään 75-vuotiaita) ja 59,5 % heistä oli miehiä. Potilaat olivat valkoisia (82,9 %) afroamerikkalaisia (11,2 %) tai aasialaisia (5,2 %). Potilaiden keskimääräinen paino oli 97,6 kg (vaihteluväli 46–196 kg) ja keskimääräinen painoindeksi 33,7 kg/m² (vaihteluväli 18–64 kg/m²).

Useilla potilailla oli sairaushistoriassa tyypin 2 diabetes (54,1 %), iskeeminen sydänsairaus (30,8 %), keskushermoston verisuonisairaus (23,0 %), vaiheen 3 tai 4 krooninen munuaistauti (22,2 %; 19,3 %:lla potilaista oli eGFR-arvo 30–59 ml/min/1,73 m² ja 2,9 %:lla eGFR-arvo 15–29 ml/min/1,73 m²), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (19,6 %) tai uniapneaoireyhtymä (14,1 %). 63,0 % potilaista käytti vähintään neljää verenpainelääkettä.

Populaatiot, joita ei ole tutkittu vaiheen 3 tutkimuksessa, on kuvattu kohdissa 4.2, 4.3 ja 4.4.

Käytettäessä 12,5 ja 25 mg:n aprositentaaniannoksia havaittiin tilastollisesti merkitsevä istuma-asennossa mitatun systolisen verenpaineen väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 4. Hoitovaikutus oli istuma-asennossa mitatun diastolisen verenpaineen (SiDBP) kohdalla samanlainen (taulukko 3).

Taulukko 3: Istuma-asennossa uAOBP-mittauksella mitatun pienimmän verenpainearvon (mmHg) väheneminen kaksoissokkoutetun hoidon viikolla 4

Hoitoryhmä	N	Lähtötaso # Keskiarvo	LS-keskiarvo	Ero lumelääkkeeseen nähden	
				LS-keskiarvo	p-arvo
SiSBP-verenpaine (ensisijainen päätetapahtuma)			LS-keskiarvo (97,5 %:n CL)	LS-keskiarvo (97,5 %:n 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*
Lumelääke	244	153,3	-11,5 (-13,6; -9,4)	-	-
SiDBP-verenpaine			LS-keskiarvo (95 %:n CL)	LS-keskiarvo (95 %:n 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
Lumelääke	244	87,1	-6,5 (-7,6; -5,3)	-	-

Havaittu lähtötason arvo.

* Tilastollisesti merkitsevä 2,5 %:n tasolla testausstrategiassa ennalta määritettynä.

CL = luottamusraja; LS-keskiarvo = pienimpien neliösummien keskiarvo; SiDBP = istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine; SiSBP = istuma-asennossa mitattu systolinen verenpaine.

Aprositentaanin verenpainetta vähentävä vaikutus havaittiin kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen hoitojakson aikana (osa 3). Lumelääkeryhmään satunnaistetuilla potilailla keskimääräinen istuma-asennossa mitattu systolinen verenpaine nousi, kun taas 25 mg aprositentaania saaneilla keskimääräinen vaikutus istuma-asennossa mitattuun systoliseen verenpaineeseen oli vakaa ja tuloksena oli tilastollisesti merkitsevä ero. Hoitovaikutus oli samanlainen istuma-asennossa mitatun diastolisen verenpaineen kohdalla (taulukko 4).

Taulukko 4: Istuma-asennossa uAOBP-mittauksella mitatun pienimmän verenpainearvon (mmHg) väheneminen kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen hoitojakson viikolla 40

Hoitoryhmä	N	Kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen hoitojakson lähtötilanne# Keskiarvo	LS-keskiarvo (95 %:n CL)	Ero lumelääkkeeseen nähdessä	
				LS-keskiarvo (95 %:n CL)	p-arvo
SiSBP-verenpaine (keskeinen toissijainen päätetapahtuma)					
25 mg	307	135,3	-1,5 (-3,0; 0,0)	-5,8 (-7,9; -3,7)	< 0,0001*
Lumelääke	307	136,4	4,4 (2,9; 5,8)	-	-
SiDBP-verenpaine					
25 mg	307	76,1	-0,5 (-1,5; 0,5)	-5,2 (-6,6; -3,8)	< 0,0001
Lumelääke	307	76,3	4,7 (3,7; 5,7)	-	-

