

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete
JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg aprocitentana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 12,5 mg sadrži 54 mg laktoze hidrata.

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg aprocitentana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 45,7 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

Žuta do narančasta, okrugla bikonveksna (promjera 6 mm), s utisnutom oznakom „AN” s jedne strane i bez oznake s druge strane.

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, okrugla bikonveksna (promjera 6 mm), s utisnutom oznakom „AN” s jedne strane i „25” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

JERAYGO je indiciran za liječenje rezistentne hipertenzije u odraslih bolesnika u kombinaciji s najmanje tri antihipertenzivna lijeka (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 12,5 mg peroralno jednom dnevno. Doza se može povećati na 25 mg jednom dnevno kod bolesnika koji podnose dozu od 12,5 mg i kojima je potrebna stroža kontrola krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba mu reći da sljedeći dan nastavi s liječenjem i da ne uzima dvije doze u istom danu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi iznad 65 godina (vidjeti dio 5.2). Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika u dobi iznad 75 godina (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (uključujući teško oštećenje s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije [eGFR] 15 – 29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Aprocitentan nije ispitivan u bolesnika s eGFR <15 ml/min ili u bolesnika koji su na dijalizi; JERAYGO se ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa A ili B) (vidjeti dio 5.2).

Aprocitentan nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C); JERAYGO se ne smije započeti u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost aprocitentana u djece i adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

JERAYGO se može uzimati sa ili bez obroka (vidjeti dio 5.2).

Filmom obložene tablete nemaju razdjelnu crtu i namijenjene su za gutanje cijele.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Žene u reproduktivnoj dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C; sa ili bez ciroze) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene u reproduktivnoj dobi, trudnice i dojilje

JERAYGO je kontraindiciran za primjenu u trudnica, dojilja i žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Preporučuju se testovi na trudnoću prije početka liječenja, jednom mjesečno tijekom liječenja i mjesec dana nakon prestanka liječenja da bi se omogućilo otkrivanje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Hepatotoksičnost

Povišenje aminotransferaza i hepatotoksičnost poznati su učinci drugih antagonista endotelinskih receptora (engl. *endothelin receptor antagonist*, ERA). Povišenje transaminaza nije često prijavljeno u kliničkim ispitivanjima aprocitentana (vidjeti dio 4.8).

Primjena lijeka JERAYGO se ne smije započeti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se u bolesnika s povišenim aminotransferazama ($>3 \times$ gornja granica normale [GGN]). Prije početka liječenja lijekom JERAYGO potrebno je napraviti testove jetrenih enzima.

Tijekom liječenja preporučuje se praćenje jetrenih enzima. Ako dođe do dugotrajnih, neobjašnjivih, klinički relevantnih povišenja aminotransferaza ili ako su povišenja popraćena porastom bilirubina $>2 \times$ GGN ili kliničkim simptomima hepatotoksičnosti, potrebno je prekinuti primjenu lijeka JERAYGO.

Retencija tekućine

Periferni edem i retencija tekućine poznati su učinci ERA i primijećeni su u kliničkim ispitivanjima s aprocitentanom (vidjeti dio 4.8). Nakon početka liječenja, bolesnike treba pratiti radi uočavanja znakova retencije tekućine kao što su edem ili povećanje tjelesne težine. Ako se razvije klinički značajna retencija tekućine, bolesnika treba procijeniti da se utvrdi uzrok i potreba za dodatnim suportivnim liječenjem, uključujući dodatne diuretike ili povećanje doze trenutno propisanog diuretika (prema potrebi), prije razmatranja smanjenja doze ili prekida uzimanja lijeka JERAYGO.

U bolesnika liječenih diureticima Henleove petlje prije početka terapije lijekom JERAYGO, diuretik Henleove petlje ne smije se na početku zamijeniti manje učinkovitim diuretikom.

Bolesnici s podležecim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) ili već postojećim zatajenjem srca koji uzimaju JERAYGO mogu biti izloženi većem riziku od razvoja retencije tekućine, kao i stariji bolesnici (>65 godina), bolesnici s dijabetesom ili ozbiljno pretili bolesnici (indeks tjelesne mase [ITM] ≥ 40 kg/m²). Prilikom prelaska na dozu od 25 mg, u ovih se bolesnika mora uzeti u obzir rizik od povećane retencije tekućine, koja može pogoršati zatajenje srca ili kardiovaskularne događaje.

Kardiovaskularni događaji

Aprocitentan nije ispitan u bolesnika s nestabilnom ili teškom srčanom bolešću, kao što je nekontrolirana simptomatska aritmija (uključujući fibrilaciju atrijsku), zatajenje srca stupnja III-IV ili stupnja II s relevantnom bolešću zalistaka prema New York Heart Association, s koncentracijom NT-proBNP u plazmi ≥ 500 pg/ml ili s nedavnom (unutar 6 mjeseci) nestabilnom anginom, infarktom miokarda, tranzitornom ishemijskom atakom ili moždanim udarom. JERAYGO se ne preporučuje tim bolesnicima.

Zbog općeg rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i budući da aprocitentan može uzrokovati retenciju tekućine, bolesnike s visokim rizikom od razvoja kongestivnog zatajenja srca ili drugih kardiovaskularnih događaja treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma retencije tekućine.

Korist i rizik od nastavka ili prekida liječenja lijekom JERAYGO ako bolesnici dožive kardiovaskularne događaje tijekom liječenja treba procijeniti na individualnoj osnovi.

Smanjenje hemoglobina

Smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita dogodilo se nakon primjene ERA i primijećeno je u kliničkim ispitivanjima s aprocitantanom (vidjeti dio 4.8). Ta smanjenja se pripisuju povećanju volumena plazme (hemodilucija). U kliničkim ispitivanjima aprocitantana, stabilizirali su se nakon 4 tjedna liječenja, ostali su stabilni tijekom kroničnog liječenja i bili su reverzibilni unutar 4 tjedna nakon prekida.

Uvođenje lijeka JERAYGO ne preporučuje se u bolesnika s teškom anemijom (<8 g/dl). Ako je klinički indicirano, koncentracije hemoglobina treba izmjeriti prije početka liječenja i tijekom liječenja. Ako se primijete klinički relevantni znakovi i simptomi povezani sa smanjenjem hemoglobina, razmotrite prekid liječenja lijekom JERAYGO.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s eGFR ispod 60 ml/min/1,73 m² mogu imati veći rizik od anemije i edema/retencije tekućine tijekom liječenja lijekom JERAYGO. Stoga se preporučuje praćenje hemoglobina i znakova retencije tekućine ili zatajenja srca.

Nema kliničkog iskustva s primjenom aprocitantana u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i eGFR <15 ml/min/1,73 m² ili u bolesnika koji su na dijalizi; stoga se JERAYGO ne preporučuje ovim bolesnicima.

