

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg aprocitentāna (*aprocitantan*).

*Palīgvielas ar zināmu iedarbību*

Katra 12,5 mg apvalkotā tablete satur 54 mg laktozes monohidrāta.

JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg aprocitentāna (*aprocitantan*).

*Palīgvielas ar zināmu iedarbību*

Katra 25 mg apvalkotā tablete satur 45,7 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas līdz oranžas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (diametrs 6 mm), ar iespiestu uzrakstu “AN” vienā pusē un bez uzraksta otrā pusē.

JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes (diametrs 6 mm), ar iespiestu uzrakstu “AN” vienā pusē un “25” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

JERAYGO ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem rezistentas hipertensijas ārstēšanai kombinācijā ar vismaz trīs hipotensīviem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Ieteicamā deva ir 12,5 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Devu var palielināt līdz 25 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuri panes 12,5 mg devu un kuriem nepieciešama stingrāka asinsspiediena kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Izlaista deva*

Ja pacients izlaiž devu, pacients ir jāinformē atsākt lietošanu nākamajā dienā un nelietot divas devas vienā dienā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, klīniskā pieredze ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (tostarp smagiem nieru darbības traucējumiem ar aprēķināto glomerulu filtrācijas ātrumu (aGFĀ) 15–29 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aprocitentāns nav pētīts pacientiem ar aGFĀ < 15 ml/min vai pacientiem, kuriem veic dialīzi. JERAYGO šiem pacientiem nav ieteikts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (A vai B klase pēc Čailda-Pju (*Child-Pugh*) klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aprocitentāns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas). Šiem pacientiem nedrīkst uzsākt JERAYGO lietošanu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Aprocitentāna drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

JERAYGO var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Apvalkotajām tabletēm nav dalījuma līnijas, un tās ir paredzēts norīt veselas.

## 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto drošu kontracepciju (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas; ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Sievietes reproduktīvā vecumā, grūtnieces un sievietes, kuras baro bērnu ar krūti

JERAYGO ir kontrindicēts grūtniecēm, sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto drošu kontracepciju (skatīt 4.3 un 4.6. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, reizi mēnesī ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ieteikts veikt grūtniecības testu, lai atklātu grūtniecību (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### Hepatotoksicitāte

Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās un hepatotoksicitāte ir zināmas citu endotelīna receptoru antagonistu (ERA) blakusparādības. Klīniskajos pētījumos ar aprocitentānu reti ziņots par transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

JERAYGO lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu), un JERAYGO nav ieteicams pacientiem ar paaugstinātu aminotransferāžu līmeni ( $> 3 \times$  normas augšējā robeža (NAR)). Pirms JERAYGO lietošanas uzsākšanas ir jāveic aknu enzīmu pārbaudes.

Ārstēšanas laikā ir ieteikts veikt aknu enzīmu uzraudzību. Ja rodas noturīga, neizskaidrota, klīniski nozīmīga aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās vai tā notiek vienlaicīgi ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos  $> 2 \times$  NAR, vai parādās hepatotoksicitātes simptomi, JERAYGO lietošana ir jāpārtrauc.

##### Šķidruma aizture

Perifēriskā tūska un šķidruma aizture ir zināmas ERA blakusparādības, un tās tika novērotas aprocitentāna klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas uzsākšanas ir jāuzrauga, vai pacientam neparādās šķidruma aiztures pazīmes, piemēram, tūska vai ķermeņa masas pieaugums. Ja rodas klīniski nozīmīga šķidruma aizture, pirms JERAYGO devas samazināšanas vai pārtraukšanas pacients ir jānovērtē, lai noteiktu cēloni un vajadzību pēc papildu atbalstošās ārstēšanas, tostarp papildu diurētiskajiem līdzekļiem vai pašreiz parakstītā diurētiskā līdzekļa devas palielināšanas (ja piemērots).

Ja pacients pirms JERAYGO terapijas uzsākšanas tiek ārstēts ar cilpas diurētiskajiem līdzekļiem, uzsākšanas brīdī cilpas diurētiskais līdzeklis nedrīkst tikt nomainīts uz mazāk efektīvu diurētisko līdzekli.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ( $aGF\bar{A} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vai iepriekš esošu sirds mazspēju, kā arī gados vecākiem pacientiem (vecumā  $> 65$  gadi), pacientiem ar diabētu vai smagu aptaukošanos (ķermeņa masas indekss (KMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), JERAYGO lietošana var palielināt šķidruma aiztures risku. Šiem pacientiem, nomainot devu uz 25 mg, ir jāņem vērā palielināts šķidruma aiztures risks, kas var pasliktināt sirds mazspēju un kardiovaskulārus notikumus.

##### Kardiovaskulāri notikumi

Aprocitentāns nav pētīts pacientiem ar nestabilu vai smagu sirds slimību, piemēram, nekontrolētu simptomātisku aritmiju (tostarp priekškambaru mirdzēšanu), sirds mazspēju, kas atbilst III-IV stadijai pēc Ņujorkas sirds asociācijas klasifikācijas vai II stadijai ar vārstuļu slimību, ar NT-proBNP koncentrāciju plazmā  $\geq 500$  pg/ml vai nesenu (pēdējo 6 mēnešu laikā) nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu, transitorisku išēmisku lēkmi vai insultu. Šiem pacientiem JERAYGO lietošana nav ieteicama.

Vispārīga kardiovaskulāru notikumu riska dēļ pacientiem ar rezistentu hipertensiju un tādēļ, ka aprocitentāns var izraisīt šķidruma aizturi, pacienti, kuriem ir augsts sirds mazspējas vai citu

kardiovaskulāru notikumu rašanās risks, ir jāuzrauga, vai nerodas šķidruma aiztures pazīmes un simptomi.

JERAYGO lietošanas turpināšanas vai pārtraukšanas ieguvums un risks pacientiem, kuriem lietošanas laikā rodas kardiovaskulāri notikumi, ir jāizvērtē individuāli.

#### Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās

Pēc ERA lietošanas ir bijuši hemoglobīna koncentrācijas un hematokrīta samazināšanās gadījumi, un tie tika novēroti aprocitentāna klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis samazinājums tiek saistīts ar plazmas tilpuma palielināšanos (hemodilūcija). Aprocitentāna klīniskajos pētījumos šie rādītāji stabilizējās pēc 4 ārstēšanas nedēļām, saglabājās stabili hroniskas ārstēšanas laikā un atjaunojās 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

JERAYGO lietošanas uzsākšana nav ieteikta pacientiem ar smagu anēmiju (< 8 g/dl). Ja klīniski indicēts, hemoglobīna koncentrācija ir jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā. Ja tiek novērotas klīniski nozīmīgas pazīmes un simptomi, kas saistīti ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos, jāapsver JERAYGO lietošanas pārtraukšana.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar aGFĀ zem 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, JERAYGO lietošanas laikā var būt lielāks anēmijas un tūskas/šķidruma aiztures risks. Tāpēc ir ieteikts uzraudzīt hemoglobīna līmeni un šķidruma aiztures vai sirds mazspējas pazīmes.

Klīniskas pieredzes par aprocitentāna lietošanu pacientiem ar rezistentu hipertensiju un aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vai pacientiem, kuri saņem dialīzi, nav, tāpēc JERAYGO šiem pacientiem nav ieteicams.