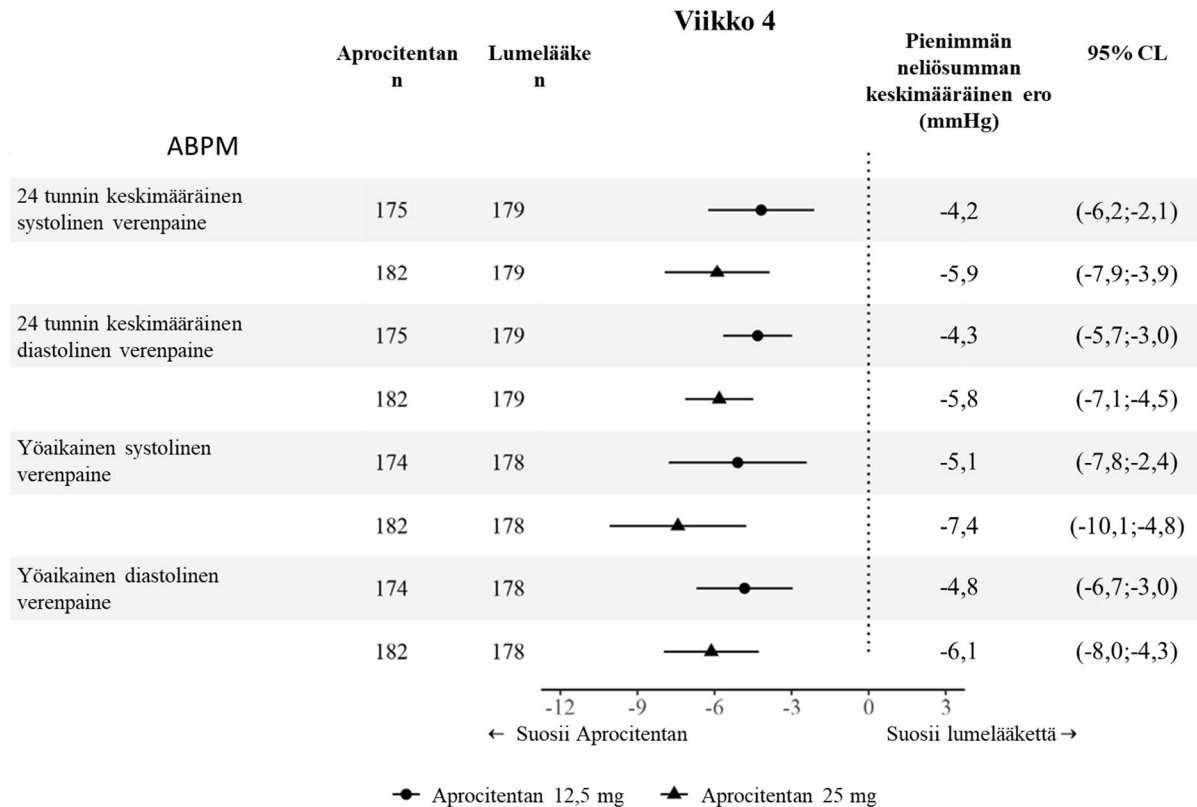
Havaittu lähtötason arvo. Kaksoissokkoutetun hoidon lopetusta edeltäneen hoitojakson lähtötilanne: Viikko 36.

* Tilastollisesti merkitsevä 5 %:n tasolla testausstrategiassa ennalta määritettynä.

CL = luottamusraja; LS-keskiarvo = pienimpien neliösummien keskiarvo; SiDBP = istuma-asennossa mitattu diastolinen verenpaine; SiSBP = istuma-asennossa mitattu systolinen verenpaine.

Vaikutus oli myös samanlainen systolisen ja diastolisen verenpaineen kohdalla ambulatorisessa verenpaineen seurannassa (ABPM) sekä päiväaikaan, yöaikaan ja 24 tunnin jaksaina arvioituna viikolla 4 (kuva 1) ja viikolla 40.

