

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés
JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg d'aprocitentan.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de 12,5 mg contient 54 mg de lactose monohydraté.

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'aprocitentan.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de 25 mg contient 45,7 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimé jaune à orange, rond biconvexe (de 6 mm de diamètre), portant l'inscription « AN » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

Comprimé rose, rond biconvexe (de 6 mm de diamètre), portant l'inscription « AN » gravée sur une face et « 25 » gravée sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

JERAYGO est indiqué chez les patients adultes, pour le traitement de l'hypertension résistante en association à au moins trois médicaments antihypertenseurs (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 12,5 mg par voie orale une fois par jour. La dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent la dose de 12,5 mg et qui ont besoin d'un contrôle plus strict de la pression artérielle (PA) (voir rubrique 4.4).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut avertir le patient de prendre le traitement le lendemain et de ne pas prendre deux doses le même jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique est limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients insuffisants rénaux (notamment ceux présentant une insuffisance sévère, avec un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] compris entre 15 et 29 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'aprocitentan n'a pas été étudié chez les patients dont le DFGe est inférieur à 15 ml/min, ni chez les patients dialysés ; JERAYGO n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement classe A ou B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

L'aprocitentan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; JERAYGO ne doit pas être instauré chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'aprocitentan chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

JERAYGO peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Les comprimés pelliculés ne sont pas sécables et sont prévus pour être avalés entiers.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh ; avec ou sans cirrhose) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Femmes en âge de procréer, enceintes ou qui allaitent

L'utilisation de JERAYGO est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception fiable (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Il est recommandé de réaliser des tests de grossesse avant l'instauration du traitement, chaque mois pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement pour détecter une éventuelle grossesse (voir rubrique 4.6).

Hépatotoxicité

Les élévations des aminotransférases et l'hépatotoxicité sont des effets connus d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE). Les élévations des transaminases n'ont été rapportées que peu fréquemment dans les études cliniques sur l'aprocitentan (voir rubrique 4.8.).

JERAYGO ne doit pas être instauré chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3) et n'est pas recommandé chez les patients présentant un taux d'aminotransférases élevé (> 3 x la limite supérieure de la normale [LSN]). Des tests des enzymes hépatiques doivent être réalisés avant l'instauration de JERAYGO.

Pendant le traitement, il est recommandé de surveiller les enzymes hépatiques. En cas d'élévations durables, inexpliquées et cliniquement pertinentes du taux d'aminotransférases, ou si les élévations s'accompagnent d'une augmentation du taux de bilirubine > 2 x LSN ou de symptômes cliniques d'hépatotoxicité, il convient d'interrompre JERAYGO.

Rétention hydrique

L'œdème périphérique et la rétention hydrique sont des effets connus des ARE et ont été observés dans les études cliniques portant sur l'aprocitentan (voir rubrique 4.8). Après l'instauration du traitement, les signes de rétention hydrique tels que l'œdème ou la prise de poids doivent être surveillés chez les patients. En cas d'apparition d'une rétention hydrique cliniquement significative, le patient doit être évalué pour déterminer la cause et la nécessité d'un traitement d'appoint supplémentaire, consistant en l'ajout de diurétiques ou en l'augmentation de la dose du diurétique actuellement prescrit (le cas échéant), avant d'envisager une réduction de la dose de JERAYGO ou son arrêt.

Chez les patients traités par diurétiques de l'anse avant l'instauration du traitement par JERAYGO, le diurétique de l'anse ne doit pas être remplacé par un diurétique moins efficace lors de l'instauration.

Les patients atteints d'une insuffisance rénale sous-jacente ($DFGe < 60$ ml/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance cardiaque préexistante et traités par JERAYGO, de même que les patients âgés (> 65 ans), les patients diabétiques ou sévèrement obèses (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40 kg/m²), peuvent être exposés à un risque plus élevé d'apparition d'une rétention hydrique. Si la dose passe à 25 mg, le risque d'amplification de la rétention hydrique, qui pourrait aggraver l'insuffisance cardiaque ou les événements cardiovasculaires (CV), doit être pris en compte chez ces patients.

Évènements cardiovasculaires

L'aprocitentan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie cardiaque instable ou sévère, notamment une arythmie symptomatique non contrôlée (dont la fibrillation auriculaire), une insuffisance cardiaque de stade III ou IV selon la classification de la New York Heart Association ou de stade II accompagnée d'une valvulopathie significative, avec une concentration plasmatique en NT-proBNP ≥ 500 pg/ml, ou ayant présenté récemment (dans les 6 mois) un angor instable, un infarctus du myocarde, un accident ischémique transitoire (AIT) ou un accident vasculaire cérébral (AVC). JERAYGO n'est pas recommandé chez ces patients.

En raison du risque général d'évènements CV chez les patients présentant une hypertension résistante, et considérant que l'aprocitentan peut entraîner une rétention hydrique, les signes et les symptômes de rétention hydrique doivent être surveillés chez les patients avec un risque élevé de développer une insuffisance cardiaque congestive ou d'autres évènements CV.

Les bénéfices et les risques de la poursuite ou de l'arrêt de JERAYGO doivent être évalués au cas par cas si les patients présentent des évènements CV pendant leur traitement.

Diminution de l'hémoglobine

Des diminutions d'hématocrite ou de concentration d'hémoglobine se sont produites suite à l'administration d'ARE et ont été observées dans les études cliniques portant sur l'aprocitentan (voir rubrique 4.8). Ces diminutions ont été attribuées à une expansion du volume plasmatique (hémodilution). Dans les études cliniques portant sur l'aprocitentan, ces diminutions se sont stabilisées après 4 semaines de traitement, sont restées stables pendant la période de traitement chronique et étaient réversibles dans les 4 semaines suivant l'arrêt.

L'instauration de JERAYGO n'est pas recommandée chez les patients présentant une anémie sévère (< 8 g/dl). En cas d'indication clinique, les concentrations d'hémoglobine doivent être mesurées avant l'instauration et pendant le traitement. En cas d'observation de signes et de symptômes cliniquement pertinents associés à une diminution de l'hémoglobine, l'arrêt de JERAYGO doit être envisagé.

Insuffisance rénale

Les patients avec un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² peuvent présenter un risque plus élevé d'anémie et d'œdème/rétention hydrique pendant le traitement par JERAYGO. Il est par conséquent recommandé de surveiller l'hémoglobine ainsi que les signes de rétention hydrique ou d'insuffisance cardiaque.

Il n'existe aucune expérience clinique d'utilisation de l'aprocitentan chez des patients présentant une hypertension résistante et un DFGe < 15 ml/min/1,73 m², ni chez les patients dialysés ; JERAYGO n'est par conséquent pas recommandé chez ces patients.