#### Pacienti vecumā ≥ 75 gadi

Pacientiem vecumā ≥ 75 gadi var būt lielāks anēmijas, tūskas/šķidruma aiztures, sirds mazspējas un cerebrovaskulāru notikumu risks. Ir ieteikts uzraudzīt hemoglobīna līmeni un šķidruma aiztures vai sirds mazspējas pazīmes.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

##### *Laktozes monohidrāts*

JERAYGO satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

##### *Nātrijs*

JERAYGO satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Citu zāļu ietekme uz aprocitentāna farmakokinētiku

Pamatojoties uz farmakokinētikas (FK) profilu, nav sagaidāms, ka aprocitentāna iedarbību ietekmēs citas zāles, kas ir transportvielu un/vai CYP enzīmu inhibitori un induktori.

##### Aprocitentāna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

##### *CYP enzīmi un BCRP substrāti*

Klīniskajā pētījumā ar veselām pētāmajām personām, lietojot 50 mg aprocitentāna vienu reizi dienā kopā ar sensitīvu CYP3A4 substrātu midazolāmu, midazolāma FK netika izmainīta, kas ļāva secināt,

ka nepastāv mijiedarbība ar CYP enzīmiem, izņemot iespējamu CYP2B6 un CYP1A2 enzīmu inducēšanu, kā aprakstīts turpmāk.

*In vitro* pētījumi ir nepārliciecināmi attiecībā uz aprocitentāna spēju inducēt CYP2B6 un CYP1A2. *In vivo* inducēšanu nevar izslēgt. Ieteicams ievērot piesardzību, ja aprocitentānu lieto vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, tizanidīnu).

Klīniskajā pētījumā ar veselām pētāmajām personām, kuras saņēma 25 mg aprocitentāna un BCRP substrātu rosuvastatīnu, aprocitentāna deva vienu reizi dienā palielināja rosuvastatīna  $C_{max}$  par 40%. Tomēr kopējā rosuvastatīna iedarbība, kas izteikta kā  $AUC_{0-\infty}$ , nemainījās. Tāpēc BCRP substrātus var lietot kopā ar aprocitentānu.

Aprocitentāns neietekmē tādu zāļu FK, kurām FK ir atkarīga no aktīva transporta, izņemot OAT3 substrātiem, kas aprakstīts tālāk.

#### *OAT3 substrāti*

*In vitro* aprocitentāns ir OAT3 inhibitors. Tāpēc aprocitentāns var palielināt to zāļu koncentrāciju plazmā, kuru izvadīšana ir atkarīga no OAT3. Tā kā nav veikts atsevišķs mijiedarbības pētījums, nevar izslēgt klīniski nozīmīgu iedarbību uz vienlaicīgi lietotu OAT3 substrātu FK. Tāpēc, vienlaicīgi lietojot OAT3 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, metotreksātu), ir jāievēro piesardzība.

#### *Hormonālās kontracepcijas līdzekļi*

Iespējamā mijiedarbība starp aprocitentānu un hormonālās kontracepcijas līdzekļiem nav pētīta. Tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus, ir papildus jāizmanto arī barjeras metode.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Lietošana sievietēm reproduktīvajā vecumā/kontracepcija sievietēm

JERAYGO lietošana ir kontrindicēta sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas beigām ir jāiesaka lietot uzticamu kontracepcijas veidu, jo sievietēm šajā laikā nedrīkst iestāties grūtniecība. Tā kā iespējamā mijiedarbība starp aprocitentānu un hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem nav pētīta, sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, ir papildus jāizmanto barjeras metode.

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas, reizi mēnesī ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ieteikts veikt grūtniecības testu, lai varētu agrīni noteikt grūtniecību. Ja tiek konstatēta grūtniecība, JERAYGO lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Iepakojumā ir iekļauta pacientam adresēta karte. Tā satur informāciju par risku nedzimušajam bērnam, vajadzību lietot kontracepcijas līdzekļus un ieteikumu veikt grūtniecības testu.

### Grūtniecība

Dati par aprocitentāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Tā kā citu ERA pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši reproduktīvo toksicitāti, JERAYGO lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai aprocitentāns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Žurkām laktācijas laikā aprocitentāns izdalījās pienā.

Nevar izslēgt risku zīdainim, kuru baro ar krūti. JERAYGO ir kontrindicēts laikā, kad bērns tiek barots ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Fertilitāte

Žurku tēviņiem pēc ārstēšanas ar aprocitentānu, līdzīgi kā ar citiem ERA, novēroja palielinātu sēklinieku tubulārās dilatācijas sastopamību un kā ilgtermiņa sekas tubulāro deģenerāciju/atrofiju. Tomēr šādu iedarbību aprocitentānam novēroja vienīgi ar devām, kas bija daudz lielākas par ieteicamo devu cilvēkam, un nenovēroja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lietoja citus ERA, novēroja samazinātu spermas daudzumu. Nav zināms, vai aprocitentāns var nelabvēlīgi ietekmēt spermatogēzi vīriešiem.

Žurku mātītēm aprocitentāns nedaudz palielināja pirmsimplantācijas zudumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Aprocitentāns nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr reizēm var rasties nevēlamās blakusparādības (piemēram, galvassāpes vai hipotensija), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, lietojot aprocitentānu, bija tūska/šķidrums aizture (9,1% [12,5 mg] un 18,4% [25 mg]) un samazināts hemoglobīna līmenis (3,7% [12,5 mg] un 1,2% [25 mg]) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Aprocitentāna drošumu izvērtēja vienā placebo kontrolētā, 3. fāzes klīniskajā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā 724 pacienti saņēma aprocitentānu, 633 pacienti saņēma ārstēšanu vismaz 26 nedēļas, 192 pacienti vismaz 47 nedēļas un 99 pacienti vismaz 48 nedēļas.

Nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas izteiktas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	<b>Biežums</b>
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija <sup>a</sup>	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Pazemināts hemoglobīna līmenis <sup>b</sup>	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība <sup>c</sup>	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Retāk
	Pietvīkums	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Dispnoja <sup>d</sup>	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska/šķidrums aizture <sup>e</sup>	Ļoti bieži

Izmeklējumi	Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums ārstēšanas uzsākšanas laikā	Retāk
	Palielināta ķermeņa masa ārstēšanas uzsākšanas laikā	Retāk

<sup>a</sup> Augšējo elpceļu infekcija ietver faringītu, nazofaringītu.

<sup>b</sup> Pazemināts hemoglobīna līmenis ietver anēmiju.

<sup>c</sup> Paaugstināta jutība ietver izsitumus, eritēmu, alerģisku tūska, alerģisku dermatītu.

<sup>d</sup> Disпноja ietver slodzes disпноju.

<sup>e</sup> Tūska/šķidruma aizture ietver galvenokārt perifērisku tūska, šķidruma aizturi, sejas tūska.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Tūska/šķidruma aizture*

Tūska/šķidruma aiztures notikumi šķiet saistīti ar devu (9,1% [12,5 mg] un 18,4% [25 mg] 4 nedēļu ilgā dubultmaskētās (*double-blind*, DB) ārstēšanas laikā).

Visa pētījuma laikā 0,8% pacientu tūska/šķidruma aiztures dēļ pārtrauca ārstēšanu ar 25 mg aprocitentāna.