Bolesnici u dobi od ≥75 godina

Bolesnici u dobi od ≥75 godina mogu imati veći rizik od anemije, edema/retencije tekućine, zatajenja srca i cerebrovaskularnih događaja. Preporučuje se praćenje hemoglobina i znakova retencije tekućine ili zatajenja srca.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Laktoza hidrat

JERAYGO sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

JERAYGO sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku aprocitantana

Na temelju njegovog farmakokinetičkog profila, ne očekuje se da će na izloženost aprocitantanu utjecati drugi lijekovi koji su inhibitori ili induktori transportera i/ili CYP enzima.

Učinak aprocitantana na farmakokinetiku drugih lijekova

CYP enzimi i supstrati BCRP-a

U kliničkom ispitivanju provedenom na zdravim ispitanicima, istodobna primjena 50 mg aprocitantana jednom dnevno s osjetljivim supstratom CYP3A4 midazolomom nije utjecala na farmakokinetiku midazolama, što je dovelo do zaključka o odsutnosti interakcije s CYP enzimima, s izuzetkom moguće indukcije enzima CYP2B6 i CYP1A2 opisane u nastavku.

Ispitivanja *in vitro* nisu donijela zaključke u pogledu potencijala aprocitentana da inducira CYP2B6 i CYP1A2. *In vivo* indukcija se ne može isključiti. Preporučuje se oprez kada se aprocitentan primjenjuje zajedno sa supstratima CYP1A2 s uskim terapijskim indeksom (npr. tizanidin).

U kliničkom ispitivanju provedenom na zdravim ispitanicima koji su primali 25 mg aprocitentana i rosuvastatin, supstrat BCRP-a, doziranje aprocitentana jednom dnevno povećalo je C_{max} rosuvastatina za 40 %; međutim, ukupna izloženost rosuvastatinu izražena kao $AUC_{0-\infty}$ ostala je nepromijenjena. Stoga se supstrati BCRP-a mogu primjenjivati s aprocitentanom.

Aprocitentan ne utječe na farmakokinetiku lijekova kod kojih je farmakokinetika ovisna o aktivnom transportu, s izuzetkom supstrata OAT3 opisanih u nastavku.

Supstrati OAT3

In vitro, aprocitentan je inhibitor OAT3. Stoga aprocitentan može povećati koncentracije lijekova u plazmi čije izlučivanje ovisi o OAT3. Ne može se isključiti mogućnost da to rezultira klinički relevantnim učinkom na farmakokinetiku istodobno primijenjenih supstrata OAT3 jer nije provedeno posebno ispitivanje interakcija. Stoga je potreban oprez kada se supstrati OAT3 s uskim terapijskim indeksom (npr. metotreksat) daju istodobno.

Hormonska kontracepcija

Moguća interakcija između aprocitentana i hormonskih kontraceptiva nije ispitana. Stoga žene koje koriste hormonsku kontracepciju trebaju dodati barijernu metodu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u žena reproduktivne dobi/Kontracepcija u žena

JERAYGO je kontraindiciran za primjenu u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja i mjesec dana nakon prekida liječenja, jer žene tijekom tog razdoblja ne smiju zatrudnjeti. Budući da potencijalna interakcija između aprocitentana i hormonske kontracepcije nije ispitana, žene koje koriste hormonsku kontracepciju trebaju dodati barijernu metodu.

Ženama u reproduktivnoj dobi preporučuje provođenje testa na trudnoću prije početka liječenja, jednom mjesečno tijekom liječenja i mjesec dana nakon prestanka liječenja da bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće. Ako se utvrdi trudnoća, mora se prekinuti primjena lijeka JERAYGO (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kartica za bolesnika uključena je u pakiranje. Sadrži informacije o riziku od štetnosti za nerođeno dijete, potrebi korištenja kontracepcijskih mjera i preporuci za testiranje na trudnoću.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni aprocitentana u trudnica ograničeni. Budući da su ispitivanja na životinjama s drugim ERA-ima pokazala reproduktivnu toksičnost, JERAYGO je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se aprocitentan/metaboliti u majčino mlijeko. U štakora se aprocitentan izlučivao u mlijeko tijekom laktacije.

Ne može se isključiti rizik za dojenčad. JERAYGO je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Povećana učestalost dilatacije tubula testisa i, kao dugoročne posljedice, degeneracije/atrofije tubula u mušjaka štakora primijećena je nakon liječenja aprocitantom, slično drugim ERA-ima. Međutim, takvi učinci primijećeni su samo pri dozama aprocitantana koje su mnogo veće od maksimalne preporučene doze za ljude, a nije bilo učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

Smanjeni broj spermija primijećen je u bolesnika koji uzimaju druge ERA. Nije poznato može li aprocitantan negativno utjecati na spermatogenezu u muškaraca.

U ženki štakora aprocitantan je blago povećao gubitak prije implantacije (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aprocitantan zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, povremeno se mogu pojaviti nuspojave (npr. glavobolja ili hipotenzija) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave s aprocitantanom bile su edem/retencija tekućine (9,1 % [12,5 mg] i 18,4 % [25 mg]) i smanjenje hemoglobina (3,7 % [12,5 mg] i 1,2 % [25 mg]) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost aprocitantana procijenjena je u jednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 (vidjeti dio 5.1). U tom ispitivanju, 724 bolesnika primalo je aprocitantan, sa 633 bolesnika liječenih najmanje 26 tjedana, 192 bolesnika najmanje 47 tjedana i 99 bolesnika najmanje 48 tjedana.

Učestalost nuspojava definirana je uz uporabu sljedeće klasifikacije prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih dišnih puteva ^a	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Smanjenje hemoglobina ^b	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost ^c	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Manje često
	Naleti crvenila	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja ^d	Često
Poremećaji jetre i žuči	Povišene transaminaze	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem/retencija tekućine ^e	Vrlo često
Pretrage	Stopa glomerularne filtracije smanjena tijekom početnog liječenja	Manje često
	Porast tjelesne težine tijekom početnog liječenja	Manje često

^a Infekcija gornjih dišnih puteva uključuje faringitis, nazofaringitis.

^b Smanjenje hemoglobina uključuje anemiju.

^c Preosjetljivost uključuje osip, eritem, alergijski edem, alergijski dermatitis.

^d Dispneja uključuje dispneju pri naporu.

^e Edem/retencija tekućine uključuje uglavnom periferni edem, retenciju tekućine, edem lica.

Opis odabranih nuspojava

Edem/retencija tekućine

Čini se da su događaji edema/retencije tekućine povezani s dozom (9,1 % [12,5 mg] i 18,4 % [25 mg] tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog liječenja).

Tijekom cijelog ispitivanja, 0,8 % bolesnika prekinulo je liječenje aprocitentanom od 25 mg zbog edema/retencije tekućine.

Radnje koje treba poduzeti ako dođe do edema/retencije tekućine opisane su u dijelu 4.4.