Patients âgés de 75 ans ou plus

Les patients âgés de 75 ans ou plus peuvent présenter un risque plus élevé d'anémie, d'œdème ou de rétention hydrique, d'insuffisance cardiaque et d'évènements cérébrovasculaires. Il est recommandé de surveiller l'hémoglobine ainsi que les signes de rétention hydrique ou d'insuffisance cardiaque.

Excipients à effet notoire

Lactose monohydraté

JERAYGO contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

JERAYGO contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprocitentan

Au vu de son profil pharmacocinétique, l'exposition à l'aprocitentan ne devrait pas être influencée par les autres médicaments qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de transporteurs et/ou d'enzymes CYP.

Effet de l'aprocitentan sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Enzymes CYP et substrats de la protéine BCRP

Dans une étude clinique menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de 50 mg d'aprocitentan une fois par jour et de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, n'a pas affecté la pharmacocinétique du midazolam, ce qui conduit à la conclusion d'absence d'interaction avec les enzymes CYP, sauf avec les enzymes CYP2B6 et CYP1A2 pour lesquelles il existe un risque d'induction tel que décrit ci-dessous.

Les études *in vitro* n'ont pas permis de conclure quant au potentiel inducteur de CYP2B6 et CYP1A2. Une induction ne peut donc être exclue *in vivo*. La prudence est de mise lorsque l'aprocitentan est administré en association avec des substrats de CYP1A2 à indice thérapeutique étroit (p.ex. tizanidine).

Dans une étude clinique menée chez des sujets sains recevant 25 mg d'aprocitentan et de la rosuvastatine, un substrat de la protéine BCRP, l'administration une fois par jour d'aprocitentan a augmenté la C_{max} de la rosuvastatine de 40 % ; toutefois, l'exposition totale à la rosuvastatine exprimée sous forme d' $ASC_{0-\infty}$ était inchangée. Par conséquent, les substrats de la protéine BCRP peuvent être administrés avec l'aprocitentan.

L'aprocitentan n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique des médicaments lorsque celle-ci dépend d'un transport actif, à l'exception des substrats du transporteur OAT3 décrits ci-dessous.

Substrats du transporteur OAT3

In vitro, l'aprocitentan est un inhibiteur du transporteur OAT3. Par conséquent, l'aprocitentan peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend du transporteur OAT3. On ne peut exclure un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des substrats du transporteur OAT3 administrés de manière concomitante, car aucune étude d'interaction spécifique n'a été menée. Il convient par conséquent de faire preuve de prudence si des substrats du transporteur OAT3 avec un indice thérapeutique étroit (p. ex., méthotrexate) sont administrés de manière concomitante.

Contraceptifs hormonaux

L'interaction potentielle entre l'aprocitentan et les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudiée. Par conséquent, les femmes prenant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de type barrière.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Utilisation chez les femmes en âge de procréer/Contraception féminine

L'utilisation de JERAYGO est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes fiables de contraception pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement, car elles ne doivent pas débuter une grossesse pendant cette période. Étant donné que l'interaction potentielle entre l'aprocitentan et les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudiée, les femmes prenant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de type barrière.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer de réaliser un test de grossesse avant l'instauration du traitement, chaque mois pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement pour détecter précocement une éventuelle grossesse. Si une grossesse est détectée, JERAYGO doit être arrêté (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Une carte adressée au patient est jointe dans l'emballage. Elle contient des informations sur le risque d'effets néfastes sur un enfant à naître, la nécessité d'utiliser des mesures contraceptives et la recommandation de réaliser des tests de grossesse.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'aprocitantan chez la femme enceinte. Comme les études effectuées chez l'animal avec d'autres ARE ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, JERAYGO est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'aprocitantan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez la rate, l'aprocitantan est excrété dans le lait pendant la lactation.

Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. JERAYGO est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Comme avec les autres ARE, une incidence accrue de dilatation tubulaire testiculaire, et par conséquent de dégénérescence ou d'atrophie tubulaire à long terme, a été observée chez le rat mâle après un traitement par aprocitantan. Toutefois, ces effets ont été observés uniquement à des doses d'aprocitantan nettement plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'être humain, et aucun effet sur la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

Une diminution de la numération des spermatozoïdes a été observée chez les patients prenant d'autres ARE. On ignore si l'aprocitantan peut affecter négativement la spermatogenèse chez l'homme.

Chez la rate, l'aprocitantan a légèrement augmenté les pertes pré-implantatoires (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aprocitantan a un effet négligeable sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des effets indésirables (p. ex., céphalée ou hypotension) peuvent parfois survenir et peuvent influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'aprocitantan étaient l'œdème ou la rétention hydrique (9,1 % [12,5 mg] et 18,4 % [25 mg]) et la diminution de l'hémoglobine (3,7 % [12,5 mg] et 1,2 % [25 mg]) (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La sécurité de l'aprocitantan a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3 contrôlée contre placebo (voir rubrique 5.1). Dans cette étude, 724 patients ont reçu de l'aprocitantan, parmi lesquels

633 patients ont été traités pendant au moins 26 semaines, 192 patients pendant au moins 47 semaines et 99 patients pendant au moins 48 semaines.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution de l'hémoglobine ^b	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^c	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Peu fréquent
	Bouffées vasomotrices	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^d	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévation des transaminases	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème ou rétention hydrique ^e	Très fréquent
Investigations	Diminution du débit de filtration glomérulaire pendant le traitement initial	Peu fréquent
	Prise de poids pendant le traitement initial	Peu fréquent

^a Le terme « Infection des voies respiratoires supérieures » comprend la pharyngite et la rhinopharyngite.

^b Le terme « Diminution de l'hémoglobine » comprend l'anémie.

^c Le terme « Hypersensibilité » comprend l'éruption cutanée, l'érythème, l'œdème allergique et la dermatite allergique.

^d Le terme « Dyspnée » comprend la dyspnée à l'effort.

^e Le terme « Œdème ou rétention hydrique » comprend principalement l'œdème périphérique, la rétention hydrique et l'œdème du visage.

Description d'effets indésirables sélectionnées

Œdème ou rétention hydrique

Les événements à type d'œdème ou de rétention hydrique semblent liés à la dose (9,1 % [12,5 mg] et 18,4 % [25 mg] pendant le traitement en double aveugle de 4 semaines [partie 1]).

Sur l'ensemble de l'étude, 0,8 % des patients ont arrêté le traitement par aprocitentan 25 mg en raison d'un œdème ou d'une rétention hydrique.

Les mesures à prendre en cas de survenue d'un œdème ou de rétention hydrique sont décrites dans la rubrique 4.4.