Darbības, kas jāveic, ja rodas tūska/šķidruma aizture, ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

Vidējais ķermeņa masas pieaugums +0,4 kg un +0,6 kg tika novērots pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 12,5 un 25 mg aprocitentāna, salīdzinot ar -0,2 kg pacientiem, kuri 4 nedēļu DB ārstēšanas (1. daļa) laikā saņēma placebo. Šis palielinājums izzuda 32 nedēļu ilgajā vienpusēji maskētajā (*single-blind*, SB) ārstēšanā (2. daļa).

#### *Paaugstināts transamināžu līmenis*

Alanīnaminotransferāzes/aspartātaminotransferāzes (ALT/AST) līmeņa pieaugums  $> 3 \times \text{NAR}$  tika ziņots 0% un 0,4% pacientu, kuri saņēma attiecīgi JERAYGO 12,5 mg un 25 mg, salīdzinot ar 0,9% pacientiem, kuri saņēma placebo, sākotnējās 4 nedēļu ilgās DB ārstēšanas (1. daļa) laikā. Par šiem notikumiem ziņoja 1,5% pacientu 32 nedēļu ilgās SB ārstēšanas (2. daļa) laikā, kurā visas pētāmās personas saņēma 25 mg. 1,3% pacientu ziņoja par šiem notikumiem 12 nedēļu ilgajā dubultmaskētajā izstāšanās perioda (*double-blind withdrawal*, DB-WD) ārstēšanas (3. daļa) laikā, saņemot 25 mg, salīdzinot ar 1,0% pacientu, kuri saņēma placebo. Pētījumā nebija ziņojumu par pacientiem ar ALT un/vai AST  $> 3 \times \text{NAR}$  un kopējo bilirubīnu  $> 2 \times \text{NAR}$ .

#### *Paaugstinātas jutības reakcijas*

Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, izsitumi, eritēma, alerģiska tūska, alerģisks dermatīts) radās ārstēšanas pirmo 2 nedēļu laikā, un tās bija vieglas vai vidēji smagas. 2 pacienti pārtrauca ārstēšanu, un no tiem 1 tika hospitalizēts.

#### *Pazemināts hemoglobīna līmenis*

Vidējais hemoglobīna līmenis sākumstāvoklī bija 13,9; 13,9 un 14,1 g/dl attiecīgi pacientiem, kuri saņēma 12,5 mg, 25 mg aprocitentāna un placebo. 4 nedēļu ilgajā DB ārstēšanas (1. daļa) laikā ziņotais vidējais hemoglobīna līmeņa samazinājums bija 0,80 un 0,85 g/dl pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 12,5 un 25 mg aprocitentāna, salīdzinot ar samazinājumu 0,4 g/dl pacientiem, kuri saņēma placebo. SB ārstēšanas (2. daļa) laikā visi pacienti saņēma 25 mg aprocitentāna, un 32. nedēļas beigās vidējais hemoglobīna līmeņa samazinājums saglabājās nemainīgs 0,87 g/dl, salīdzinot ar sākumstāvokli. Iedarbības atgriezeniskumu novēroja 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Hemoglobīna koncentrācijas samazinājums no sākumstāvokļa līdz mazāk par 10 g/dl tika ziņots 6,4% pacientu 48 nedēļu ilgajā 25 mg aprocitentāna lietošanas periodā. Šiem pacientiem hemoglobīna līmenis sākumstāvoklī bija diapazonā no 10,3 līdz 15,4 g/dl.

Darbības, kas jāveic, ja notiek hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.



### *Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums*

Vidējais aGFĀ sākumstāvokli bija 76,2; 76,7 un 76,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 12,5 mg, 25 mg aprocitentāna un placebo. 4 nedēļu ilgajā DB ārstēšanas (1. daļa) laikā ziņotais vidējais aGFĀ samazinājums bija 1,2 un 2,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 12,5 un 25 mg aprocitentāna, salīdzinot ar samazinājumu 0,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pacientiem, kuri saņēma placebo. SB ārstēšanas (2. daļa) 32. nedēļas beigās vidējais aGFĀ samazinājums bija 2,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tas saglabājās stabils līdz pētījuma beigām.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Aprocitentānu ievadīja veselām pētāmajām personām kā vienreizēju devu līdz 600 mg un kā vairākas devas līdz 100 mg vienu reizi dienā (attiecīgi 24 un 4 reizes pārsniedzot maksimālo atļauto devu).

Tika novērotas nevēlamās blakusparādības: galvassāpes, deguna aizlikums, slikta dūša un augšējo elpceļu infekcija.

Pārdozēšanas gadījumā pēc vajadzības ir jāveic standarta atbalstošie pasākumi. Tā kā ļoti augsta koncentrācija (tas ir, vairāk par 22 aprocitentāna 12,5 mg tabletēm) var radīt QT intervāla pagarināšanos, ir jāapsver EKG uzraudzība. Maz ticams, ka dialīze ir efektīva, jo aprocitentāns lielā mērā ir saistīts ar proteīniem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: hipotensīvie līdzekļi, citi hipotensīvie līdzekļi, ATĶ kods: C02KN01

#### Darbības mehānisms

Endotelīns (ET)-1 caur tā receptoriem (ET<sub>A</sub> un ET<sub>B</sub>) mediē dažāda veida izpausmes, kā vazokonstrikciju, fibrozi, šūnu proliferāciju un iekaisumu, un hipertensijas gadījumā tā ir pastiprināta. Aprocitentāns ir duāls ERA, kas inhibē piesaisti ET-1 līdz ET<sub>A</sub> un ET<sub>B</sub> receptoriem, un tādējādi arī ietekmi, ko mediē šie receptori.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Sirds elektrofizioloģija*

Padziļinātā QT pētījumā veselām pētāmajām personām 25 mg (maksimālā terapeitiskā deva) aprocitentāna, lietojot vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijā nepagarināja QTc intervālu, jo placebo koriģētā QTc vidējās izmaiņas (salīdzinot ar sākumstāvokli) 90% ticamības intervāla augšējā robeža bija mazāka par 10 msek.

Lietojojot devā (100 mg), kas četras reizes pārsniedza maksimālo terapeitisko devu, placebo koriģētā QTc vidējās izmaiņas (salīdzinot ar sākumstāvokli) 90% ticamības intervāla augšējā robeža bija 10,4 msek.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Aprocitentāna efektivitāti izvērtēja vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes daudzcentru pētījumā.

Tika uzskatīts, ka pacientiem ar nekontrolētu asinsspiedienu (*blood pressure*, BP) (sistoliskais asinsspiediens (*systolic blood pressure*, SBP)  $\geq 140$  mmHg), neraugoties uz vismaz trīs hipotensīvo līdzekļu lietošanu un pēc pseidorezistentas hipertensijas (piemēram, baltā halāta sindroms, nepiemērota asinsspiediena mērīšana, sekundāri hipertensijas cēloņi) izslēgšanas, ir rezistenta hipertensija.

Pacientiem pētījuma laikā terapija tika nomainīta uz standartizētu fona hipotensīvo terapiju, kas saturēja angiotensīna receptoru blokatoru (160 mg valsartāna), kalcija kanālu blokatoru (5 vai 10 mg amlodipīna) un diurētisko līdzekli (25 mg hidrohlortiazīda) visā pētījuma laikā. Pacienti, kuri vienlaicīgi lietoja bēta blokatorus, turpināja šo terapiju visā pētījuma laikā papildu standartizētai fona hipotensīvai terapijai un pētījuma ārstēšanai.