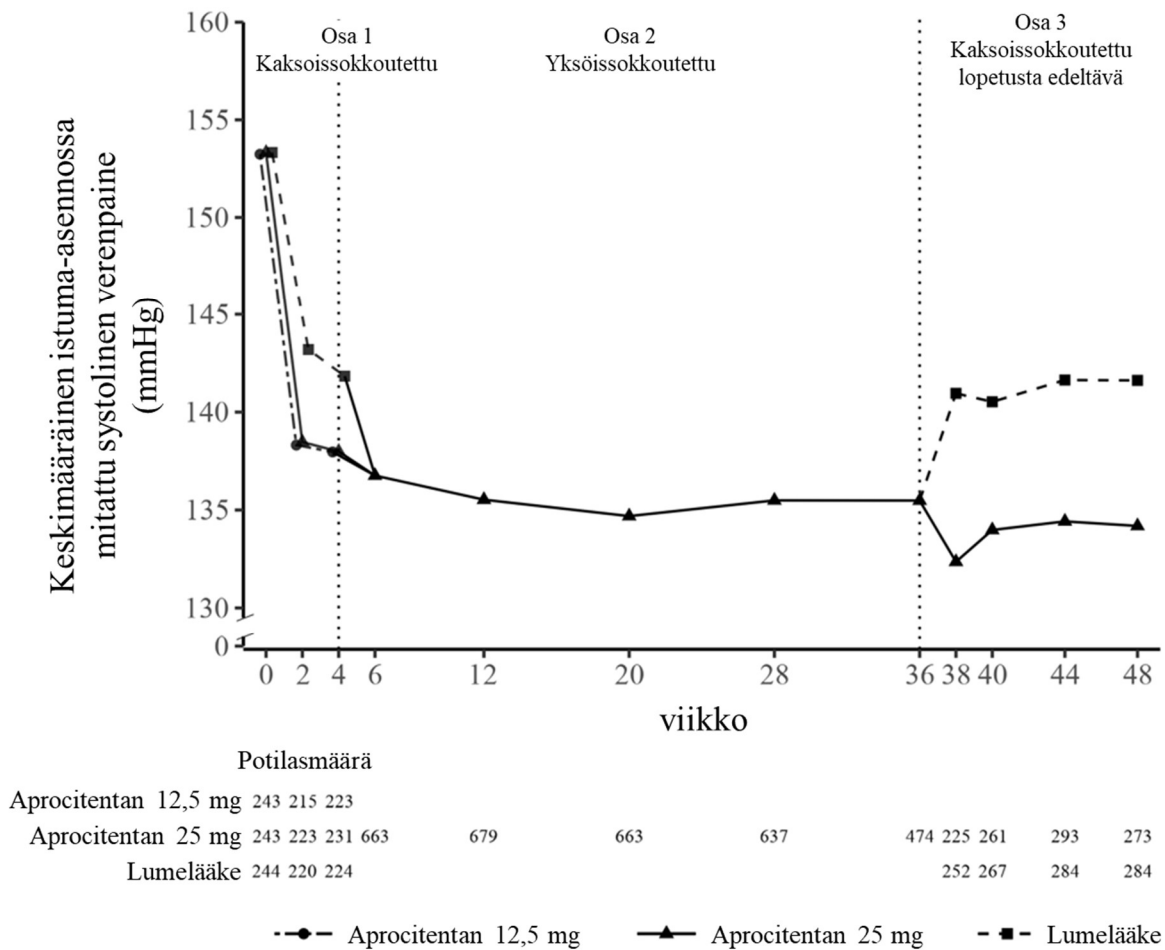
Kuva 1: Lumekorjatut muutokset lähtötasosta ambulatoorisella verenpaineen seurannalla mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa viikolla 4



ABPM = ambulatoirinen verenpaineen seuranta; CL = luottamusrajat; DBP = diastolinen verenpaine; SBP = systolinen verenpaine.

Merkittävä osa (vähintään 90 %) verenpainetta vähentävästä vaikutuksesta havaittiin kahden viikon sisällä aprosidentaanhoidon aloittamisesta.

Kuva 2: Keskimääräinen istuma-asennossa uAOBP-mittauksella mitattu systolinen verenpaine 48 viikon aikana



Aprositentaanin vaikutus oli samanlainen kaikissa iän (mukaan lukien vähintään 75-vuotiaat), sukupuolen, rodun (mukaan lukien mustat tai afroamerikkalaista alkuperää olevat potilaat), painoindeksin, lähtötason virtsan albumiini-kreatiniini-suhteen (UACR), lähtötilanteen eGFR-arvon ja diabeteshistorian suhteen jaotelluissa alaryhmissä. Vaikutus oli alaryhmissä samanlainen kuin kokonaispopulaatiossa.