Une augmentation moyenne du poids corporel de respectivement +0,4 kg et +0,6 kg a été observée chez les patients sous aprocitentan 12,5 et 25 mg, par rapport à -0,2 kg chez les patients sous placebo pendant le traitement en double aveugle de 4 semaines (partie 1). Cette augmentation a disparu pendant le traitement en simple aveugle de 32 semaines (partie 2).

Élévation des transaminases

Des élévations des taux de l'alanine ou de l'aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT) $> 3 \times$ LSN ont été rapportées chez respectivement 0 % et 0,4 % des patients recevant JERAYGO 12,5 mg et 25 mg

par rapport à 0,9 % chez les patients sous placebo pendant le traitement initial en double aveugle de 4 semaines (partie 1). Une proportion de 1,5 % des patients ont rapporté ces événements pendant le traitement en simple aveugle de 32 semaines (partie 2) lorsque tous les sujets recevaient une dose de 25 mg. Une proportion de 1,3 % des patients traités par une dose de 25 mg ont rapporté ces événements pendant le traitement de sevrage en double aveugle de 12 semaines (partie 3) par rapport à 1,0 % sous placebo. L'étude n'a rapporté aucun cas de patient présentant un taux d'ALAT et/ou d'ASAT > 3 x LSN et un taux de bilirubine totale > 2 x LSN.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité (c.-à-d., éruption cutanée, érythème, œdème allergique, dermatite allergique) sont survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et étaient d'intensité légère à modérée. Deux patients ont arrêté le traitement, l'un d'entre eux a été hospitalisé.

Diminution de l'hémoglobine

La concentration moyenne en hémoglobine au début de l'étude (baseline) était respectivement de 13,9 ; 13,9 et 14,1 g/dl dans les bras apocitentan 12,5 mg ; 25 mg et placebo. Pendant le traitement en double aveugle de 4 semaines (partie 1), une diminution moyenne de l'hémoglobine de respectivement 0,80 g/dl et 0,85 g/dl a été rapportée chez les patients recevant 12,5 mg et 25 mg d'apocitentan, par rapport à une diminution de 0,4 g/dl chez les patients recevant le placebo. À la fin du traitement en simple aveugle de 32 semaines (partie 2), au cours duquel tous les patients recevaient 25 mg d'apocitentan, la diminution moyenne de l'hémoglobine était restée inchangée à 0,87 g/dl par rapport au début de l'étude (baseline). La réversibilité de l'effet a été observée dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Une diminution de la concentration en hémoglobine par rapport au début de l'étude (baseline) à une valeur inférieure à 10 g/dl a été rapportée chez 6,4 % des patients pendant l'exposition de 48 semaines à 25 mg d'apocitentan. Parmi ces patients, l'intervalle de concentration d'hémoglobine au début de l'étude (baseline) était de 10,3 à 15,4 g/dl.

Les mesures à prendre en cas de diminution de l'hémoglobine sont décrites dans la rubrique 4.4.

Diminution du débit de filtration glomérulaire

Le DFGe moyen au début de l'étude (baseline) était de respectivement 76,2 ; 76,7 et 76,2 ml/min/1,73 m² chez les patients traités par apocitentan 12,5 mg ; 25 mg et placebo. Pendant le traitement en double aveugle de 4 semaines (partie 1), une diminution moyenne du DFGe de respectivement 1,2 et 2,4 ml/min/1,73 m² a été rapportée chez les patients recevant l'apocitentan 12,5 mg et 25 mg, par rapport à une diminution de 0,6 ml/min/1,73 m² chez les patients recevant le placebo. À la fin du traitement en simple aveugle de 32 semaines (partie 2), la diminution moyenne du DFGe était de 2,3 ml/min/1,73 m² ; la valeur est restée stable jusqu'à la fin de l'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'apocitentan a été administré à des sujets sains sous forme d'une dose unique jusqu'à 600 mg et sous forme de doses multiples jusqu'à 100 mg par jour (respectivement 24 et 4 fois la dose maximale approuvée).

Des effets indésirables de type céphalées, congestion nasale, nausées et infection des voies respiratoires supérieures ont été observées.

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard doivent être mises en œuvre, si nécessaire. En raison de la possibilité d'un allongement de l'intervalle QT à des concentrations très élevées (c.-à-d.

plus de 22 comprimés d'aprocitentan 12,5 mg), une surveillance par ECG doit être envisagée. Il est peu probable qu'une dialyse soit efficace car l'aprocitentan est fortement lié aux protéines (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihypertenseurs, autres antihypertenseurs, code ATC : C02KN01

Mécanisme d'action

L'endothéline (ET)-1, par l'intermédiaire de ses récepteurs (ET_A et ET_B), assure la médiation de divers effets tels que la vasoconstriction, la fibrose, la prolifération cellulaire et l'inflammation ; cette médiation est régulée à la hausse dans l'hypertension artérielle. L'aprocitentan est un double ARE qui inhibe la liaison de l'ET-1 aux récepteurs ET_A et ET_B, et par conséquent les effets médiés par ces récepteurs.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT menée chez des sujets sains, l'administration de 25 mg d'aprocitentan une fois par jour (dose thérapeutique maximale), une fois à l'état d'équilibre, n'a pas allongé l'intervalle QTc. En effet, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % de la variation moyenne, par rapport à la référence (baseline) de l'intervalle QTc corrigé selon le placebo, était inférieure à 10 ms.

La variation moyenne de l'intervalle QTc corrigé selon le placebo, par rapport au début de l'étude (baseline), a également été déterminée à une dose de quatre fois la dose thérapeutique maximale (100 mg). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % était de 10,4 ms..

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'aprocitentan a été évaluée dans une étude multicentrique, de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo.

Les patients dont la pression artérielle était non contrôlée (pression artérielle systolique [PAS] \geq 140 mmHg) malgré l'utilisation d'au moins trois médicaments antihypertenseurs, et après avoir exclu la présence d'une hypertension pseudo-résistante (p. ex., effet blouse blanche, mesure inappropriée de la pression artérielle, causes secondaires d'hypertension), étaient considérés comme présentant une hypertension artérielle résistante.

Le traitement antihypertenseur des patients était remplacé par un traitement antihypertenseur de fond standardisé, composé d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (valsartan 160 mg), d'un inhibiteur des canaux calciques (amlodipine 5 ou 10 mg) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide 25 mg) pendant toute la durée de l'étude. Les patients utilisant des bêtabloquants avant l'entrée dans l'étude ont poursuivi ce traitement pendant toute la durée de l'étude, en complément du traitement antihypertenseur de fond standardisé et du traitement à l'étude.