Srednja vrijednost povećanja tjelesne težine od +0,4 kg i +0,6 kg primijećeno je kod bolesnika na aprocitentanu od 12,5 odnosno 25 mg, u usporedbi s -0,2 kg kod bolesnika na placebo tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog liječenja (1. dio). To je povećanje nestalo tijekom 32-tjednog jednostruko slijepog liječenja (2. dio).

Povišene transaminaze

Povišenja alanin/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) >3× GGN prijavljena su u 0 % i 0,4 % bolesnika koji su primali JERAYGO 12,5 mg odnosno 25 mg, u usporedbi s 0,9 % u bolesnika koji su primali placebo tijekom početnog 4-tjednog dvostruko slijepog liječenja (1. dio). 1,5 % bolesnika prijavilo je te događaje tijekom 32-tjednog jednostruko slijepog liječenja (2. dio) kada su svi ispitanici primali 25 mg. 1,3 % bolesnika prijavilo je te događaje tijekom 12-tjednog dvostruko slijepog ispitivanja prekida primjene lijeka (3. dio) na 25 mg, u usporedbi s 1,0 % skupine na placebo. Nije bilo prijava ALT-a i/ili AST-a >3× GGN i ukupnog bilirubina >2× GGN u bolesnika u ispitivanju.

Reakcije preosjetljivosti

Slučajevi reakcija preosjetljivosti (tj. osip, eritem, alergijski edem, alergijski dermatitis) javili su se unutar prva 2 tjedna liječenja i bili su blagi do umjereni. Bilo je 2 bolesnika koji su prekinuli liječenje, od kojih je 1 hospitaliziran.

Smanjenje hemoglobina

Srednja vrijednost hemoglobina na početku bila je 13,9, 13,9 i 14,1 g/dl za aprocitentan od 12,5 mg, odnosno 25 mg i placebo. Tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog liječenja (1. dio), srednja vrijednost smanjenja hemoglobina od 0,80 i 0,85 g/dl zabilježeno je kod bolesnika koji su primali aprocitentan od 12,5 odnosno 25 mg, u usporedbi sa smanjenjem od 0,4 g/dl kod bolesnika koji su primali placebo. Na kraju 32-tjednog jednostruko slijepog liječenja (2. dio), tijekom kojeg su svi bolesnici primali aprocitentan od 25 mg, srednja vrijednost smanjenja hemoglobina ostala je nepromijenjena na 0,87 g/dl u usporedbi s početnom vrijednošću. Reverzibilnost učinka primijećena je unutar 4 tjedna nakon prekida primjene.

Smanjenje koncentracije hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost ispod 10 g/dl zabilježeno je u 6,4 % bolesnika tijekom 48-tjedne izloženosti aprocitentanu od 25 mg. Među tim bolesnicima, raspon hemoglobina na početku bio je 10,3 do 15,4 g/dl.

Radnje koje treba poduzeti ako dođe do smanjenja hemoglobina opisane su u dijelu 4.4.

Smanjena stopa glomerularne filtracije

Srednja vrijednost eGFR-a na početku bila je 76,2, 76,7 i 76,2 ml/min/1,73 m² za aprocitentan 12,5 mg, odnosno 25 mg i placebo. Tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog liječenja (1. dio), srednja vrijednost smanjenja eGFR-a od 1,2 i 2,4 ml/min/1,73 m² zabilježena je kod bolesnika koji su primali aprocitentan od 12,5 odnosno 25 mg, u usporedbi sa smanjenjem od 0,6 ml/min/1,73 m² kod bolesnika koji su primali placebo. Na kraju 32-tjednog jednostruko slijepog liječenja (2. dio), srednja vrijednost smanjenja eGFR-a bila je 2,3 ml/min/1,73 m²; ostala je stabilna do kraja ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Aprocitentan se primjenjivao kao jednokratna doza do 600 mg i kao višestruke doze do 100 mg dnevno zdravim ispitanicima (24 odnosno 4 puta više od najveće odobrene doze).

Uočene su nuspojave glavobolja, začepjenost nosa, mučnina i infekcija gornjih dišnih putova.

U slučaju predoziranja, potrebno je poduzeti standardne potporne mjere, prema potrebi. Zbog mogućeg produljenja QT intervala pri vrlo visokim koncentracijama (tj. više od 22 tablete aprocitentana od 12,5 mg), potrebno je razmotriti praćenje EKG-a. Dijaliza vjerojatno neće biti učinkovita jer se aprocitentan u velikoj mjeri veže za proteine (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKODINAMIČKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, ostali antihipertenzivi, ATK oznaka: C02KN01

Mehanizam djelovanja

Endotelin (ET)-1, preko svojih receptora (ET_A i ET_B), posreduje u raznim učincima kao što su vazokonstrikcija, fibroza, stanična proliferacija i upala, a reguliran je prema gore kod hipertenzije. Aprocitentan je dvostruki ERA koji inhibira vezanje ET-1 na ET_A i ET_B receptore, a time i učinke posredovane tim receptorima.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

U temeljitom ispitivanju QT intervala u zdravih ispitanika, primjena 25 mg (maksimalna terapijska doza) aprocitentana jednom dnevno u stanju dinamičke ravnoteže nije produžila QTc interval jer je gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti srednje vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost u placebom korigiranom QTc-u bila manja od 10 ms.

Kod doze četiri puta veće od maksimalne terapijske doze (100 mg), gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti srednje vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost u placebom korigiranom QTc-u bila je 10,4 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost aprocitentana procijenjena je u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju faze 3.

Za bolesnike s nekontroliranim krvnim tlakom (sistolički krvni tlak ≥ 140 mmHg) unatoč primjeni najmanje tri antihipertenzivna lijeka i nakon isključivanja pseudorezistentne hipertenzije (npr. učinak bijele kute, neodgovarajuće mjerenje krvnog tlaka, sekundarni uzroci hipertenzije) smatralo se da imaju rezistentnu hipertenziju.

Bolesnici su prebačeni na standardizirano temeljno antihipertenzivno liječenje koje se sastojalo od blokatora angiotenzinskih receptora (valsartan 160 mg), blokatora kalcijevih kanala (amlodipin 5 ili

10 mg) i diuretika (hidroklorotiazid 25 mg) tijekom cijelog ispitivanja. Bolesnici s istodobnom primjenom beta-blokatora nastavili su to liječenje tijekom cijelog ispitivanja, uz standardizirano temeljno antihipertenzivno liječenje i ispitivani lijek.

Ukupno 730 bolesnika primalo je ili aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg ili placebo jednom dnevno tijekom početnog 4-tjednog dvostruko slijepog liječenja (1. dio). Nakon toga, bolesnici su primali aprocitentan 25 mg jednom dnevno tijekom 32-tjednog jednostruko slijepog liječenja (2. dio). Na kraju 32 tjedna, bolesnici su ponovno randomizirani za primanje aprocitentana 25 mg ili placebo, jednom dnevno, tijekom 12-tjednog dvostruko slijepog ispitivanja prekida primjene lijeka (3. dio) (Tablica 2).