Vaikutukset UACR-suhteeseen/eGFR-arvoon

4 viikon kohdalla virtsan albumiini-kreatiniini-suhde (UACR-suhde) vähentyi 30 %:lla (95 %:n luottamusväli 20–39 %) 12,5 mg:n aprositentaaniannosta saaneilla ja 34 %:lla (95 %:n luottamusväli 25–42 %) 25 mg:n annosta saaneilla tutkittavilla lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin verrattuna. Tämä vaikutus hävisi hoidon lopettamisen myötä. eGFR-arvon havaittiin vähentyneen neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana keskimäärin $-1,2 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ 12,5 mg:n aprositentaaniannosta saaneilla ja $-2,4 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ 25 mg:n annosta saaneilla ($-0,6 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ lumelääkettä saaneilla). Tämän jälkeen eGFR-arvo pysyi vakaana tutkimuksen päättymiseen saakka, myös potilailla, joilla oli matala arvo ($< 60 \text{ ml/min}$) lähtötilanteessa. Aprositentaanin vaikutusta pääte-elinten suojaamiseen ei ole tutkittu.

Vaikutukset kuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastavuuteen

Aprositentaanin vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastavuuteen ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset aprositentaanin käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Aprositentaanin enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin 4–5 tuntia 25 mg:n annon jälkeen. Plasmassa olevat pitoisuudet lisääntyivät annosriippuvaisesti kerran vuorokaudessa annetun 5 mg:n, 25 mg:n ja 100 mg:n jälkeen. Suun kautta annon jälkeistä absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tunneta.

Kerran vuorokaudessa toistuneen annon myötä vakaan tilan olosuhteet saavutettiin päivään 8 mennessä ja kertyminen oli noin kolminkertaista päivään 1 verrattuna.

Ruoan vaikutus

Kun terveet tutkittavat ottivat kapseliformulaation (käytettiin varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa) rasva- ja kaloripitoisen aterian yhteydessä, mediaaniaika aprositentaanin C_{max} -pitoisuuteen (t_{max}) saavutettiin noin tunti varhaisemmin ja C_{max} -pitoisuus oli noin 1,7-kertainen paasto-olosuhteisiin verrattuna. $AUC_{0-\infty}$ -arvolla ilmaistu kokonaisaltistus oli noin 1,2-kertainen paasto-olosuhteisiin verrattuna. Ruoan vaikutusta ei kalvopäällysteisen tabletin osalta ole erikseen tutkittu. Keskeisessä vaiheen 3 tutkimuksessa kalvopäällysteiset aprositentaanitabletit annettiin ruoan nauttimisesta riippumatta. Ruoan ei odoteta vaikuttavan aprositentaanin imeytymiseen.

Jakautuminen

Aprositentaanin näennäinen jakautumistilavuus oli noin 20 litraa, ja se sitoutui voimakkaasti (yli 99-prosenttisesti) plasman proteiineihin. Vereen ja plasmaan jakautumisen suhde oli 0,63.

Biotransformaatio

Aprositentaania havaittiin lähes pelkästään muuttumattomassa muodossa plasmassa.

Pääasialliset aprositentaanin metaboliareitit olivat glukuronyylitransferaasien UGT1A1 ja UGT2B7 katalysoima sulfamidiosan N-glukosidaatio ja sulfamidiosan hydrolyysi vastaavaan aminopyrimidiiniin. Hydrolyysi oli enimmäkseen ei-entsyymaattinen.

Eliminaatio

Radioleimatun aprositentaaniannoksen annon jälkeen noin 52 % radioaktiivisesta lääkkeeseen liittyvästä materiaalista eliminoitui virtsan ja 25 % ulosteen kautta. Yhteensä 0,2 % annetusta annoksesta löytyi virtsasta ja 6,8 % ulosteesta muuttumattomana aprositentaanina.

Näennäinen oraalinen puhdistuma on 0,30 l/h. Aprositentaanin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on noin 46 h.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iällä (18–84 vuotta), sukupuolella, painolla ja rodulla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia aprositentaanin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Aprositentaanin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi terveisiin tutkittaviin verrattuna keskimäärin 40 % potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min). Tämän lisääntymisen ei

katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohta 4.2). Munuaisten toiminta ei vaikuttanut aprositentaanin sitoutumiseen plasman proteiineihin.