Au total, 730 patients ont reçu de l'aprocitentan 12,5 mg, de l'aprocitentan 25 mg ou le placebo une fois par jour pendant le traitement initial en double aveugle de 4 semaines (partie 1). Par la suite, les patients ont reçu de l'aprocitentan 25 mg une fois par jour pendant le traitement en simple aveugle de 32 semaines (partie 2). À la fin des 32 semaines, les patients ont été de nouveau randomisés pour recevoir de l'aprocitentan 25 mg ou le placebo une fois par jour, pendant le traitement de sevrage en double aveugle de 12 semaines (partie 3) (Tableau 2).

Tableau 2. Conception de l'étude de phase 3

	Traitement	Partie 1 (4 semaines)	Partie 2 (32 semaines)	Partie 3 (12 semaines)
Conception		double aveugle, contrôlé par placebo, randomisé (1:1:1)	simple aveugle	sevrage en double aveugle, contrôlé par placebo, randomisé (1:1)
Durée		Semaine 0 à Semaine 4	Semaine 4 à Semaine 36	Semaine 36 à Semaine 48
Traitement d'appoint au traitement de fond*	Aprocitentan 25 mg Aprocitentan 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARA, ICC et un diurétique.

ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; ICC = inhibiteur des canaux calciques ; N = nombre de patients.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation de pression artérielle en position assise (PASass), entre la référence (baseline) et la Semaine 4 pendant le traitement en double aveugle (partie 1), mesurée juste avant la prise du comprimé suivant (pression artérielle « résiduelle »), par la mesure automatisée de la pression artérielle au cabinet médical (MAPAC) non assistée.

Le critère secondaire d'évaluation clé était la variation de PASass mesurée juste avant la prise du comprimé suivant (pression artérielle « résiduelle »), par la MAPAC non assistée entre la référence de la période de sevrage en double aveugle (Semaine 36) et la Semaine 40 (partie 3).

La moyenne d'âge des patients était de 61,7 ans (intervalle de 24 à 84 ans ; 34,1 % étaient âgés de ≥ 65 et < 75 ans ; 9,9 % étaient âgés de ≥ 75 ans) et 59,5 % étaient de sexe masculin. Les patients étaient blancs (82,9 %), afro-américains (11,2 %) ou asiatiques (5,2 %). Le poids corporel moyen était de 97,6 kg (intervalle de 46 à 196 kg) et l'IMC moyen était de 33,7 kg/m² (intervalle de 18 à 64 kg/m²).

Les patients avaient des antécédents médicaux de diabète de type 2 (54,1 %), de maladies cardiaques ischémiques (30,8 %), de troubles vasculaires du système nerveux central (23,0 %), de maladies rénales chroniques de stade 3 ou 4 (22,2 % ; 19,3 % des patients présentaient un DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m² et 2,9 % présentaient un DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m²), d'insuffisance cardiaque congestive (19,6 %) ou de syndrome d'apnée du sommeil (14,1 %). Le traitement de 63,0 % des patients était composé d'au moins quatre médicaments antihypertenseurs.

Les populations non étudiées dans l'étude de phase 3 sont décrites dans les rubriques 4.2, 4.3 et 4.4.

Les doses de 12,5 et 25 mg d'aprocitentan ont permis d'obtenir une réduction statistiquement significative de la PASass par rapport au placebo à la Semaine 4. L'effet du traitement sur la pression artérielle diastolique en position assise (PADass) était constant (Tableau 3).

Tableau 3. Réduction de la pression artérielle mesurée juste avant la prise du comprimé suivant (pression artérielle « résiduelle »), en position assise (mmHg) par la MAPAC non assistée à la Semaine 4 du traitement en double aveugle

Bras de traitement	N	Référence [#] Moyenne	Moyenne des MC	Différence par rapport au placebo	
				Moyenne des MC	Valeur de p
PASass (critère d'évaluation principal)					
			Moyenne des MC (LC à 97,5 %)	Moyenne des MC (LC à 97,5 %)	
12,5 mg	243	153,2	-15,3 (-17,4 à -13,2)	-3,8 (-6,8 à -0,8)	0,0042*
25 mg	243	153,3	-15,2 (-17,3 à -13,1)	-3,7 (-6,7 à -0,8)	0,0046*
Placebo	244	153,3	-11,5 (-13,6 à -9,4)	-	-
PADass					
			Moyenne des MC (LC à 95 %)	Moyenne des MC (LC à 95 %)	
12,5 mg	243	87,9	-10,4 (-11,6 à -9,3)	-3,9 (-5,6 à -2,3)	< 0,0001
25 mg	243	87,7	-11,0 (-12,1 à -9,8)	-4,5 (-6,1 à -2,9)	< 0,0001
Placebo	244	87,1	-6,5 (-7,6 à -5,3)	-	-

[#] Valeur de référence (baseline) observée.

* Statistiquement significatif au niveau de 2,5 % prédéfini dans la stratégie d'analyse.

LC = limite de confiance ; Moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; PADass = pression artérielle diastolique en position assise ; PASass = pression artérielle systolique en position assise.

La persistance de l'effet antihypertenseur de l'aprocitentan a été montrée dans le traitement de sevrage en double aveugle (partie 3). Après une nouvelle randomisation, chez les patients recevant le placebo, la PASass moyenne a augmenté, tandis que chez les patients recevant l'aprocitentan 25 mg, l'effet moyen sur la PASass était stable, avec comme résultat une différence statistiquement significative. L'effet du traitement sur la PADass était constant (Tableau 4).

Tableau 4. Réduction durable de la pression artérielle mesurée juste avant la prise du comprimé suivant (pression artérielle « résiduelle »), en position assise (mmHg), par la MAPAC non assistée à la Semaine 40 du traitement de sevrage en double aveugle

Bras de traitement	N	Référence du sevrage en double aveugle [#] Moyenne	Moyenne des MC (LC à 95 %)	Différence par rapport au placebo	
				Moyenne des MC (LC à 95 %)	Valeur de p
PASass (critère secondaire d'évaluation clé)					
25 mg	307	135,3	-1,5 (-3,0 à 0,0)	-5,8 (-7,9 à -3,7)	< 0,0001*
Placebo	307	136,4	4,4 (2,9 à 5,8)	-	-
PADass					
25 mg	307	76,1	-0,5 (-1,5 à 0,5)	-5,2 (-6,6 à -3,8)	< 0,0001
Placebo	307	76,3	4,7 (3,7 à 5,7)	-	-