Pavisam 730 pacientu sākotnējās 4 nedēļu ilgās DB ārstēšanas (1. daļa) laikā saņēma 12,5 mg aprocitentāna, 25 mg aprocitentāna vai placebo vienu reizi dienā. Pēc tam pacienti saņēma 25 mg aprocitentāna vienu reizi dienā 32 nedēļu ilgajā SB ārstēšanas (2. daļa) laikā. 32. nedēļas beigās pacienti tika atkārtoti randomizēti 25 mg aprocitentāna vai placebo saņemšanai vienu reizi dienā 12 nedēļu ilgās DB-WD ārstēšanas (3. daļa) laikā (2. tabula).

### 2. tabula. 3. fāzes pētījuma dizains

	Ārstēšana	1. daļa (4 nedēļas)	2. daļa (32 nedēļas)	3. daļa (12 nedēļas)
<b>Dizains</b>		DB, placebo kontrolēts, randomizēts (1:1:1)	SB	DB-WD, placebo kontrolēts, randomizēts (1:1)
<b>Ilgums</b>		0. nedēļa – 4. nedēļa	4. nedēļa – 36. nedēļa	36. nedēļa – 48. nedēļa
<b>Ārstēšana kā papildinājums fona terapijai*</b>	Aprocitentāns 25 mg Aprocitentāns 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307  N = 307

\* ARB, KKB un diurētiskais līdzeklis.

ARB = angiotensīna receptora blokators; KKB = kalcija kanālu blokators; DB = dubultmaskēts; DB-WD = dubultmaskētā izstāšanās; N = pacientu skaits; SB = vienpusēji maskēts.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija izmaiņas SBP sēdošā stāvoklī (*sitting SBP*, SiSBP) 4. nedēļā DB ārstēšanās (1. daļa) laikā, salīdzinot ar sākumstāvokli, nosakot zemāko spiedienu ar automatizētu biroja asinsspiediena mērīšanas sistēmu (*unattended automated office blood pressure*, uAOBP).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija izmaiņa SiSBP, veicot zemākā spiediena mērīšanu ar uAOBP no DB-WD sākumstāvokļa (36. nedēļa) līdz 40. nedēļai (3. daļa).

Pacientu vidējais vecums bija 61,7 gadi (diapazons: no 24 līdz 84 gadi; 34,1% bija vecumā  $\geq 65$  un  $< 75$  gadi; 9,9% bija vecumā  $\geq 75$  gadi) un 59,5% bija vīrieši. Pacienti bija baltās rases (82,9%), afroamerikāņi (11,2%) un aziāti (5,2%). Vidējā ķermeņa masa bija 97,6 kg (diapazons: no 46 līdz 196 kg) un vidējais KMI bija 33,7 kg/m<sup>2</sup> (diapazons: no 18 līdz 64 kg/m<sup>2</sup>).

Pacientiem anamnēzē bija 2. tipa cukura diabēts (54,1%), išēmiska sirds slimība (30,8%), centrālās nervu sistēmas vaskulārie traucējumi (23,0%), 3. un 4. stadijas hroniska nieru slimība (22,2%; 19,3% pacientu bija aGFĀ 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> un 2,9% bija aGFĀ 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sastrēguma sirds mazspēja (19,6%), un miega apnojas sindroms (14,1%). 63,0% pacientu lietoja četrus vai vairāk hipotensīvos līdzekļus.

Pacientu grupas, kuras netika pētītas 3. fāzes pētījumā, ir aprakstītas 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktā.

Aprocitentāna devas 12,5 un 25 mg uzrādīja statistiski nozīmīgu samazinājumu, salīdzinot ar placebo, SiSBP rādītājā 4. nedēļā. Ārstēšanas iedarbība bija konsekventa attiecībā uz diastolisko asinsspiedienu sēdošā stāvoklī (*sitting diastolic BP*, SiDBP) (3. tabula).

**3. tabula. Sēdoša stāvokļa zemākā asinsspiediena samazinājums (mmHg), kas izmērīts ar uAOBP dubultmaskētās ārstēšanas 4. nedēļā**

Ārstēšanas grupa	N	Sākmstāvoklis # Vidējā vērtība	MK vidējā vērtība	Atšķirība no placebo	
				MK vidējā vērtība	p vērtība
<b>SiSBP (primārais mērķa kritērijs)</b>					
12,5 mg	243	153,2	MK vidējā vērtība (97,5% TI) -15,3 (-17,4; -13,2)	MK vidējā vērtība (97,5% TI) -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)	-	-
<b>SiDBP</b>					
12,5 mg	243	87,9	MK vidējā vērtība (95% TI) -10,4 (-11,6; -9,3)	MK vidējā vērtība (95% TI) -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)	-	-

# Novērotā sākmstāvokļa vērtība.

\* Statistiski nozīmīgs 2,5% līmenī, kā iepriekš noteikts testēšanas stratēģijā.

TI = ticamības intervāls; DB = dubultmaskētā; DB-WD = dubultmaskētā izstāšanās; MK vidējā vērtība = mazāko kvadrātu vidējā vērtība; SiDBP = diastoliskais asinsspiediens sēdošā stāvoklī; SiSBP = sistoliskais asinsspiediens sēdošā stāvoklī.

Aprocitentāna hipotensīvā iedarbība, kas uzrādīta DB-WD ārstēšanas (3. daļa) laikā. Pacientiem, kurus atkārtoti randomizēja placebo saņemšanai, palielinājās vidējais SiSBP, savukārt pacientiem, kurus atkārtoti randomizēja aprocitentāna 25 mg saņemšanai, vidējā iedarbība uz SiSBP bija stabila, iegūstot statistiski nozīmīgu atšķirību. Ārstēšanas iedarbība bija konsekventa attiecībā uz SiDBP (4. tabula).

**4. tabula. Noturīgs sēdoša stāvokļa zemākā asinsspiediena samazinājums (mmHg), kas izmērīts ar uAOBP DB-WD ārstēšanas 40. nedēļā**

Ārstēšanas grupa	N	DB-WD sākmstāvoklis # Vidējā vērtība	MK vidējā vērtība (95% TI)	Atšķirība no placebo	
				MK vidējā vērtība (95% TI)	p vērtība
<b>SiSBP (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)</b>					
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)	-	-
<b>SiDBP</b>					
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)	-	-