Maksan vajaatoiminta

Aprositentaanin kokonaisaltistus (AUC) lisääntyi terveisiin tutkittaviin verrattuna keskimäärin 23 % potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Tämän lisääntymisen ei katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohta 4.2). Maksan toiminta ei vaikuttanut aprositentaanin sitoutumiseen plasman proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä fototoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden tutkimuksissa tehdyt histologiset löydökset (degeneratiiviset maksamuutokset, nenäontelolöydökset ja kivesmuutokset) havaittiin vain altistuksilla, jotka ylittivät riittävässä määrin ihmisen enimmäisaltistuksen. Tämä viittaa vähäiseen relevanssiin kliinisessä käytössä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Kivistubulusten degeneraatiota havaittiin toistuvan annon jälkeen rotilla ja koirilla. Turvallisuusmarginaalit olivat 8 (20,6)- ja 4,9 (16,6)-kertaiset suositellun ihmisannoksen kokonaisaltistukseen (vapaaseen altistukseen) nähden. Urosrotilla ei kuitenkaan havaittu hedelmällisyyteen tai spermatogeneesiin kohdistuvia vaikutuksia.

Naarasrotilla havaittiin vähäisessä määrin implantaatiota edeltävien keskenmenojen (vähäisempi keltarauhasten, implantaatiokohtien ja elossa olevien alkuiden määrä) lisääntymistä 11 (29)-kertaisella kokonaisaltistuksella (vapaalla altistuksella) verrattuna suositeltuun ihmisen enimmäisannokseen. Parittelukäyttäytymiseen ja lisääntymissuorituskykyyn kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu.

Aprositentaani ei indusoinut teratogeenisuutta tiineenä olevilla rotilla ja kaneilla. Turvallisuusmarginaalit olivat 2 (6)- ja 14 (3)-kertaisia verrattuna kokonaisaltistukseen (vapaaseen altistukseen) suositellulla ihmisen enimmäisannoksella. Endoteliinireseptorin antagonisteilla on kuitenkin lääkeluokkana havaittu teratogeenisuutta rotilla ja kaneilla. Havaitut epämuodostumat viittaavat kehitysprosesseihin kohdistuviin vakaviin vaikutuksiin tiineyden varhaisvaiheessa (hermostopienan solujen migraatio). Koska aprositentaanin teratogeenisuutta tutkittiin vain altistuksilla, jotka ovat hieman suositellun ihmisen enimmäisannoksen altistuksia suurempia, ei tiedetä, mitkä altistukset voivat aiheuttaa alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Pre- ja postnataalista kehitystä seuranneissa tutkimuksissa, joissa naarasrotat saivat hoitoa tiineyden myöhäisvaiheesta imetyksen päättymiseen saakka, havaittiin poikasten eloonjäämisen ja jälkikasvun lisääntymiskyvyn heikentymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmellosoinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyste
Poly(vinyylialkoholi)
Hydroksipropyyliselluloosa
Trietyylisitraatti
Talkki
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi
Titaanidioksidi
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa (HDPE-purkki tai läpipainopakkaukset). Herkkä kosteudelle (tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita).

Pidä HDPE-purkit tiiviisti suljettuina. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

JERAYGO 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen suljin ja induktiosinetti. Purkki sisältää silikageeliä kuivattavana aineena ja 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset alumiinisesta kylmämuotoillusta kalvosta, joissa on kuivattavaa ainetta ja alumiininen läpipainettava kansifolio, ja jotka sisältävät 10 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

JERAYGO 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen suljin ja induktiosinetti. Purkki sisältää silikageeliä kuivattavana aineena ja 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset alumiinisesta kylmämuotoillusta kalvosta, joissa on kuivattavaa ainetta ja alumiininen läpipainettava kansifolio, ja jotka sisältävät 10 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa JERAYGO on markkinoilla, kaikki potilaat, joiden odotetaan käyttävän JERAYGO-valmistetta, saavat seuraavan koulutusmateriaalin:

- Potilaskortti

JERAYGO-valmistetta saaville potilaille tarkoitettu potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset osat/ohjeet:

Teratogeenisuus:

- JERAYGO voi vahingoittaa syntymättömän lapsen kehitystä.
- Raskaana olevien naisten ei pidä käyttää JERAYGO-valmistetta.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.
- Raskaudesta suositellaan tehtäväksi ennen JERAYGO-hoidon aloittamista, kuukausittain hoidon aikana ja kuukausi hoidon lopettamisen jälkeen.
- Mahdollinen raskaus on ilmoitettava välittömästi hoitavalle lääkärille.