Tablica 2: Dizajn ispitivanja faze 3

	Liječenje	1. dio (4 tjedna)	2. dio (32 tjedna)	3. dio (12 tjedana)
Dizajn		Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano (1:1:1)	Jednostruko slijepo	Dvostruko slijepo ispitivanje prekida primjene lijeka, placebo kontrolirano, randomizirano (1:1)
Trajanje		0. tjedan – 4. tjedan	4. tjedan – 36. tjedan	36. tjedan – 48. tjedan
Liječenje kao dodatak osnovnom liječenju*	Aprocitentan 25 mg Aprocitentan 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* blokator angiotenzinskih receptora, blokator kalcijevih kanala i diuretik.
N = broj bolesnika.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena sistoličkog tlaka u sjedećem položaju (engl. *sitting systolic blood pressure*, SiSBP) od početne vrijednosti do 4. tjedna tijekom dvostruko slijepog liječenja (1. dio), izmjerena na najnižoj razini lijeka automatskim ordinacijskim mjerenjem tlaka bez nadzora (engl. *unattended automated office blood pressure*, uAOBP).

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena u SiSBP-u izmjenom na najnižoj razini lijeka uAOBP-om od početne vrijednosti prije dvostruko slijepog ispitivanja prekida primjene lijeka (36. tjedan) do 40. tjedna (3. dio).

Bolesnici su imali srednju vrijednost dobi od 61,7 godina (raspon od 24 do 84 godine; 34,1 % imalo je ≥ 65 i < 75 godina; 9,9 % imalo je ≥ 75 godina), a 59,5 % bili su muškarci. Bolesnici su bili bijelci (82,9 %), Afroamerikanci (11,2 %) ili Azijati (5,2 %). Srednja vrijednost tjelesne težine bila je 97,6 kg (raspon od 46 do 196 kg), a srednja vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 33,7 kg/m² (raspon od 18 do 64 kg/m²).

Bolesnici su u anamnezi imali dijabetes melitus tipa 2 (54,1 %), ishemijsku bolest srca (30,8 %), vaskularne poremećaje središnjeg živčanog sustava (23,0 %), stadij 3 i 4 kronične bubrežne bolesti (22,2 %; 19,3 % bolesnika imalo je eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m², a 2,9 % imalo je eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m²), kongestivno zatajenje srca (19,6 %) i sindrom apneje u snu (14,1 %). 63,0 % bolesnika uzimalo je četiri ili više antihipertenziva.

Populacije koje nisu proučavane u ispitivanju faze 3 opisane su u dijelovima 4.2, 4.3 i 4.4.

Doze aprocitentana od 12,5 i 25 mg pokazale su statistički značajno smanjenje SiSBP-a u odnosu na placebo u 4. tjednu. Učinak liječenja bio je dosljedan za dijastolički tlak u sjedećem položaju (SiDBP) (Tablica 3).

Tablica 3: Smanjenje tlaka u sjedećem položaju (mmHg) pri najnižoj razini lijeka mjereno uAOBP-om u 4. tjednu dvostruko slijepog liječenja

Liječena skupina	N	Srednja vrijednost na početku liječenja #	LS srednja vrijednost	Razlika u odnosu na placebo	
				LS srednja vrijednost	p-vrijednost
SiSBP (primarna mjera ishoda)					
			LS srednja vrijednost (97,5 % CL)	LS srednja vrijednost (97,5 % CL)	
12,5 mg	243	153,2	-15,3 (-17,4; -13,2)	-3,8 (-6,8; -0,8)	0,0042*
25 mg	243	153,3	-15,2 (-17,3; -13,1)	-3,7 (-6,7; -0,8)	0,0046*
Placebo	244	153,3	-11,5 (-13,6; -9,4)	-	-
SiDBP					
			LS srednja vrijednost (95 % CL)	LS srednja vrijednost (95 % CL)	
12,5 mg	243	87,9	-10,4 (-11,6; -9,3)	-3,9 (-5,6; -2,3)	<0,0001
25 mg	243	87,7	-11,0 (-12,1; -9,8)	-4,5 (-6,1; -2,9)	<0,0001
Placebo	244	87,1	-6,5 (-7,6; -5,3)	-	-

Opažena početna vrijednost.

* Statistički značajno na razini od 2,5 % kako je unaprijed navedeno u strategiji testiranja.

CL = granica pouzdanosti; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata; SiDBP = dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju; SiSBP = sistolički krvni tlak u sjedećem položaju.

Postojanost učinka aprocitentana na snižavanje krvnog tlaka prikazana je u dvostruko slijepom ispitivanju prekida primjene lijeka (3. dio). U bolesnika ponovno randomiziranih za primanje placeba, srednja vrijednost SiSBP-a se povećala, dok je u bolesnika ponovno randomiziranih za primanje aprocitentana 25 mg srednja vrijednost učinka na SiSBP bila stabilna, što je rezultiralo statistički značajnom razlikom. Učinak liječenja bio je dosljedan za dijastolički tlak u sjedećem položaju (SiDBP) (Tablica 4).

Tablica 4: Održano smanjenje tlaka u sjedećem položaju (mmHg) pri najnižoj razini lijeka mjereno uAOBP-om u 40. tjednu dvostruko slijepog ispitivanja prekida primjene lijeka

Liječena skupina	N	Srednja vrijednost na početku perioda prekida primjene lijeka#	LS srednja vrijednost (95 % CL)	Razlika u odnosu na placebo	
				LS srednja vrijednost (95 % CL)	p-vrijednost
SiSBP (ključna sekundarna mjera ishoda)					
25 mg	307	135,3	-1,5 (-3,0; 0,0)	-5,8 (-7,9; -3,7)	<0,0001*
Placebo	307	136,4	4,4 (2,9; 5,8)	-	-
SiDBP					
25 mg	307	76,1	-0,5 (-1,5; 0,5)	-5,2 (-6,6; -3,8)	<0,0001
Placebo	307	76,3	4,7 (3,7; 5,7)	-	-