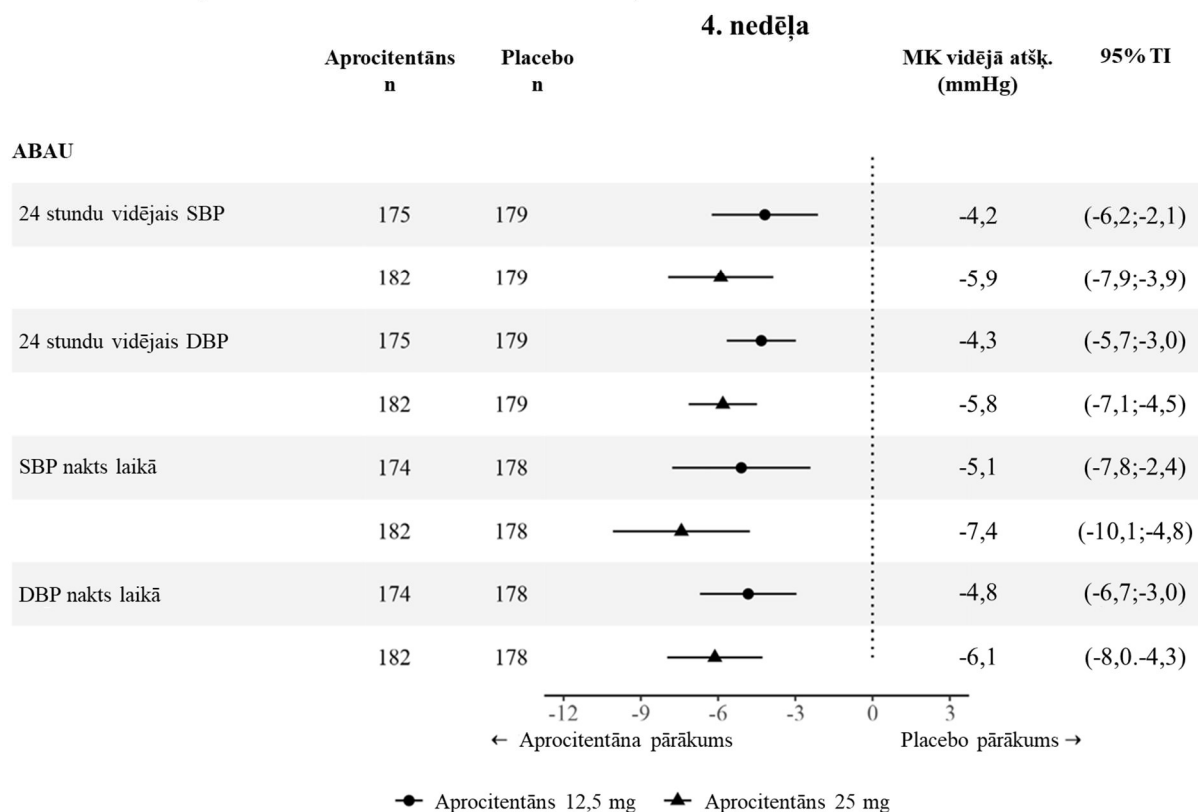
# Novērotā sākmstāvokļa vērtība. DB-WD sākmstāvoklis: 36. nedēļā.

\* Statistiski nozīmīgs 5% līmenī, kā iepriekš noteikts testēšanas stratēģijā.

TI = ticamības intervāls; DB-WD = dubultmaskētā izstāšanās; MK vidējā vērtība = mazāko kvadrātu vidējā vērtība; SiDBP = diastoliskais asinsspiediens sēdošā stāvoklī; SiSBP = sistoliskais asinsspiediens sēdošā stāvoklī.

Iedarbība bija konsekventa attiecībā uz sistolisko (SBP) un diastolisko asinsspiedienu (DBP), nosakot ar ambulatorisko asinsspiediena uzraudzību (ABAU) un to novērtēja kā dienas laika, nakts laika un 24 stundu periodos 4. nedēļā (1. attēls) un 40. nedēļā.

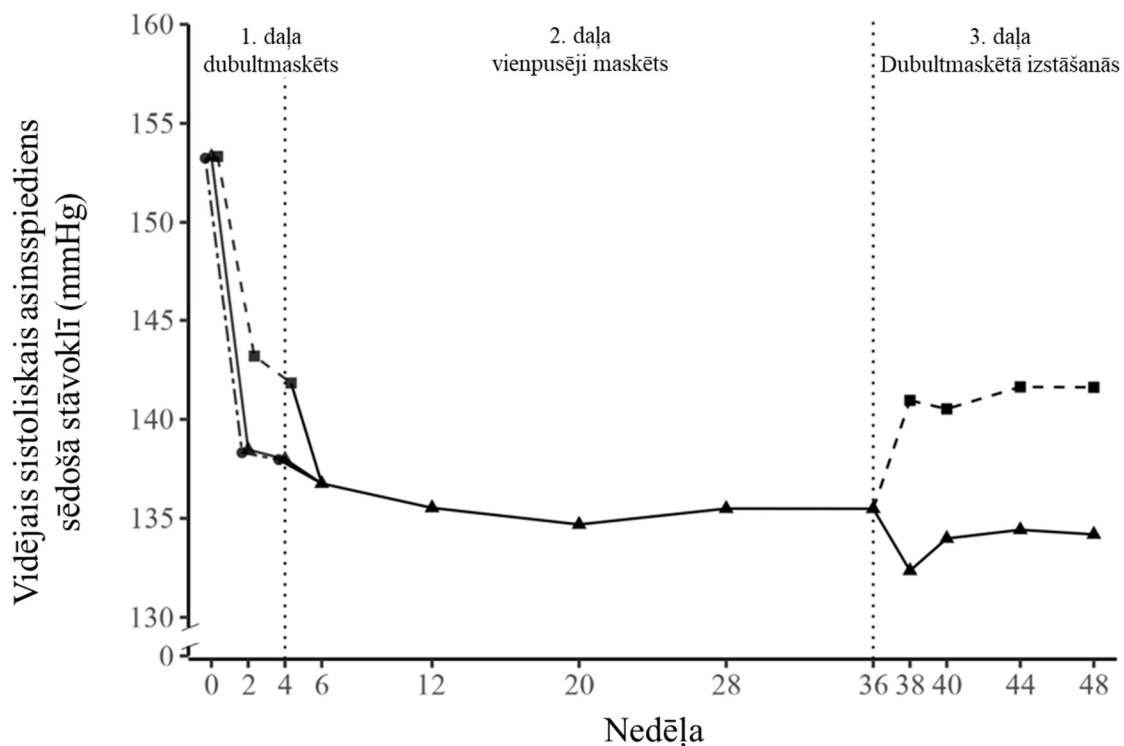
**1. attēls. Placebo koriģētās izmaiņas no sākumstāvokļa sistoliskajā un diastoliskajā asinsspiedienā, nosakot ar ABSU 4. nedēļā**



ABAU = ambulatorā asinsspiediena uzraudzība; BP = asinsspiediens; TI = ticamības intervāls; DBP = diastoliskais asinsspiediens; MK vidējā atšķirība = mazāko kvadrātu vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo; SBP = sistoliskais asinsspiediens.

Nozīmīga asinsspiedienu samazinošā iedarbības daļa (tas ir, vismaz 90%) tika novērota aprocitentāna ārstēšanas pirmo divu nedēļu laikā.

## 2. attēls. Vidējais sistoliskais asinsspiediens sēdošā stāvoklī, mērot ar uAOBP 48 nedēļu laikā.



Pacientu skaits

Aprocitentāns 12,5 mg 243 215 223

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

Placebo 244 220 224 252 267 284 284

—●— Aprocitentāns 12,5 mg

—▲— Aprocitentāns 25 mg

-■- Placebo

Aprocitentāna iedarbība bija līdzīga visās vecuma (tostarp pacientiem vecumā  $\geq 75$  gadi), dzimuma, rases (tostarp pacientiem ar melnādaino vai afroamerikāņu izcelsmi),  $\text{KMI}$ , sākumstāvokļa urīna albumīna-kreatinīna attiecības (UAKA), sākumstāvokļa aGFĀ un diabēta anamnēzes apakšgrupās, un bija līdzīga attiecībā uz iedarbību kopējā populācijā.