Maksavaurio:

- Maksan toiminnan säännöllistä seuranta suositellaan, koska kuten muut saman lääkeluokan lääkkeet, JERAYGO voi aiheuttaa maksavaurion.
 - Kuvaus oireista, joita maksaongelmien yhteydessä voi ilmetä.
 - Maksaongelmista mahdollisesti johtuvat oireet on ilmoitettava hoitavalle lääkärille.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Aprositentaanin pitkän aikavälin sydänturvallisuuden tutkimiseksi resistenttiä verenpainetautiä sairastavilla potilailla myyntiluvan haltijan on suoritettava satunnaistettu, aktiivisesti kontrolloitu tutkimus resistenttiä verenpainetautiä sairastavilla aikuispotilailla sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti ja toimitettava tutkimuksen tulokset.	Loppuraportti: 31.3.2031

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO (PURKKI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aprositentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg aprositentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1818/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

JERAYGO 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aprositentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg aprositentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1818/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO (PURKKI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

aprositentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg aprositentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1818/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

JERAYGO 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

aprositentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg aprositentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1818/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KARTONKIKOTELO (LÄPIPAINOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aprositentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg aprositentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisissä läpipainopakkausissa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1818/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

JERAYGO 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 12,5 mg tabletit

aprositentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Idorsia

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KARTONKIKOTELO (LÄPIPAINOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
aprositentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg aprositentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisissä läpipainopakkausissa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1818/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

JERAYGO 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

JERAYGO 25 mg tabletit

aprositentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Idorsia

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Potilaskortti

POTILASKORTTI JERAYGO (aprositentaani)

Vaikeahoitoisen korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon

Tämä kortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun on tiedettävä saadessasi JERAYGO-hoitoa.

Näytä tämä kortti kaikille hoitoosi osallistuville lääkäreille.

FI

On tärkeää, että ilmoitat välittömästi lääkettä määrävälle lääkärille, jos huomaat merkkejä maksaongelmista tai huomaat olevasi raskaana JERAYGO-hoidon aikana.

Lääkkeen määrävän lääkärin nimi:

Lääkkeen määrävän lääkärin osoite:

Raskaus

JERAYGO voi vahingoittaa syntymättömän lapsen kehitystä. Tämän vuoksi sinun ei pidä käyttää JERAYGO-valmistetta, jos olet raskaana, eikä sinun myöskään pidä tulla raskaaksi käyttäessäsi JERAYGO-valmistetta.

Sinua suositellaan tekemään raskaustesti ennen JERAYGO-hoidon aloittamista, kerran kuukaudessa hoidon aikana ja kuukausi hoidon lopettamisen jälkeen, vaikka et mielestäsi olisi raskaana.

Ehkäisy

Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisyä JERAYGO-valmistetta käyttäessäsi ja kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskustele ehkäisymenetelmästä ja kaikista mahdollisista kysymyksistäsi sinua hoitavan lääkärin kanssa.

Maksaongelmat

JERAYGO voi aiheuttaa maksaongelmia. Lääkäri teettää verikokeen ennen JERAYGO-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana tarkistaakseen maksan toiminnan. Oireita, jotka viittaavat häiriöihin maksan toiminnassa, ovat:

- pahoinvointi tai oksentelu
- kuume
- ylävatsakipu

- ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen (keltaisuus)
- tumma virtsa
- ihon kutina
- epätavallinen väsymys tai uupumus (letargia tai fatiikki)
- ruokahaluttomuus.

Jos huomaat minkä tahansa näistä oireista, **kerro siitä välittömästi sinua hoitavalle lääkärille.**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen aprositentaani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämän pakkausselosteen lisäksi tämän lääkkeen kartonkikotelossa on mukana potilaskortti. Kortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun on tiedettävä ennen lääkettä, hoidon aikana ja hoidon jälkeen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä JERAYGO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat JERAYGO-valmistetta
3. Miten JERAYGO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. JERAYGO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä JERAYGO on ja mihin sitä käytetään

JERAYGO sisältää aprositentaania, vaikuttavaa ainetta, joka kuuluu ”endoteliinireseptorin antagonistit” -nimiseen lääkeluokkaan.