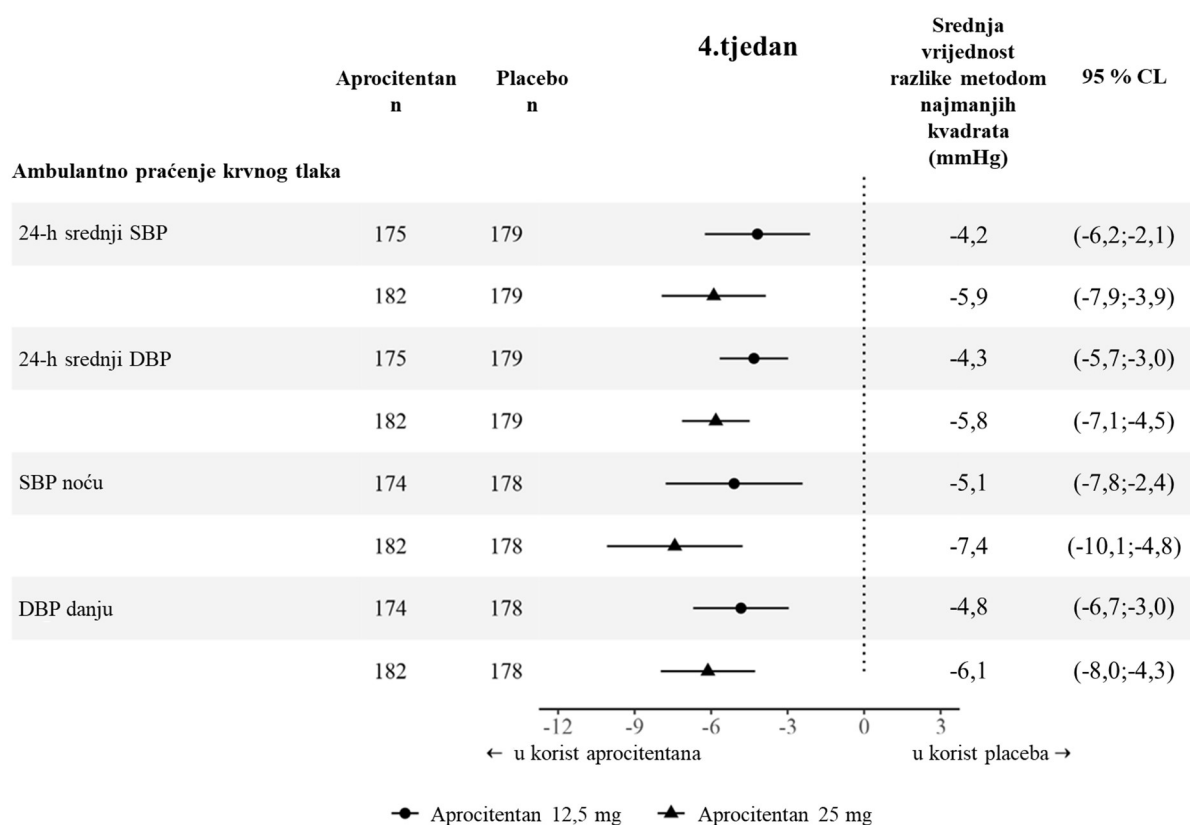
Opažena početna vrijednost. Početak perioda prekida primjene lijeka: 36. tjedan.

* Statistički značajno na razini od 5 % kako je unaprijed navedeno u strategiji testiranja.

CL = granica pouzdanosti; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata; SiDBP = dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju; SiSBP = sistolički krvni tlak u sjedećem položaju.

Učinak je također bio dosljedan za sistolički i dijastolički tlak izmjeren ambulantnim praćenjem krvnog tlaka i procijenjen danju, noću i u 24-satnim razdobljima u 4. tjednu (Slika 1) i 40. tjednu.

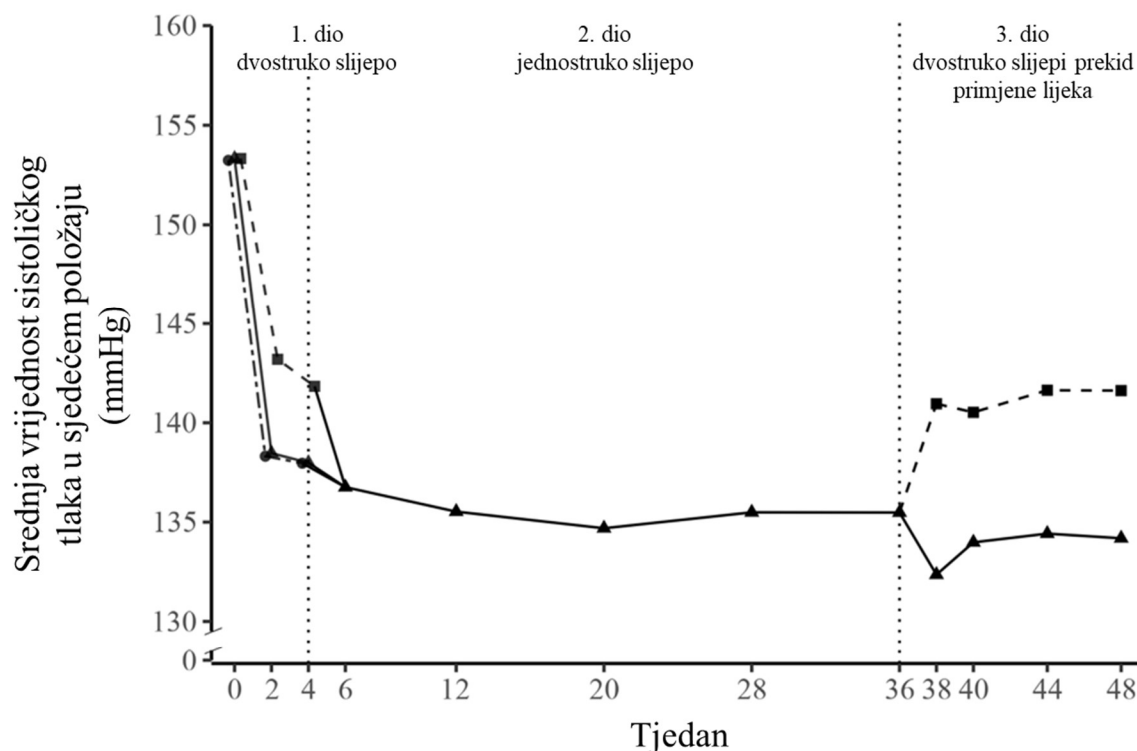
Slika 1: Placebom korigirane promjene sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost mjerene ambulantnim praćenjem krvnog tlaka u 4. tjednu



ABPM = ambulantno praćenje krvnog tlaka; BP = krvni tlak; CL = granice pouzdanosti; DBP = dijastolički krvni tlak; LS Mean Diff. = srednja vrijednost razlike metodom najmanjih kvadrata u odnosu na placebo; SBP = sistolički krvni tlak.

Značajan udio (tj. najmanje 90 %) učinka snižavanja krvnog tlaka primijećen je unutar prva dva tjedna liječenja aprocitentanom.

Slika 2: Srednja vrijednost sistoličkog tlaka u sjedećem položaju mjenjenog uAOBP-om tijekom 48 tjedana



	Broj bolesnika											
apocitentan 12,5 mg	243	215	223									
apocitentan 25 mg	243	223	231	663	679	663	637	474	225	261	293	273
placebo	244	220	224						252	267	284	284

---●--- apocitentan 12,5 mg —▲— apocitentan 25 mg -■- placebo

Učinak apocitentana bio je dosljedan među podskupinama prema dobi (uključujući bolesnike u dobi ≥ 75 godina), spolu, rasi (uključujući bolesnike crnog ili afroameričkog podrijetla), indeksu tjelesne mase, početnom omjeru albumina i kreatinina u mokraći (engl. *urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR), početnom eGFR-u i povijesti bolesti dijabetesa, i bio je u skladu s učinkom u ukupnoj populaciji.