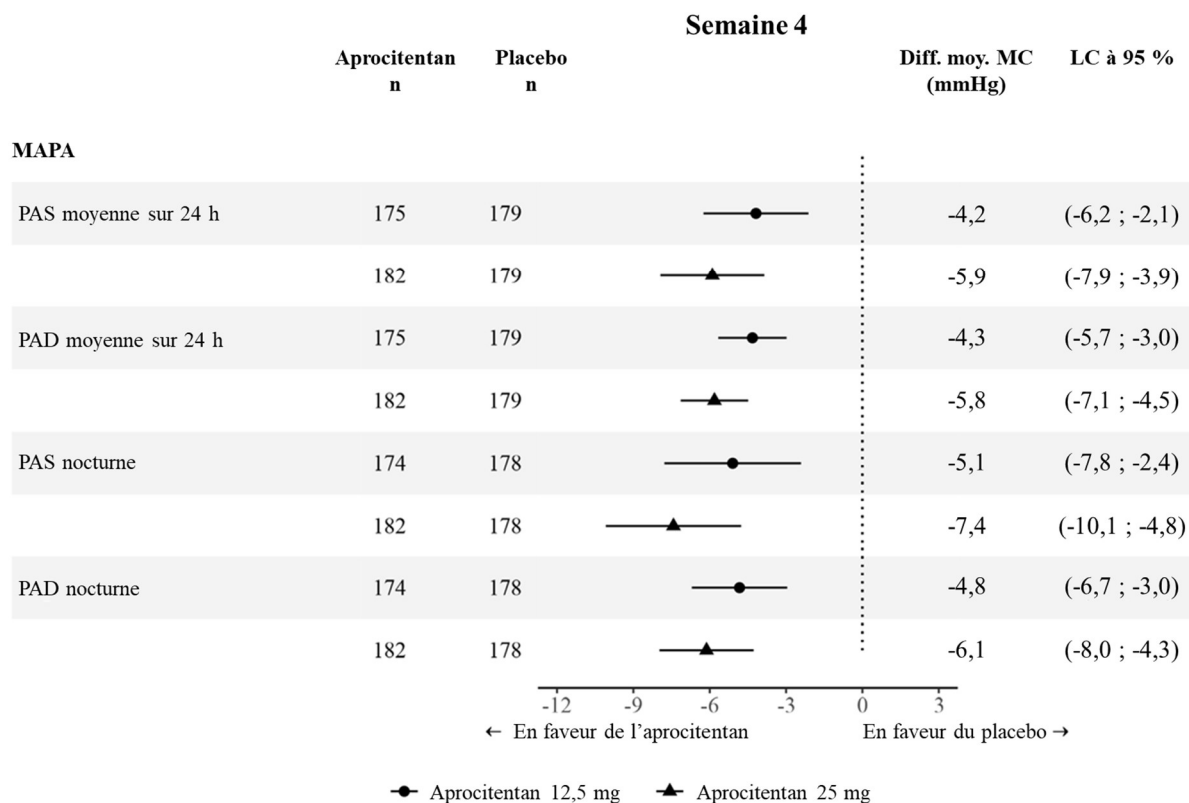
[#] Valeur de référence (baseline) observée. Référence du sevrage en double aveugle : Semaine 36.

* Statistiquement significatif au seuil de 5 % prédéfini dans la stratégie d'analyse.

LC = limite de confiance ; Moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; PADass = pression artérielle diastolique en position assise ; PASass = pression artérielle systolique en position assise.

L'effet était également constant entre la PAS et la PAD obtenues par une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et évaluées pendant la journée, pendant la nuit et sur des périodes de 24 h à la Semaine 4 (Figure 1) et à la Semaine 40.

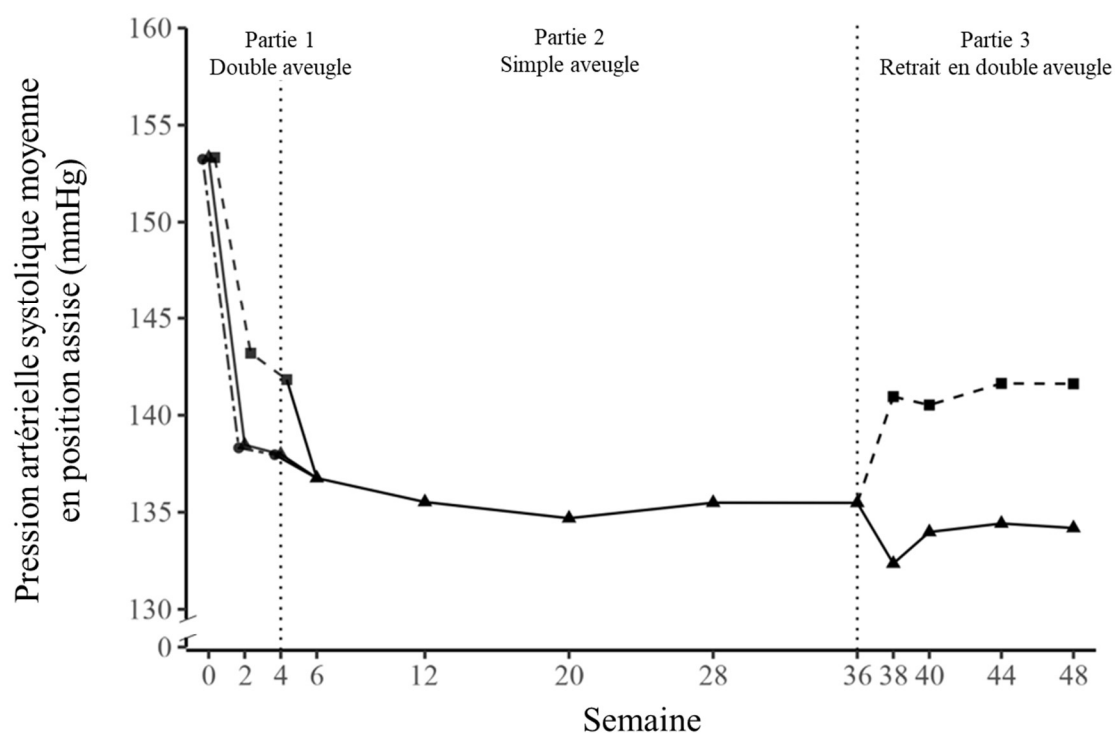
Figure 1. Variations corrigées selon le placebo des PA systolique et diastolique obtenues par MAPA entre la référence (baseline) et la Semaine 4



MAPA = mesure ambulatoire de la pression artérielle ; PA = pression artérielle ; LC = limites de confiance ; PAD = pression artérielle diastolique ; Diff. moy. MC = différence moyenne des moindres carrés par rapport au placebo ; PAS = pression artérielle systolique.

Une part considérable (c.-à-d., au moins 90 %) de l'effet antihypertenseur était observée dans les deux premières semaines de traitement par aprocitentan.