Tätä lääkettä käytetään hypertension (korkean verenpaineen) hoitoon aikuisilla, joiden verenpainetta ei vähintään kolmella muulla lääkkeellä saada riittävällä tavalla hallintaan (ns. hoitoresistentti verenpainetauti).

Tämä lääke vaikuttaa estämällä verisuonten supistumista. Näin verisuonet rentoutuvat ja verenpaine laskee.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat JERAYGO-valmistetta

Älä ota JERAYGO-valmistetta

- jos olet allerginen aprositentaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana, suunnittelet lapsen hankkimista tai jos voit tulla raskaaksi, koska et käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Ks. kohta 2, ”Raskaus ja imetys”.
- jos imetät. Ks. kohta 2, ”Raskaus ja imetys”.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus. Ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista sairauksista ennen hoidon aloittamista tai sinulla ilmenee mikä tahansa seuraavista oireista tätä lääkettä käyttäessäsi.

Maksaongelmat

Kuten muutkin saman lääkeryhmän lääkkeet, myös JERAYGO voi aiheuttaa maksaongelmia. Lääkäriin on tehtävä ennen hoidon aloittamista verikokeita tarkistaakseen, että maksan toiminta on normaalia. Lääkäri saattaa tarkistaa maksan toiminnan myös hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy maksaongelmiin viittaavia oireita. Näitä voivat olla:

- pahoinvointi tai oksentelu
- kuume
- kipu vatsan yläosassa oikealla puolella
- keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen)
- tumma virtsa
- ihon kutina
- epätavallinen väsymys tai uupumus
- ruokahaluttomuus.

Edeema (turvotus / nesteen kertyminen)

Jos sinulla on edeeman oireita tätä lääkettä käyttäessäsi, kuten epätavallista painonnousua tai nilkkojen, jalkaterien tai säärtien turvotusta, etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, **kerro siitä heti lääkärille**. Hän auttaa tämän haittavaikutuksen hoidossa.

Sydänsairaus

JERAYGO-lääkitystä ei suositella potilaille, joilla on epävakaata tai vaikeaa sydänsairautta. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle kehittyy mikä tahansa seuraavista oireista:

- hengenahdistus
- hengenahdistukseen herääminen yöaikaan
- väsyminen kevyen liikunnan, kuten kävelemisen, jälkeen
- nopea painonnousu
- nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- rintakehän kipu ja epämukavuus.

Anemia (vähäinen veren punasolujen määrä)

Hemoglobiinipitoisuuden vähenemistä (hemoglobiini on veren punasoluissa oleva proteiini, joka kuljettaa happea elimistössä) ja hematokriitin (veren punasoluista koostuvan veren määrän) vähenemistä, joka voi johtaa anemiaan, on ilmennyt tämän lääkkeen ja muiden endoteliinireseptorin antagonistien käytön yhteydessä. Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy hoidon aikana anemian oireita, joita voivat olla:

- heitehuimaus
- uupumus/huonovointisuus/heikkous
- nopea sydämensyke, sydämentykytys
- kalpeus.

Munuaisongelmat

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi olla suurempi turvotuksen ja anemian kehittymisen riski hoidon aikana. JERAYGO-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Vähintään 75-vuotiaat potilaat

Jos olet vähintään 75-vuotias, sinulla voi olla suurempi turvotuksen, anemian ja sydän- ja verisuonitautien kehittymisen riski hoidon aikana. Tämän vuoksi lääkärin on seurattava hemoglobiinipitoisuksiasi ja mahdollisia turvotuksen tai sydänsairauden oireita.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska JERAYGO-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja JERAYGO

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät myös metotreksaattia (syövän, nivelreuman ja psoriaasin hoitoon käytetty lääke) tai titaanidiinia (lihasspasmien hoitoon käytetty lääke). JERAYGO voi häiritä näiden lääkkeiden vaikutusta.

Raskaus ja-imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, älä käytä tätä lääkettä.

JERAYGO-valmisteelle kohdussa altistuvilla vauvoilla voi aiheutua vaurioita.