Učinci na UACR/eGFR

Nakon 4 tjedna primijećeno je smanjenje UACR-a od 30 % (95 %-tne granice pouzdanosti 20–39 %) i 34 % (95 %-tne granice pouzdanosti 25–42 %) s apocitentanom od 12,5 odnosno 25 mg, u usporedbi s ispitanicima randomiziranim za primanje placeba. Taj učinak je nestao nakon prekida liječenja. Što se tiče eGFR-a, srednja vrijednost smanjenja od $-1,2$ ml/min/1,73 m² za apocitentan 12,5 mg i $-2,4$ ml/min/1,73 m² za apocitentan 25 mg zabilježena je tijekom prva 4 tjedna liječenja (nasuprot $-0,6$ ml/min/1,73 m² za placebo), nakon čega slijedi stabilizacija eGFR-a, uključujući bolesnike s niskim (<60 ml/min) početnim vrijednostima, do kraja ispitivanja. Učinak apocitentana na zaštitu završnih organa nije ispitan.

Učinci na mortalitet i kardiovaskularni morbiditet

Učinci apocitentana na mortalitet i kardiovaskularni morbiditet nisu proučavani.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja aprocitentana u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) aprocitentana postignuta je između 4 i 5 h nakon primjene 25 mg. Koncentracije u plazmi porasle su proporcionalno dozi nakon primjene 5 mg, 25 mg i 100 mg jednom dnevno. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene nije poznata.

Uz primjenu jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 8. dana, a akumulacija u usporedbi s 1. danom bila je približno 3 puta veća.

Učinak hrane

Kada su zdravi ispitanici uzimali formulaciju kapsule (korištenu u ranim kliničkim ispitivanjima) uz obrok s visokim udjelom masti i kalorija, medijan vremena do C_{max} (t_{max}) aprocitentana postignut je otprilike jedan sat ranije, s C_{max} približno 1,7 puta većim nego u stanju natašte. Ukupna izloženost izražena kao $AUC_{0-\infty}$ bila je približno 1,2 puta veća od one opažene u stanju natašte. Učinak hrane nije posebno ispitivan za filmom obloženu tabletu. U pivotalnom ispitivanju faze 3, filmom obložene tablete aprocitentana primjenjivane su neovisno o unosu hrane. Ne očekuje se da će obroci utjecati na apsorpciju aprocitentana.

Distribucija

Aprocitentan je imao prividni volumen distribucije od približno 20 l i bio je visoko vezan za proteine plazme (>99 %). Omjer krvi i plazme iznosio je 0,63.

Biotransformacija

Aprocitentan je gotovo isključivo bio otkriven nepromijenjen u plazmi.

Glavni metabolički putevi aprocitentana bili su N-glukozidacija sulfamidne skupine koju kataliziraju glukuronil transferaze UGT1A1 i UGT2B7, te hidroliza sulfamidne skupine u odgovarajući aminopirimidin. Hidroliza je uglavnom bila neenzimska.

Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obilježene doze aprocitentana, približno 52 % radioaktivnog materijala povezanog s lijekom eliminirano je putem urina, a 25 % putem fecesa. Ukupno 0,2 % odnosno 6,8 % primijenjene doze pronađeno je u urinu i fecesu kao nepromijenjeni aprocitentan.

Prividni tjelesni klirens nakon peroralne primjene je 0,30 l/h. Terminalni poluvijek aprocitentana u plazmi je približno 46 h.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Nije bilo klinički relevantnih učinaka dobi (18–84 godine), spola, tjelesne težine ili rase na farmakokinetiku aprocitentana.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupna izloženost aprocitentanu (AUC) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15–29 ml/min) u usporedbi sa zdravim ispitanicima bila je povećana u prosjeku za 40 %. To se povećanje

ne smatra klinički relevantnim (vidjeti dio 4.2). Na vezanje aprocitentana za proteine plazme nije utjecala funkcija bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ukupna izloženost aprocitentanu (AUC) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) u usporedbi sa zdravim ispitanicima bila je povećana u prosjeku za 23 %. To se povećanje ne smatra klinički relevantnim (vidjeti dio 4.2). Na vezanje aprocitentana za proteine plazme nije utjecala funkcija jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i fototoksičnosti.

Histološki nalazi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (degenerativne promjene jetre, nalazi nosne šupljine i promjene testisa) primijećeni su samo pri izloženostima koje su bile dovoljno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na nisku relevantnost u kliničkoj uporabi.

Toksičnost za reprodukciju i razvoj

Degeneracija tubula testisa primijećena je nakon ponovljenog doziranja u štakora i pasa sa sigurnosnim granicama od 8 (20,6) odnosno 4,9 (16,6) puta ukupne (slobodne) izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Međutim, nisu zabilježeni nikakvi učinci na plodnost ili spermatogenezu u mužjaka štakora.

U ženki štakora primijećen je minimalno povećan gubitak prije implantacije (manji broj žutih tijela (corpora lutea), mjesta implantacije i živih embrija) pri 11 (29) puta većoj ukupnoj (slobodnoj) izloženosti od one pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Nisu primijećeni nikakvi učinci na ponašanje pri parenju i reprodukciju.

Aprocitentan nije izazvao teratogenost u ispitivanjima sa gravidnim štakorima i kunićima sa sigurnosnim granicama od 2 (6) i 14 (3) puta ukupne (slobodne) izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Međutim, ERA su kao klasa pokazali teratogenost kod štakora i kunića, gdje opažene malformacije ukazuju na ozbiljne učinke na razvojne procese rano u trudnoći (migracija stanica neuralnog grebena). Budući da je teratogeni potencijal aprocitentana ispitivan samo pri izloženosti malo većoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude, nije poznato koja izloženost može izazvati štetne učinke na razvoj embrija i fetusa.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja, ženke štakora liječene od kasne trudnoće do laktacije pokazale su smanjeno preživljavanje mladunaca i oštećenje reproduktivne sposobnosti potomaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Karmelozanatrij, umrežena
Hidroksiipropilceluloza
Laktoza hidrat
Magnezijev stearat
Celuloza, mikrokristalična

Filmski oblog

Poli(vinilni alkohol)

Hidroksipropilceluloza
Trietilcitrat
Talk
Silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
Titanijev dioksid
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)
Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju (HDPE boca ili blisteri) radi zaštite od vlage (nisu potrebni posebni temperaturni uvjeti čuvanja).