### Iedarbība uz UAKA/aGFĀ

4. nedēļā novēroja UAKA samazinājumu par 30% (95% ticamības intervāls 20–39%) un 34% (95% ticamības intervāls 25–42%) attiecīgi 12,5 un 25 mg aprocitentāna grupā, salīdzinot ar pētāmajām personām, kuras bija randomizētas placebo lietošanai. Ietekme izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Pirmo 4 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja vidējo aGFĀ samazinājumu par  $-1,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  12,5 mg aprocitentāna grupā un  $-2,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  25 mg aprocitentāna grupā (salīdzinot ar  $-0,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  placebo grupā), kam sekoja aGFĀ stabilizēšanās līdz pētījuma beigām, tostarp pacientiem ar zemām ( $< 60 \text{ mL/min}$ ) sākumstāvokļa vērtībām. Aprocitentāna ietekme uz mērķa orgānu aizsardzību nav pētīta.

### Ietekme uz mirstību un kardiovaskulāro saslimstību

Aprocitentāna ietekme uz mirstību un kardiovaskulāro saslimstību nav pētīta.

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus aprocitentānam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz hipertensijas ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Aprocitentāna maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tika sasniegta pēc 4 līdz 5 stundām pēc 25 mg lietošanas. Koncentrācija plazmā palielinājās proporcionāli devai, lietojot 5 mg, 25 mg un 100 mg vienu reizi dienā. Absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas nav zināma.

Lietojot zāles vienu reizi dienā, līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta 8. dienā un uzkrāšanās, salīdzinot ar 1. dienu, bija aptuveni trīskārtīga.

### *Uztura ietekme*

Veselām pētāmajām personām lietojot kapsulas zāļu formu (kas tika lietota agrīnos klīniskajos pētījumos) ar lielu tauku un kaloriju satura uzturu, aprocitentāna laika mediāna līdz  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) tika sasniegta aptuveni vienu stundu ātrāk, un  $C_{max}$  bija aptuveni 1,7 reizes lielāks nekā tukšā dūšā. Kopējā iedarbība, kas bija izteikta kā  $AUC_{0-\infty}$ , bija aptuveni 1,2 reizes lielāka nekā tā, ko novēroja tukšā dūšā. Uztura ietekme nav īpaši pētīta apvalkotajai tabletei. Pivotalajā 3. fāzes pētījumā aprocitentāna apvalkotās tabletes tika lietotas neatkarīgi no uztura. Nav sagaidāms, ka uzturs ietekmēs aprocitentāna uzsūkšanos.

### Izkliede

Aprocitentāna šķietamais izkļedes tilpums bija aptuveni 20 l, un tas bija lielā mērā saistīts ar plazmas proteīniem (> 99%). Asins un plazmas attiecība bija 0,63.

### Biotransformācija

Aprocitentāns tika gandrīz pilnībā noteikts plazmā neizmainītā veidā.

Aprocitentāna galvenie metabolisma ceļi bija sulfamīda grupas N-glikozidācija, ko katalizē glikuroniltransfēzes UGT1A1 un UGT2B7, un sulfamīda grupas hidrolīze līdz atbilstošajam aminopirimidīnam. Hidrolīze galvenokārt bija neenzimātiska.

### Eliminācija

Pēc radioaktīvi marķētas aprocitentāna devas ievadīšanas aptuveni 52% radioaktīvā ar zālēm saistītā materiāla tika izvadīts ar urīnu un 25% ar fecēm. Pavisam 0,2% un 6,8% no ievadītās devas tika atgūti attiecīgi urīnā un fecēs kā neizmainīts aprocitentāns.

Šķietamais iekšķīgais ķermeņa klīrens ir 0,30 l/h. Aprocitentāna terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 46 stundas.

### Farmakokinētika īpašām populācijas grupām

Vecumam (18–84 gadi), dzimumam, ķermeņa masai un rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz aprocitentāna FK.

### *Nieru darbības traucējumi*

Kopējā aprocitentāna iedarbība (AUC) pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15–29 ml/min), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām, bija palielināta vidēji par 40%. Šis palielinājums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aprocitentāna saistīšanās ar plazmas proteīniem neietekmēja nieru darbību.

### *Aknu darbības traucējumi*

Kopējā aprocitentāna iedarbība (AUC) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas), salīdzinot ar veselām pētāmajām personām, bija palielināta vidēji

par 23%. Šis palielinājums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aprocitentāna saistīšanos ar plazmas proteīniem neietekmēja aknu darbība.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fototoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Histoloģiskās atrades atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (deģeneratīvas aknu izmaiņas, deguna dobumu atrades un sēklinieku izmaiņas) tika novērotas tikai pie iedarbības, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam, liecinot par mazu nozīmīgumu klīniskās lietošanas praksē.

#### Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Žurkām un suņiem pēc atkārtotām devām novēroja tubulāru deģenerāciju sēkliniekos, attiecīgi ar drošuma robežām 8 (20,6) un 4,9 (16,6) reizes pārsniedzot kopējo (brīvo) iedarbību pie maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas. Tomēr žurku tēviņiem netika novērota iedarbība uz auglību vai spermatogēnēzi.

Žurku mātītēm iedarbībā, kas 11 (29) reizes pārsniedza kopējo (brīvo) iedarbību pie maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas, novēroja nedaudz palielinātu pirmsimplantācijas zudumu (mazāks *corpora lutea*, implantācijas vietu un dzīvu embriju skaits). Netika novērota ietekme uz pārošanās uzvedību un reprodutīvo veiktspēju.

Pētījumos ar grūsnām žurkām un trušiem aprocitentāns neizraisīja teratogenitāti ar drošuma robežu, kas attiecīgi 2 (6) un 14 (3) reizes pārsniedza kopējo (brīvo) iedarbību pie maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas. Tomēr ERA kā zāļu klase ir uzrādījusi teratogenitāti žurkām un trušiem, kur novērotās malformācijas norāda uz nopietnu ietekmi uz attīstības procesiem agrīnā grūsnības periodā (neironu kores šūnu migrācija). Tā kā aprocitentāna teratogenitātes potenciāls ir pētīts tikai iedarbībā, kas tikai nedaudz pārsniedz cilvēkiem maksimālo ieteicamo devu, nav zināms, kāda iedarbība var izraisīt nevēlamu ietekmi uz embrija-augļa attīstību.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumos žurku mātītēm, kas saņēma zāles no vēlīnas grūsnības līdz laktācijai, novēroja mazāku mazuļu izdzīvošanu un pēcnācēju reprodutīvās spējas pasliktināšanos.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### *Tabletes kodols*

Kroskarmelozes nātrija sāls  
Hidroksipropilceluloze  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Mikrokristāliskā celuloze

#### *Apvalks*

Polivinilspirts  
Hidroksipropilceluloze  
Trietilcitrāts  
Talks  
Koloidālais silīcija dioksīds, hidratēts  
Titāna dioksīds  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā (ABPE pudelē vai blisteros), lai pasargātu no mitruma (nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra).

Uzglabāt ABPE pudeles cieši noslēgtas, lai pasargātu no mitruma.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

JERAYGO 12,5 mg apvalkotas tabletes

Balta, necaurspīdīga, ABPE pudele ar bērnam neatveramu vāciņu un indukcijas blīves pārklājumu. Pudele satur silīcija gela desikantu un 30 apvalkotās tabletes.