Figure 2. Valeur moyenne de la pression artérielle systolique en position assise obtenue par la MAPAC non assistée sur 48 semaines



Nombre de patients

Aprocitentan 12,5 mg 243 215 223

Aprocitentan 25 mg 243 223 231 663 679

Placebo 244 220 224

663

637

474

225

261

293

273

252

267

284

284

—●— Aprocitentan 12,5 mg

—▲— Aprocitentan 25 mg

—■— Placebo

L'effet de l'aprocitentan était homogène dans tous les sous-groupes d'âge (y compris chez les patients âgés de ≥ 75 ans), de sexe, d'origine ethnique (y compris les patients d'origine noire ou afro-américaine), d'IMC, de rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) ou de DFG_e à la référence (baseline) et d'antécédents médicaux de diabète, et il était cohérent avec l'effet dans la population globale.

Effets sur le RACU et le DFG_e

À 4 semaines, une réduction du RACU de 30 % (limites de confiance à 95 % de 20 à 39 %) et 34 % (limites de confiance à 95 % de 25 à 42 %) a été observée avec respectivement 12,5 et 25 mg d'aprocitentan par rapport aux sujets randomisés sous placebo. Cet effet a disparu lors de l'arrêt du traitement. Pour le DFG_e, une diminution moyenne de 1,2 ml/min/1,73 m² avec l'aprocitentan 12,5 mg et de 2,4 ml/min/1,73 m² avec l'aprocitentan 25 mg a été observée pendant les 4 premières semaines de traitement (par rapport à -0,6 ml/min/1,73 m² pour le placebo), suivie d'une stabilisation du DFG_e, y compris chez les patients présentant des valeurs faibles à la référence (baseline) (< 60 ml/min), jusqu'à la fin de l'étude. L'effet de l'aprocitentan sur la protection des organes concernés n'a pas été étudié.

Effets sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire

Les effets de l'aprocitentan sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'aprocitentan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique

dans le traitement de l'hypertension artérielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'aprocitentan était atteinte entre 4 et 5 heures après l'administration de 25 mg. Les concentrations plasmatiques augmentaient de manière proportionnelle à la dose après l'administration une fois par jour de 5 mg, 25 mg et 100 mg. La biodisponibilité absolue après une administration orale n'est pas connue.

Avec une administration quotidienne, l'état d'équilibre était atteint au Jour 8, et l'accumulation par rapport au Jour 1 était approximativement multipliée par 3.

Effet de l'alimentation

Lors d'une administration sous forme de gélule (formulation utilisée dans les premières études cliniques) avec un repas riche en graisses et en calories à des sujets sains, le délai médian pour atteindre la C_{max} de l'aprocitentan (t_{max}) était avancé d'environ une heure, et la C_{max} était multipliée par environ 1,7 par rapport à celle obtenue à jeun. L'exposition totale exprimée sous forme d' $ASC_{0-\infty}$ était environ 1,2 fois celle observée à jeun. L'effet des aliments n'a pas été étudié spécifiquement avec le comprimé pelliculé. Dans l'étude pivot de phase 3, les comprimés pelliculés d'aprocitentan étaient administrés sans tenir compte de la prise d'aliments. L'absorption de l'aprocitentan ne devrait pas être affectée par les aliments.

Distribution

Le volume de distribution apparent de l'aprocitentan était d'environ 20 litres, et le médicament était fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le rapport sang/plasma était de 0,63.

Biotransformation

L'aprocitentan était détecté quasiment exclusivement sous forme inchangée dans le plasma.

Les principales voies métaboliques de l'aprocitentan étaient la N-glucosidation de la fraction sulfamide, catalysée par les glucuronyltransférases UGT1A1 et UGT2B7, et l'hydrolyse de la fraction sulfamide en l'aminopyrimidine correspondante. L'hydrolyse était principalement non enzymatique.

Élimination

Après l'administration d'une dose radiomarquée d'aprocitentan, environ 52 % du matériel radioactif lié au médicament était éliminé via l'urine et 25 % via les selles. Au total, respectivement 0,2 % et 6,8 % de la dose administrée était retrouvée sous forme d'aprocitentan inchangé dans l'urine et dans les selles.

La clairance corporelle orale apparente est de 0,30 l/h. La demi-vie plasmatique terminale de l'aprocitentan est d'environ 46 heures.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Aucun effet cliniquement pertinent de l'âge (18 à 84 ans), du sexe, du poids corporel ou de l'origine ethnique n'a été observé sur la pharmacocinétique de l'aprocitentan.

Insuffisance rénale

L'exposition totale à l'aprocitentan (ASC) chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 ml/min) était augmentée d'une moyenne de 40 % par rapport à des sujets sains.

Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente (voir rubrique 4.2). La liaison de l'aprocitentan aux protéines plasmatiques n'était pas influencée par la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

L'exposition totale à l'aprocitentan (ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) était augmentée d'une moyenne de 23 % par rapport à des sujets sains. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente (voir rubrique 4.2). La liaison de l'aprocitentan aux protéines plasmatiques n'était pas influencée par la fonction hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de phototoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les observations histologiques dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées (altérations hépatiques dégénératives, observations au niveau des fosses nasales et changements testiculaires) ont été constatées uniquement à des expositions nettement supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui indique une faible pertinence en usage clinique.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Une dégénérescence tubulaire testiculaire a été observée après des administrations répétées chez le rat et le chien avec des marges de sécurité de respectivement 8 (20,6) et 4,9 (16,6) fois l'exposition totale (libre) à la dose maximale recommandée chez l'homme. Toutefois, aucun effet n'a été observé sur la fertilité ou la spermatogenèse chez le rat mâle.

Chez la rate, une très légère augmentation des pertes préimplantatoires (réduction du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et d'embryons vivants) a été observée à 11 (29) fois l'exposition totale (libre) à la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucun effet n'a été observé sur le comportement d'accouplement et la performance de reproduction.

L'aprocitentan n'a pas induit de tératogénicité dans des études menées chez la rate et la lapine gravides avec des marges de sécurité de respectivement 2 (6) et 14 (3) fois l'exposition totale (libre) à la dose maximale recommandée chez l'homme. Cependant, les ARE en tant que classe ont montré une tératogénicité chez le rat et le lapin, et les malformations observées indiquent des effets graves sur les processus de développement survenant précocement au cours de la gestation (migration des cellules de la crête neurale). Comme le potentiel tératogène de l'aprocitentan a été étudié uniquement à des expositions légèrement supérieures à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme, les expositions qui pourraient entraîner des effets indésirables sur le développement embryon-fœtal ne sont pas connues.