HDPE boce čuvati čvrsto zatvorene radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

Bijela, neprozirna, HDPE boca sa zatvaračem sigurnim za djecu i indukcijskom folijom, koja sadrži sredstvo za sušenje silikagel i 30 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnom dozom u aluminijskom hladno-oblikovanom filmu sa sredstvom za sušenje i aluminijskom folijom koji sadrže 10 × 1 filmom obloženu tabletu.

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

Bijela, neprozirna, HDPE boca sa zatvaračem sigurnim za djecu i indukcijskom folijom, koja sadrži sredstvo za sušenje silikagel i 30 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnom dozom u aluminijskom hladno-oblikovanom filmu sa sredstvom za sušenje i aluminijskom folijom koji sadrže 10 × 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se JERAYGO stavlja na tržište, svi bolesnici za koje se očekuje da će koristiti JERAYGO imaju pristup sljedećem obrazovnom materijalu ili ga dobiju:

- Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika, koja je namijenjena bolesnicima kojima je propisan JERAYGO, treba sadržavati sljedeće ključne elemente/upute:

Teratogenost:

- JERAYGO može štetiti razvoju nerođenog djeteta.
- Trudnice ne smiju uzimati JERAYGO.
- Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdan oblik kontracepcije.
- Preporuka za test trudnoće prije početka liječenja lijekom JERAYGO, jednom mjesečno tijekom liječenja i mjesec dana nakon prekida liječenja.
- Potrebno je odmah prijaviti liječniku svaku trudnoću koja bi mogla nastupiti.

Ozljeda jetre:

- Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre jer, kao i drugi lijekovi iz iste skupine, JERAYGO može uzrokovati oštećenje jetre.
 - Opis znakova koji se mogu javiti u slučaju problema s jetrom.
 - Potreba da se bilo koji od znakova koji bi mogli biti posljedica problema s jetrom prijavi liječniku.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Intervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): da bi se dodatno okarakterizirala dugoročna kardiovaskularna sigurnost aprocitentana u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate randomiziranog, aktivno kontroliranog ispitivanja u odraslih bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, prema dogovorenom planu ispitivanja.	Završno izvješće: 31. ožujka 2031.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BOCA)

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

aprocitantan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg aprocitantana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1818/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

JERAYGO 12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

aprocitantan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg aprocitantana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1818/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BOCA)

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

aprocitentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg aprocitentana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1818/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

JERAYGO 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

aprocitentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg aprocitentana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1818/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BLISTER)

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

aprocitantan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg aprocitantana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

10 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnim blisterima radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1818/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

JERAYGO 12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNOM DOZOM

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 12,5 mg tablete

aprocitentan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Idorsia

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (BLISTER)

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

aprocitentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg aprocitentana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

10 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnim blisterima radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1818/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

JERAYGO 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNOM DOZOM

1. NAZIV LIJEKA

JERAYGO 25 mg tablete

aprocitentan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Idorsia

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Kartica za bolesnika

KARTICA ZA BOLESNIKA

JERAYGO (aproclentan)

Za liječenje rezistentnog povišenog krvnog tlaka (hipertenzije)

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni kada se liječite lijekom JERAYGO.

Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji je uključen u vašu medicinsku skrb.

HR

Važno je da ako tijekom liječenja lijekom JERAYGO primijetite znakove problema s jetrom ili zatrudnite, to odmah prijavite liječniku koji Vam je propisao lijek.

Ime liječnika koji propisuje lijek:

Broj telefona liječnika koji propisuje lijek:

Trudnoća

JERAYGO može štetiti razvoju nerođenog djeteta. Stoga ne smijete uzimati JERAYGO ako ste trudni, a također ne smijete zatrudnjeti dok uzimate JERAYGO.

Preporučuje se da obavite test na trudnoću prije početka liječenja lijekom JERAYGO, jednom mjesečno tijekom liječenja i mjesec dana nakon prestanka liječenja, čak i ako mislite da niste trudni.

Kontracepcija

Trebate koristiti pouzdan oblik kontracepcije dok uzimate JERAYGO i još mjesec dana nakon prestanka liječenja.

O metodi kontracepcije i svim pitanjima koja imate svakako razgovarajte sa svojim liječnikom.

Problemi s jetrom

JERAYGO može uzrokovati probleme s jetrom. Vaš liječnik će Vas podvrgnuti krvnim pretragama prije nego što počnete uzimati JERAYGO i tijekom liječenja da provjeri Vašu jetru. Znakovi da Vaša jetra možda ne radi ispravno uključuju sljedeće:

- mučnina ili povraćanje
- vrućica
- bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena)

- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- tamno obojena mokraća
- svrbež kože
- neobičan umor ili iscrpljenost (letargija ili premorenost)
- gubitak apetita

Ako primijetite bilo koji od ovih znakova, **odmah obavijestite svog liječnika.**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete aprocitentan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Uz ovu uputu, u kutiji ovog lijeka nalazi se kartica za bolesnika. Ta kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati prije, tijekom i nakon liječenja ovim lijekom.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je JERAYGO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati JERAYGO
3. Kako uzimati JERAYGO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati JERAYGO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je JERAYGO i za što se koristi

JERAYGO sadržava djelatnu tvar zvanu aprocitentan, a koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju „antagonisti endotelinskih receptora”.

Ovaj lijek se koristi za liječenje hipertenzije (visokog krvnog tlaka) u odraslih čiji se krvni tlak ne može odgovarajuće kontrolirati s najmanje tri druga lijeka (tzv. rezistentna hipertenzija).

Ovaj lijek djeluje tako da pomaže u zaustavljanju stezanja krvnih žila; kao rezultat, krvne žile se opuštaju i krvni tlak se snižava.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati JERAYGO

Nemojte uzimati JERAYGO

- ako ste alergični na aprocitentan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni, ako planirate zatrudnjeti ili ako biste mogli zatrudnjeti jer ne koristite pouzdan oblik kontracepcije. Pogledajte dio 2, „Trudnoća i dojenje“.
- ako dojite. Pogledajte dio 2, „Trudnoća i dojenje“.
- Ako imate tešku bolest jetre. Pogledajte dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koje od sljedećih stanja prije početka liječenja ili ako razvijete sljedeće znakove dok uzimate ovaj lijek.

Problemi s jetrom

Kao i drugi lijekovi iste skupine, JERAYGO bi mogao uzrokovati oštećenje jetre. Vaš bi liječnik trebao provesti krvne pretrage da provjeri radi li Vaša jetra ispravno prije početka liječenja, a može također provjeravati tijekom liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete simptome problema s jetrom uključujući:

- mučnina ili povraćanje;
- vrućica;
- bol u gornjem desnom dijelu abdomena (trbuha);
- žutica (žutilo kože ili bjeloočnica);
- tamno obojena mokraća;
- svrbež kože;
- neobičan umor ili iscrpljenost;
- gubitak apetita.