Perforēti dozējami vienību blisteri alumīnija aukstumformas plēvē ar desikantu un izspiežamu pārklājošu alumīnija foliju. Blisteris satur 10 × 1 apvalkoto tableti.

JERAYGO 25 mg apvalkotas tabletes

Balta, necaurspīdīga, ABPE pudele ar bērnam neatveramu vāciņu un indukcijas blīves pārklājumu. Pudele satur silīcija gela desikantu un 30 apvalkotās tabletes.

Perforēti dozējami vienību blisteri alumīnija aukstumformas plēvē ar desikantu un izspiežamu pārklājošu alumīnija foliju. Blisteris satur 10 × 1 apvalkoto tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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



## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2024. gada 27. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tirgū ir laists JERAYGO, visiem pacientiem, kuri varētu lietot JERAYGO, ir piekļuve/tiek nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- Pacienta karte

Pacienta kartei, kas adresēta pacientiem, kuriem ir parakstīts JERAYGO, ir jāiekļauj šādi galvenie elementi/norādījumi:

*Teratogenitāte:*

- JERAYGO var kaitēt nedzimuša bērna attīstībai.

- JERAYGO nedrīkst lietot grūtnieces.
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto droša kontracepcijas metode.
- Ieteikums pirms JERAYGO lietošanas uzsākšanas, reizi mēnesī un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas veikt grūtniecības testu.
- Nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam par jebkuru iespējamu grūtniecību.

*Aknu bojājums:*

- Ir ieteikta regulāra aknu darbības uzraudzība, jo JERAYGO, tāpat kā citas zāles šajā zāļu klasē, var izraisīt aknu bojājumu.
- Apraksts par pazīmēm, kas var parādīties aknu problēmu gadījumā.
- Nepieciešamību ziņot ārstējošam ārstam par jebkurām pazīmēm, kas varētu būt radušās aknu darbības problēmu dēļ.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Intervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS). Lai detalizētāk aprakstītu apocitentāna ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu pacientiem ar rezistentu hipertensiju, reģistrācijas apliecības īpašniekam atbilstoši saskaņotam protokolam jāveic randomizēts, aktīvi kontrolēts pētījums pieaugušiem pacientiem ar rezistentu hipertensiju un jāiesniedz tā rezultāti.	Galīgais ziņojums: 2031. gada 31. marts

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE (PUDELE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

*aprocitentan*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg aprocentāna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1818/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

JERAYGO 12.5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

*aprocitentan*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg aprocitentāna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1818/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE (PUDELE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

*aprocitentan*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg aprocitentāna

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1818/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

JERAYGO 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### PUDELES ETIĶETE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

*aprocitentan*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg aprocitentāna.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1818/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (BLISTERIS)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

*aprocitentan*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg aprocentāna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

10 × 1 apvalkotā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajos blisteros, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1818/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

JERAYGO 12.5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

JERAYGO 12,5 mg tabletes

*aprocitentan*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Idorsia

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE (BLISTERIS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

*aprocitentan*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg aprocitentāna.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

10 × 1 apvalkotā tablete

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajos blisteros, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1818/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

JERAYGO 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

JERAYGO 25 mg tabletes

*aprocitentan*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Idorsia

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

## Pacienta karte

### PACIENTA KARTE JERAYGO (aprocitentāns)

Rezistentā augsta asinsspiediena (hipertensijas) ārstēšanai  
Šī karte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums ir jāzina,  
kad saņemat ārstēšanu ar JERAYGO.

**Parādiet šo karti jebkuram ārstam, kas ir iesaistīts Jūsu  
medicīniskajā aprūpē.**

LV

**Ir svarīgi nekavējoties ziņot ārstam, kurš Jums parakstīja  
zāles, ja JERAYGO ārstēšanas laikā pamanāt pazīmes, kas  
liecina par aknu darbības problēmām, vai Jums iestājas  
grūtniecība.**

Zāļu parakstošā ārsta vārds, uzvārds:

Zāļu parakstošā ārsta tālruna numurs:

#### **Grūtniecība**

JERAYGO var kaitēt nedzimuša bērna attīstībai. Tāpēc Jūs  
nedrīkstat lietot JERAYGO, ja Jums ir grūtniecība, un  
JERAYGO lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar JERAYGO, reizi mēnesī  
ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir  
ieteikts veikt grūtniecības testu, pat ja Jūs domājat, ka Jums nav  
grūtniecības.

#### **Kontracepcija**

JERAYGO ārstēšanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas  
pārtraukšanas Jums ir jālieto droša kontracepcijas metode.

Apspriediet kontracepcijas metodi ar savu ārstu un uzdodiet  
viņam visus jautājumus, kādi Jums varētu rasties.

### **Aknu problēmas**

JERAYGO var izraisīt aknu darbības traucējumus. Pirms JERAYGO lietošanas sākšanas, kā arī ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Pazīmes, ka aknas var nedarboties pareizi, ir šādas:

- nelabuma sajūta (slikta dūša) vai vemšana,
- drudzis,
- sāpes vēdera augšējā labajā kvadrantā,

- āda vai acu baltumi dzeltenā krāsā (dzelte),
- tumšas krāsas urīns,
- ādas niezēšana,
- neparasts nogurums vai spēku izsīkums (letarģija vai pārgurums),
- ēstgribas zudums.

Ja pamanāt jebkuru no šīm pazīmēm, **nekavējoties informējiet ārstu.**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes *aprocitentan*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

Šajā zāļu kastītē ir ievietota ne tikai lietošanas instrukcija, bet arī pacienta karte. Šī karte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums ir jāzina pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc ārstēšanas ar šīm zālēm.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir JERAYGO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms JERAYGO lietošanas
3. Kā lietot JERAYGO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt JERAYGO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir JERAYGO un kādam nolūkam to lieto**

JERAYGO satur aktīvo vielu, ko sauc par aprocitentānu, kas pieder zāļu grupai “endotelīna receptoru antagonisti”.

Šīs zāles lieto hipertensijas (augsta asinsspiediena) ārstēšanai pieaugušajiem, kuru asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar vismaz trim citām zālēm (tā sauktā rezistentā hipertensija).

Šīs zāles darbojas, palīdzot apturēt asinsvadu sašaurināšanos, kā rezultātā asinsvadi atslābst un asinsspiediens pazeminās.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms JERAYGO lietošanas**

**Nelietojiet JERAYGO šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret aprocitentānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir grūtniecība vai plānojat grūtniecību, vai Jums var iestāties grūtniecība, jo Jūs nelietojat drošu kontracepcijas metodi. Skatīt 2. punktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Skatīt 2. punktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”;
- ja Jums ir smaga aknu slimība. Skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet ārstam, ja pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums ir kāds no turpmākajiem traucējumiem, vai, lietojot šīs zāles, Jums rodas kādas no tālāk minētajām pazīmēm.



### *Aknu darbības problēmas*

Tāpat kā citas šīs klases zāles, arī JERAYGO var izraisīt aknu bojājumu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstam ir jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas labi darbojas, un analīzes var atkārtot ārstēšanas laikā. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas simptomi, kas liecina par aknu darbības problēmām, tostarp:

- slikta dūša (nelabums) vai vemšana,
- drudzis,
- sāpes vēdera labās puses augšējā kvadrantā,
- dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā),
- tumšas krāsas urīns,
- ādas niezēšana,
- neparasts nogurums vai spēku izsīkums,
- ēstgribas zudums.