- **Älä ota** tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tätä lääkettä käyttäessäsi tai pian (enintään yhden kuukauden kuluttua) sen käytön lopettamisen jälkeen, **mene välittömästi lääkärin vastaanotolle**.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä tätä lääkettä käyttäessäsi ja yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä lääke voi vähentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehokkuutta. Tämän vuoksi on suositeltavaa käyttää jotakin estetyyppistä ehkäisymenetelmää. Keskustele tästä lääkärin kanssa.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri suosittelee raskaustestin tekemistä ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista, joka kuukausi tätä lääkettä käyttäessäsi ja kerran lääkkeen käytön lopettamisen jälkeisenä kuukautena.

Näistä tiedoista löytyy tiivistelmä potilaskortista, joka on tämän lääkkeen pakkauksen mukana.

Jos tulet raskaaksi, lopeta tämän lääkkeen käyttö (ks. kohta 2, ”Älä ota JERAYGO-valmistetta”).

Ei tiedetä, siirtyykö JERAYGO äidinmaitoon. Älä imetä tätä lääkettä käyttäessäsi (ks. kohta 2, ”Älä ota JERAYGO-valmistetta”). Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

JERAYGO voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä tai matalaa verenpainetta (hypotensiota) (lueteltu kohdassa 4), jotka voivat vaikuttaa ajokykyysi ja koneidenkäyttökykyysi.

JERAYGO sisältää laktoosia ja natriumia

Tämä lääke sisältää laktoosi-nimistä sokeria. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten JERAYGO-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää ottamasi JERAYGO-valmisteen annoksen. Suositeltu annos on yksi 12,5 mg:n tabletti kerran päivässä. Sen jälkeen annosta voidaan suurentaa yhteensä 25 mg:n tablettiin kerran päivässä, jos sinulla ei ilmene oleellisia haittavaikutuksia, ja jos lääkäri arvioi, että verenpaineesi on saatava edelleen laskemaan. Tabletit on suunniteltu nieltäviksi kokonaisina. Voit ottaa tämän lääkkeen aterian yhteydessä tai muulloin.

Jos otat enemmän JERAYGO-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat tätä lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa JERAYGO-valmistetta

Jos unohtat ottaa tämän lääkkeen, ota tavanomainen annos seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Kahta annosta ei pidä ottaa samana päivänä.

Jos lopetat JERAYGO-valmisteen otton

Sinun on käytettävä tätä lääkettä korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon. Älä lopeta JERAYGO-valmisteen käyttöä, ellet ole sopinut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä):

- edeema (turvotus, esimerkiksi nilkoissa ja jalkaterissä) / nesteen kertyminen (ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”)

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä 10:stä henkilöstä):

- anemia (vähäinen veren punasolujen määrä tai vähentynyt hemoglobiinipitoisuus) (ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”)
- yliherkkyys (allergiset reaktiot)
- hengenahdistus
- päänsärky
- ylähengitystieinfektiot (nenän ja kurkun infektiot)

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä 100:sta henkilöstä):

- hypotensio (matala verenpaine)
- kohonnut maksan toimintakokeiden arvot
- punastuminen (ihon punoitus)
- munuaisten suodatusnopeuden hidastuminen hoitoa aloitettaessa
- painonnousu hoitoa aloitettaessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. JERAYGO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja sisäpakkauksessa (purkissa tai läpipainopakkauksessa) mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (”EXP”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (purkissa tai läpipainopakkauksissa). Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä JERAYGO sisältää

Vaikuttava aine on aprosidentaani.

JERAYGO 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg aprosidentaania.

JERAYGO 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 25 mg aprosidentaania.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 ”JERAYGO sisältää laktoosia ja natriumia”), hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”JERAYGO sisältää laktoosia ja natriumia”), magnesiumstearaatti ja mikrokiteinen selluloosa.

Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi) (E1203), hydroksipropyyliselluloosa (E463), trietyylisitraatti, talkki (E553b), kolloidinen hydratoitu piidioksidi (E551), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

JERAYGO 12,5 mg on keltainen tai oranssi, pyöreä, kaksoiskupera (6 mm:n läpimitta) kalvopäällysteinen tabletti (tabletti), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”AN” ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

JERAYGO 25 mg on vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera (6 mm:n läpimitta) kalvopäällysteinen tabletti (tabletti), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”AN” ja toiselle puolelle merkintä ”25”.

JERAYGO (12,5 mg ja 25 mg) on saatavilla 30 kalvopäällysteisen tabletin purkeissa ja 10 × 1 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksissa, jotka ovat perforoituja yksittäispakattuja läpipainopakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.