Dans les études de développement pré- et postnatal menées sur des rates traitées de la fin de leur gestation à la période de lactation, la survie des petits était réduite et la capacité reproductive de la descendance était altérée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Hydroxypropylcellulose
Citrate de triéthyle
Talc
Silice colloïdale hydratée
Dioxyde de titane
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine (flacon PEHD ou plaquettes) afin de protéger de l'humidité (aucune condition particulière de température de conservation n'est requise).

Conserver les flacons PEHD soigneusement fermés afin de protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

Flacon PEHD opaque blanc, avec fermeture de sécurité enfant et opercule scellé par induction, contenant un dessiccant en gel de silice et 30 comprimés pelliculés.

Plaquette prédécoupée unitaire en film d'aluminium formée à froid, avec dessiccant et film pour opercule à enfoncer en aluminium, contenant 10 x 1 comprimés pelliculés.

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

Flacon PEHD opaque blanc, avec fermeture de sécurité enfant et opercule scellé par induction, contenant un dessiccant en gel de silice et 30 comprimés pelliculés.

Plaquette prédécoupée unitaire en film d'aluminium formée à froid, avec dessiccant et film pour opercule à enfoncer en aluminium, contenant 10 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que dans chaque État membre dans lequel JERAYGO est commercialisé, tous les patients exposés à l'utilisation de JERAYGO ont accès ou reçoivent les documents pédagogiques suivants :

- Carte patient

La carte patient, qui est remise aux patients ayant reçu une prescription de JERAYGO, doit comprendre les éléments clés et instructions qui suivent :

Tératogénicité :

- JERAYGO peut nuire au développement de votre futur bébé.
- Les femmes enceintes ne doivent pas prendre JERAYGO.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable.
- Un test de grossesse est recommandé avant l'instauration de JERAYGO, chaque mois pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement.
- Il est nécessaire de signaler immédiatement au médecin traitant toute grossesse qui pourrait survenir.

Lésion hépatique :

- Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée car, comme d'autres médicaments appartenant à la même classe, JERAYGO peut causer une lésion hépatique.
- Description des signes qui peuvent apparaître en cas de problèmes hépatiques.
- Il est nécessaire de signaler au médecin traitant tout signe qui pourrait être dû à des problèmes hépatiques.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation interventionnelle (PASS) : afin de mieux caractériser la sécurité cardiovasculaire à long terme de l'apocitentan chez les patients atteints d'hypertension résistante, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en œuvre et soumettre les résultats d'une étude randomisée, contrôlée par un comparateur actif, chez des patients adultes atteints d'hypertension résistante, selon un protocole convenu.	Rapport final : 31 mars 2031

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERNE (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

aprocitentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg d'aprocitentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1818/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

aprocitentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg d'aprocitentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1818/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERNE (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

aprocitentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'aprocitentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1818/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

aprocitentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'aprocitentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1818/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (PLAQUETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

aprocitentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg d'aprocitentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

10 × 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans les plaquettes d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1818/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 12,5 mg comprimés

aprocitentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Idorsia

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (PLAQUETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

aprocitantan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'aprocitantan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

10 × 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans les plaquettes d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1818/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JERAYGO 25 mg comprimés

aprocitentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Idorsia

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Carte patient

CARTE PATIENT JERAYGO (aprocitantan)

Pour le traitement de la tension artérielle élevée (hypertension)
résistante

Cette carte contient des informations de sécurité importantes
que vous devez connaître quand vous recevez un traitement par
JERAYGO.

**Montrez cette carte au médecin en charge de vos soins
médicaux.**

FR

**Si vous observez des signes de problèmes de foie ou tombez
enceinte durant le traitement par JERAYGO, il est
important de prévenir immédiatement votre médecin
prescripteur.**

Nom du médecin prescripteur :

Numéro de téléphone du médecin prescripteur :

Grossesse

JERAYGO peut nuire au développement de votre futur bébé.
Vous ne devez donc pas prendre JERAYGO si vous êtes
enceinte ; vous ne devez pas non plus débiter une grossesse
pendant votre traitement par JERAYGO.

Il vous est recommandé de faire un test de grossesse avant de
commencer le traitement par JERAYGO, une fois par mois
pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement,
même si vous ne pensez pas être enceinte.

Contraception

Vous devez utiliser une méthode de contrôle des naissances
(contraception) fiable pendant que vous prenez JERAYGO et
pendant un mois après l'arrêt du traitement.

Veillez à parler à votre médecin de votre méthode de
contraception et de toute question que vous pourriez vous poser.

Problèmes de foie

JERAYGO pourrait provoquer des problèmes de foie. Votre médecin prescrira une analyse de sang avant le début de la prise de JERAYGO et pendant le traitement pour vérifier l'état de votre foie. Certains signes indiquent que votre foie pourrait ne pas fonctionner correctement, notamment :

- envie de vomir (nausées) ou vomissements
- fièvre
- douleur dans le coin supérieur droit du ventre (abdomen)

- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)
- urines de couleur foncée
- démangeaisons de la peau
- fatigue inhabituelle ou épuisement (léthargie ou fatigue)
- perte d'appétit

Si vous remarquez l'un de ces signes, **informez-en immédiatement votre médecin.**

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés aprocitentan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

En complément de cette notice, une carte patient est jointe dans l'emballage de ce médicament. Cette carte contient des informations de sécurité importantes que vous devez connaître avant, pendant et après le traitement par ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que JERAYGO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre JERAYGO
3. Comment prendre JERAYGO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver JERAYGO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que JERAYGO et dans quel cas est-il utilisé

JERAYGO contient la substance active appelée aprocitentan, qui appartient à la classe de médicaments appelée « antagonistes des récepteurs de l'endothéline ».

Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée) chez les adultes dont la pression artérielle ne peut pas être contrôlée de manière adéquate avec au moins trois autres médicaments (hypertension résistante).

Ce médicament agit en aidant à empêcher les vaisseaux sanguins de se resserrer ; de ce fait, les vaisseaux se détendent et la pression artérielle diminue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre JERAYGO

Ne prenez jamais JERAYGO

- si vous êtes allergique à l'aprocitentan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous avez un doute sur une éventuelle grossesse car vous n'utilisez pas une méthode de contrôle des naissances (contraception) fiable alors que vous êtes en âge d'avoir des enfants. Voir rubrique 2, « Grossesse et allaitement ».
- si vous allaitez. Voir rubrique 2, « Grossesse et allaitement ».

- si vous avez une maladie sévère du foie. Voir rubrique 2, « Avertissements et précautions ».

Avertissements et précautions

Informez votre médecin si vous présentez l'une des affections suivantes avant de commencer votre traitement ou si vous développez l'un des signes suivants pendant le traitement par ce médicament.