### *Tūska (pietūkums/šķidrums aizture)*

Ja Jums, lietojot šīs zāles, ir tūskas pazīmes, piemēram, neparasts svara pieaugums vai potīšu, pēdu vai kāju pietūkums, it īpaši ārstēšanas pirmajās nedēļās, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Ārsts palīdzēs Jums novērst šo blakusparādību.

### *Sirds slimība*

JERAYGO nav ieteicams lietot pacientiem ar nestabilu vai smagu sirds slimību. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kādi no tālāk norādītajiem simptomiem:

- elpas trūkums,
- pamošanās naktī ar elpas trūkumu,
- ātri nogurstat pēc vieglām fiziskām aktivitātēm, piemēram, staigāšanas,
- straujš svara pieaugums,
- pietūkušas potītes vai pēdas,
- sāpes un diskomforts krūškurvī.

### *Anēmija (zems sarkano asins šūnu skaits)*

Lietojot šīs zāles un citus endotelīna receptoru antagonistus, ir novērota hemoglobīna (proteīns asins sarkanajās šūnās, kas ķermenī transportē skābekli) un hematokrīta (asins daļa, ko sastāda sarkanās asins šūnas) līmeņa samazināšanās, kas var izraisīt anēmiju. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā Jums rodas anēmijas simptomi, tostarp:

- reibonis,
- nogurums/savārgums/nespēks,
- ātra sirdsdarbība, sirdsklauves,
- bālums.

### *Nieru darbības problēmas*

Pacientiem ar vidēji smagu nieru darbības samazinājumu ārstēšanas laikā ir palielināts tūskas un anēmijas rašanās risks. Pacientiem ar smagu nieru darbības samazinājumu ārstēšana ar JERAYGO nav ieteicama.

### *Pacienti vecumā no 75 gadiem*

Ja Jūsu vecums ir 75 gadi vai vairāk, Jums ārstēšanas laikā var būt lielāks risks rasties tūscai, anēmijai un kardiovaskulārām slimībām. Tāpēc ārstam ir jāuzrauga Jūsu hemoglobīna līmenis un jebkuri tūskas vai sirds slimības simptomi.

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nav paredzētas bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo JERAYGO nav pārbaudīts šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un JERAYGO**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi ir informēt ārstu, ja lietojat arī metotreksātu (zāles, ko lieto vēža, reimatoīdā artrīta

vai psoriāzes ārstēšanai) vai tizanidīnu (zāles muskuļu spazmu ārstēšanai). JERAYGO var traucēt šo zāļu iedarbībai.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nelietojat šīs zāles.

Var tikt nodarīts kaitējums bērniem, uz kuriem dzemdē ir iedarbojies JERAYGO.

- **Nelietojiet** šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību.
- Ja šo zāļu lietošanas laikā vai neilgi (līdz vienam mēnesim) pēc to lietošanas pārtraukšanas Jums iestājas grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, **nekavējoties apmeklējiet ārstu.**
- Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, šo zāļu lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas lietojiet drošu kontracepcijas metodi. Šīs zāles var samazināt hormonālās kontracepcijas efektivitāti, tāpēc ir ieteikts papildus lietot barjeras metodi. Apspriediet to ar ārstu.
- Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas, reizi mēnesī zāļu lietošanas laikā un vienreiz mēnesī pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums ieteiks veikt grūtniecības testu.

Šī informācija ir apkopota pacienta kartē, kas iekļauta šo zāļu iepakojumā.

Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet lietot šīs zāles (skatīt 2. punktu “Nelietojiet JERAYGO šādos gadījumos”).

Nav zināms, vai JERAYGO izdalās krūts pienā. Lietojot šīs zāles, nebarojiet bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu “Nelietojiet JERAYGO šādos gadījumos”). Apspriediet to ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

JERAYGO var izraisīt blakusparādības, piemēram, galvassāpes vai zemu asinsspiedienu (hipotensiju) (uzskaitītas 4. punktā), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **JERAYGO satur laktozi un nātriju**

Šīs zāles satur cukura veidu, kuru sauc par laktozi. Ja Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot JERAYGO**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts noteikts JERAYGO devu, kāda Jums ir jālieto. Ieteicamā deva ir viena 12,5 mg tablete vienu reizi dienā. Pēc tam devu var palielināt līdz 25 mg tabletei vienu reizi dienā, ja Jums nav atbilstošu blakusparādību un ārsts izlemj, ka Jums ir nepieciešams vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

Tabletes ir paredzēts norīt veselas. Šīs zāles Jūs varat lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

### **Ja esat lietojis JERAYGO vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis šīs zāles vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot JERAYGO**

Ja esat aizmirsis lietot šīs zāles, lietojiet parasto devu nākamajā dienā un nelietojiet divkāršu devu, lai aizstātu izlaisto devu. Vienā dienā nedrīkst lietot divas devas.

## **Ja pārtraucat lietot JERAYGO**

Jums ir jāturpina lietot šīs zāles, lai kontrolētu augstu asinsspiedienu (hipertensija). Nepārtrauciet lietot JERAYGO, ja vien neesat vienojušies par to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

### **Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Tūska (pietūkums, piemēram, potīšu un pēdu) / šķidruma aizture (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

### **Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits vai pazemināts hemoglobīna līmenis) (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)
- Paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas)
- Dispnoja (elpas trūkums)
- Galvassāpes
- Augšējo elpceļu (deguna un rīkles) infekcijas

### **Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Hipotensija (zems asinsspiediens)
- Paaugstināti aknu darbības rādītāji
- Pietvīkums (ādas apsārtums)
- Samazināts nieru filtrācijas ātrums, uzsākot ārstēšanu
- Svāra pieaugums, uzsākot ārstēšanu

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt JERAYGO**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un iepakojuma (pudeles vai blistera) pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā (pudelē vai blisteros), lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko JERAYGO satur**

Aktīvā viela ir aprocitentāns.

### JERAYGO 12,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 12,5 mg aprocitentāna.

### JERAYGO 25 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 25 mg aprocitentāna.

Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:* kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktu “JERAYGO satur laktozi un nātriju”), hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “JERAYGO satur laktozi un nātriju”), magnija stearāts un mikrokristāliskā celuloze.

*Apvalks:* polivinilspirts (E1203), hidroksipropilceluloze (E463), trietilcitrāts, talks (E553b), koloidālais silīcija dioksīds, hidratēts (E551), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

### **JERAYGO ārējais izskats un iepakojums**

JERAYGO 12,5 mg ir dzeltenas līdz oranžas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas (diametrs 6 mm) apvalkotas tabletes (tablete), ar iespiestu uzrakstu “AN” vienā pusē un bez uzraksta otrā pusē.

JERAYGO 25 mg ir sārtas, apaļas, abpusēji izliektas (diametrs 6 mm) apvalkotas tabletes (tablete), ar iespiestu uzrakstu “AN” vienā pusē un “25” otrā pusē.

JERAYGO (12,5 mg un 25 mg) ir pieejams pudelēs pa 30 apvalkotajām tabletēm un blisteriepakojumos pa 10 × 1 apvalkotajai tabletei perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.