Edem (oticanje/zadržavanje tekućine)

Ako imate znakove edema tijekom primjene ovog lijeka, poput neobičnog povećanja tjelesne težine ili oticanja gležnjeva, stopala ili nogu, naročito u prvim tjednima liječenja, odmah obavijestite svog liječnika. On će Vam pomoći riješiti tu nuspojavu.

Srčana bolest

JERAYGO se ne preporučuje u bolesnika s nestabilnom ili teškom srčanom bolešću. Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji od sljedećih simptoma:

- nedostatak zraka;
- buđenje s nedostatkom zraka noću;
- lako se umorite nakon lagane tjelesne aktivnosti kao što je hodanje;
- brzo povećanje tjelesne težine;
- otečeni gležnjevi ili stopala;
- bol i nelagoda u prsnoj koži.

Anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)

Uz ovaj lijek i druge antagoniste endotelinskih receptora došlo je do smanjenja hemoglobina (proteina u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik po tijelu) i hematokrita (količine krvi koja se sastoji od crvenih krvnih stanica), što može dovesti do anemije. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja razvijete simptome anemije uključujući sljedeće:

- omaglica;
- umor/malaksalost/slabost;
- ubrzani otkucaji srca, osjećaj lupanja srca;
- bljedilo.

Problemi s bubrezima

Bolesnici s umjerenim smanjenjem funkcije bubrega mogu imati povećan rizik od razvoja edema i anemije tijekom liječenja. Liječenje lijekom JERAYGO ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici u dobi od 75 godina ili stariji

Ako imate 75 godina ili više, možda ćete imati veći rizik od razvoja edema, anemije i kardiovaskularnih stanja tijekom liječenja. Zbog toga Vaš liječnik treba pratiti razinu hemoglobina i sve simptome edema ili bolesti srca.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer JERAYGO nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i JERAYGO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naročito je važno da svom liječniku kažete ako također uzimate metotreksat (lijek za

liječenje raka, reumatoidnog artritisa ili psorijaze) ili tizanidin (lijek za liječenje grčeva mišića). JERAYGO može utjecati na djelovanje tih lijekova..

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, nemojte uzeti ovaj lijek.

Može doći do štetnih učinaka na bebe izložene lijeku JERAYGO u maternici.

- **Nemojte** uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili ako planirate zatrudnjeti.
- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni dok uzimate ovaj lijek ili kratko nakon prestanka (do mjesec dana), **odmah posjetite svog liječnika.**
- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, koristite pouzdani oblik kontracepcije dok uzimate ovaj lijek i mjesec dana nakon prestanka liječenja. Ovaj bi lijek mogao smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije, stoga se preporučuje dodavanje fizičke (barijerne) metode kontracepcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o ovome.
- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, liječnik će Vam preporučiti da napravite test na trudnoću prije nego počnete uzimati ovaj lijek, svaki mjesec dok uzimate ovaj lijek i jednom mjesečno nakon što prestanete uzimati lijek.

Ovi podaci su sažeti u Vašoj kartici za bolesnika koja je priložena uz pakiranje ovog lijeka.

Ako zatrudnite, prestanite uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 2, „Nemojte uzimati JERAYGO“).

Nije poznato prelazi li JERAYGO u majčino mlijeko. Nemojte dojiti dok uzimate ovaj lijek (pogledajte dio 2, „Nemojte uzimati JERAYGO“). Razgovarajte sa svojim liječnikom o ovome.

Upravljanje vozilima i strojevima

JERAYGO može uzrokovati nuspojave poput glavobolje ili niskog krvnog tlaka (hipotenzije) (navedene u dijelu 4), koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

JERAYGO sadrži laktozu i natrij

Ovaj lijek sadrži šećer koji se zove laktoza. Ako ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati JERAYGO

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaš liječnik će odrediti dozu lijeka JERAYGO koju trebate uzimati. Preporučena doza je jedna tableta od 12,5 mg jednom dnevno. Zatim se doza može povećati na jednu tabletu od 25 mg jednom dnevno, ako nemate relevantne nuspojave i ako Vaš liječnik procijeni da bi Vaš krvni tlak trebalo dodatno sniziti.

Tablete su namijenjene za gutanje cijele. Ovaj lijek možete uzimati uz obrok ili bez obroka.

Ako uzmete više lijeka JERAYGO nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti JERAYGO

Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek, sljedeći dan uzmite svoju uobičajenu dozu i nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Dvije doze ne smiju se uzimati isti dan.

Ako prestanete uzimati JERAYGO

Morate nastaviti uzimati ovaj lijek da biste regulirali svoj visoki krvni tlak (hipertenziju). Nemojte prestati uzimati JERAYGO osim ako se o tome niste dogovorili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ovaj lijek može izazvati sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Edem (oticanje, na primjer, gležnjeva i stopala) / zadržavanje tekućine (pogledajte dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“)

Često (mogu se javiti u manje od 1 od 10 osoba):

- Anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica ili smanjeni hemoglobin) (pogledajte dio 2, „Upozorenja i mjere opreza“)
- Preosjetljivost (alergijske reakcije)
- Zaduha (nedostatak zraka)
- Glavobolja
- Infekcije gornjih dišnih putova (nos i grlo)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 od 100 osoba):

- Hipotenzija (sniženi krvni tlak)
- Povišeni jetreni testovi
- Navale crvenila (crvenilo kože)
- Smanjenje brzine filtracije bubrega na početku liječenja
- Povećanje tjelesne težine na početku liječenja

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati JERAYGO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i pakiranju (boci ili blisteru) iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju (bočici ili blisterima) radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikad nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako bacati lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što JERAYGO sadrži

Djelatna tvar je aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 12,5 mg aprocitentana.

JERAYGO 25 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg aprocitentana.

Drugi sastojci su:

Jezgre tableta: umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2 „JERAYGO sadrži laktozu i natrij”), hidroksipropilceluloza, laktoza hidrat (pogledajte dio 2 „JERAYGO sadrži laktozu i natrij”), magnezijev stearat i mikrokristalična celuloza.

Film ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203), hidroksipropilceluloza (E463), trietilcitrat, talk (E553b), koloidni hidratizirani silicijev dioksid (E551), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

Kako JERAYGO izgleda i sadržaj pakiranja

JERAYGO 12,5 mg dolazi kao žuta do narančasta, okrugla bikonveksna (promjera 6 mm) filmom obložena tableta (tableta), s utisnutom oznakom „AN” s jedne strane i bez oznake s druge strane.

JERAYGO 25 mg dolazi kao ružičasta, okrugla bikonveksna (promjera 6 mm) filmom obložena tableta (tableta), s utisnutom oznakom „AN” s jedne strane i „25” s druge strane.

JERAYGO (12,5 mg and 25 mg) je dostupan u bočicama s 30 filmom obloženih tableta i u blister pakiranjima od 10 × 1 filmom obložene tablete u perforiranim blisterima s jediničnom dozom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.