Problèmes de foie

Comme d'autres médicaments de la même classe, JERAYGO pourrait provoquer des lésions du foie. Votre médecin prescrira des analyses de sang pour vérifier que votre foie fonctionne correctement avant le début du traitement et pourra également effectuer un contrôle en cours de traitement. Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de problèmes de foie, notamment :

- nausées (envie de vomir) ou vomissements ;
- fièvre ;
- douleur dans le coin supérieur droit de l'abdomen (ventre) ;
- jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) ;
- urines de couleur sombre ;
- démangeaisons de la peau ;
- fatigue inhabituelle ou épuisement ;
- perte d'appétit.

Œdème (gonflement ou rétention hydrique)

Si vous présentez des signes d'œdème pendant votre traitement par ce médicament, comme une prise de poids inhabituelle ou un gonflement des chevilles, des pieds ou des jambes, en particulier pendant les premières semaines de traitement, informez immédiatement votre médecin. Il vous aidera à gérer cet effet secondaire.

Maladie cardiaque

JERAYGO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sévère ou instable. Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :

- essoufflement ;
- réveil durant la nuit avec essoufflement ;
- fatigue qui survient facilement après une activité physique légère telle qu'une marche ;
- prise de poids rapide ;
- gonflement des chevilles ou des pieds ;
- douleur et gêne thoracique.

Anémie (faible nombre de globules rouges)

Une diminution de l'hémoglobine (la protéine contenue dans les globules rouges qui transporte l'oxygène vers l'ensemble du corps) et de l'hématocrite (le volume occupé par les globules rouges dans le sang), qui peut entraîner une anémie, a été observée avec ce médicament et avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Informez votre médecin si vous développez des symptômes d'anémie pendant le traitement, notamment :

- étourdissements ;
- fatigue, malaise, faiblesse ;
- rythme cardiaque rapide, palpitations ;
- pâleur.

Problèmes rénaux

Les patients présentant une altération modérée de la fonction rénale peuvent présenter un risque accru de développer un œdème et une anémie pendant le traitement. Le traitement par JERAYGO n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale.

Patients âgés de 75 ans ou plus

Si vous avez 75 ans ou plus, vous pourriez présenter un risque plus élevé de développer un œdème, une anémie et des affections cardiovasculaires pendant le traitement. Par conséquent, votre médecin surveillera votre taux d'hémoglobine et tout symptôme d'œdème ou de maladie cardiaque.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans, car JERAYGO n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et JERAYGO

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important d'avertir votre médecin si vous prenez également du méthotrexate (médicament utilisé pour combattre le cancer, l'arthrite rhumatoïde ou le psoriasis) ou de la tizanidine (médicament utilisé pour le traitement des spasmes musculaires). JERAYGO pourrait interférer avec les effets de ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ne prenez pas ce médicament.

JERAYGO peut être nocif pour les bébés qui y sont exposés lorsqu'ils sont dans le ventre de leur mère.

- **Ne prenez pas** ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse.
- Si vous débutez une grossesse ou pensez que vous pourriez être enceinte pendant que vous prenez ce médicament, ou peu après l'avoir arrêté (jusqu'à un mois), **consultez immédiatement votre médecin**.
- Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contrôle des naissances (contraception) fiable pendant que vous prenez ce médicament et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Ce médicament pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il est par conséquent recommandé d'utiliser également une méthode barrière. Parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin vous recommandera de réaliser un test de grossesse avant de commencer à prendre ce médicament, chaque mois pendant votre traitement et une fois dans le mois qui suit l'arrêt du médicament.

Ces informations sont résumées sur votre carte patient qui est jointe dans l'emballage de ce médicament.

Si vous débutez une grossesse, arrêtez de prendre ce médicament (voir rubrique 2, « Ne prenez jamais JERAYGO »).

On ne sait pas si JERAYGO passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant que vous prenez ce médicament (voir rubrique 2, « Ne prenez jamais JERAYGO »). Parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

JERAYGO peut provoquer des effets indésirables, tels que des maux de tête ou de l'hypotension (faible tension artérielle) (mentionnés dans la rubrique 4), qui peuvent affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

JERAYGO contient du lactose et du sodium

Ce médicament contient un sucre appelé lactose. Si vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre JERAYGO

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera la dose de JERAYGO que vous devez prendre. La dose recommandée est d'un comprimé de 12,5 mg une fois par jour. La dose peut ensuite être augmentée à un comprimé de 25 mg une fois par jour, si vous ne présentez pas d'effets secondaires importants et si votre médecin estime que votre tension artérielle doit être davantage réduite. Les comprimés sont prévus pour être avalés entiers. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de JERAYGO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre JERAYGO

Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez votre dose habituelle le lendemain et ne prenez pas de dose double pour compenser une dose oubliée. Ne prenez pas deux doses dans la même journée.

Si vous arrêtez de prendre JERAYGO

Vous devez continuer à prendre ce médicament pour contrôler votre tension artérielle élevée (hypertension). N'arrêtez pas de prendre JERAYGO sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Œdème (gonflement, par exemple, des chevilles et des pieds) ou rétention hydrique (voir rubrique 2, « Avertissements et précautions »)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anémie (faible nombre de globules rouges ou réduction du taux d'hémoglobine) (voir rubrique 2, « Avertissements et précautions »)
- Hypersensibilité (réactions allergiques)
- Dyspnée (essoufflement)
- Céphalée
- Infection des voies respiratoires supérieures (nez et gorge)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Hypotension (tension artérielle basse)
- Valeurs élevées des tests hépatiques (foie)
- Bouffées de chaleur (rougeur de la peau)
- Diminution du débit de filtration des reins au début du traitement
- Prise de poids au début du traitement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver JERAYGO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte en carton et l'emballage (flacon ou plaquette) après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine (flacon ou plaquette) afin de protéger de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient JERAYGO

La substance active est l'aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'aprocitentan.

JERAYGO 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 25 mg d'aprocitentan.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « JERAYGO contient du lactose et du sodium »), hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté (voir rubrique 2 « JERAYGO contient du lactose et du sodium »), stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Pelliculage : alcool polyvinylique (E1203), hydroxypropylcellulose (E463), citrate de triéthyle, talc (E553b), silice colloïdale hydratée (E551), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente JERAYGO et contenu de l'emballage extérieur

JERAYGO 12,5 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés (comprimés) ronds biconvexes (de 6 mm de diamètre), de couleur jaune à orange, portant l'inscription « AN » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

JERAYGO 25 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés (comprimés) ronds biconvexes (de 6 mm de diamètre), de couleur rose, portant l'inscription « AN » gravée sur une face et « 25 » gravée sur l'autre face.

JERAYGO (12,5 mg and 25 mg) est disponible en flacons de 30 comprimés pelliculés et en boîte de plaquettes prédécoupées unitaires de 10 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire d'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>.