

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane
JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg aprocitentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 12,5 mg zawiera 54 mg laktozy jednowodnej.

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg aprocitentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 45,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

Żółta lub pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła (o średnicy 6 mm) tabletki powlekana z wytłoczonymi literami „AN” po jednej stronie i bez oznaczeń po drugiej stronie.

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła (o średnicy 6 mm) tabletki powlekana z wytłoczonymi literami „AN” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy JERAYGO jest wskazany w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów w skojarzeniu z co najmniej trzema lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 12,5 mg doustnie raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę u pacjentów tolerujących dawkę 12,5 mg i wymagających dokładniejszej kontroli ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*, BP) (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominie dawkę, należy poinformować go, aby wznowił leczenie następnego dnia i nie przyjmował dwóch dawek tego samego dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym ciężkie zaburzenia przy szacowanej szybkości filtracji kłębuszkowej [eGFR] 15–29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie badano aprocitentanu u pacjentów z eGFR < 15 ml/min lub u pacjentów poddawanych dializie; nie zaleca się stosowania produktu leczniczego JERAYGO u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa i Pugh'a) nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Nie badano działania aprocitentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a) i dlatego nie zaleca się u nich jego stosowania (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aprocitentanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy JERAYGO można przyjmować z posiłkami lub bez posiłków (patrz punkt 5.2).

Tabletki powlekane nie mają linii podziału i są przeznaczone do połknięcia w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a; z marskością wątroby lub bez niej) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym, kobiety w ciąży i karmiące piersią

Produkt leczniczy JERAYGO jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży, karmiących piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaleca się wykonywanie testów ciążyowych przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie leczenia i miesiąc po zakończeniu leczenia, aby umożliwić stwierdzenie ciąży (patrz punkt 4.6).

Szkodliwy wpływ na wątrobę

Zwiększenie aktywności aminotransferaz i hepatotoksyczności jest znanym działaniem innych antagonistów receptora endoteliny (ang. endothelin receptor antagonist, ERAs). Podwyższenie aktywności aminotransferaz obserwowano rzadko w badaniach klinicznych aprocitentanu (patrz punkt 4.8).

Stosowania produktu leczniczego JERAYGO nie wolno rozpoczynać u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3) i nie zaleca się stosowania u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz ($> 3 \times$ górna granica normy [GGN]). Przed rozpoczęciem stosowania produktu JERAYGO należy wykonać badania aktywności enzymów wątrobowych.

Podczas leczenia zaleca się kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych. Jeśli wystąpi utrzymujące się, niewyjaśnione, istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz, lub jeśli nasileniu towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN lub kliniczne objawy hepatotoksyczności, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego JERAYGO.

Retencja płynów

Obrzęk obwodowy i zatrzymanie płynów są znanymi skutkami ERAs i obserwowano je w badaniach klinicznych aprocitentanu (patrz punkt 4.8). Po rozpoczęciu leczenia należy kontrolować pacjentów pod kątem objawów zatrzymania płynów, takich jak obrzęk lub zwiększenie masy ciała. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zatrzymania płynów, przed rozważeniem zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem leczniczym JERAYGO (w stosownych przypadkach) należy ocenić pacjenta w celu określenia przyczyny i konieczności dodatkowego leczenia wspomagającego, w tym dodatkowych leków moczopędnych lub zwiększenia dawki aktualnie przepisanego leku moczopędnego.

U pacjentów leczonych diuretykami pętlowymi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym JERAYGO nie należy zmieniać leku na mniej skuteczny lek moczopędny podczas rozpoczynania leczenia.

U pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) lub z wcześniej występującą niewydolnością serca przyjmujących produkt leczniczy JERAYGO może występować większe ryzyko zatrzymania płynów, podobnie jak u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat), pacjentów z cukrzycą lub pacjentów z ciężką otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI] ≥ 40 kg/m²). W przypadku zmiany na 25 mg należy wziąć pod uwagę ryzyko zwiększenia zatrzymania płynów, potencjalnego nasilenia niewydolność serca lub zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*, CV) u tych pacjentów.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Nie badano aprocitentanu u pacjentów z niestabilną lub ciężką chorobą serca, taką jak niekontrolowana objawowa arytmia (w tym migotanie przedsionków), niewydolność serca klasy III–IV lub II w klasyfikacji NYHA z odpowiednią chorobą zastawkową, ze stężeniem NT-proBNP w osoczu ≥ 500 pg/ml, lub z niedawną (w ciągu 6 miesięcy) niestabilną dławicą piersiową, zawałem

mięśnia sercowego, przemijającym napadem niedokrwinnym lub udarem. Stosowanie produktu leczniczego JERAYGO w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Ze względu na ogólne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i ponieważ aprocitantan może powodować zatrzymanie płynów, pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zastoinowej niewydolności serca lub innych zdarzeń sercowo-naczyniowych należy kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrzymania płynów.

Jeśli u pacjentów wystąpią zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas leczenia, korzyści i ryzyko kontynuacji lub przerwania stosowania produktu leczniczego JERAYGO należy oceniać indywidualnie.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu wystąpiło po podaniu leków ERAs i obserwowano je w badaniach klinicznych aprocitantanu (patrz punkt 4.8). Zmniejszenie to przypisuje się zwiększeniu objętości osocza (hemodylucji). W badaniach klinicznych aprocitantanu ulegały one stabilizacji po 4 tygodniach leczenia, utrzymywały się na stabilnym poziomie podczas leczenia przewlekłego i były odwracalne w ciągu 4 tygodni po przerwaniu podawania aprocitantanu.

Nie zaleca się rozpoczynania stosowania produktu leczniczego JERAYGO u pacjentów z ciężką niedokrwistością (< 8 g/dl). Jeśli jest to wskazane klinicznie, należy zmierzyć stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia. W przypadku zaobserwowania istotnych klinicznie objawów związanych ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego JERAYGO.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² może istnieć większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości i obrzęków/zatrzymania płynów podczas leczenia produktem JERAYGO. Dlatego zaleca się kontrolę stężenia hemoglobiny oraz oznak zatrzymywania płynów lub niewydolności serca.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu aprocitantanu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub u pacjentów poddawanych dializie; dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego JERAYGO u tych pacjentów.

Pacjenci w wieku ≥ 75 lat

Pacjentom w wieku ≥ 75 lat może zagrażać większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości, obrzęku/zatrzymania płynów, niewydolności serca i zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Zaleca się kontrolę stężenia hemoglobiny oraz oznak zatrzymywania płynów lub niewydolności serca.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy JERAYGO zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy JERAYGO zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę aprocitantanu

W oparciu o profil farmakokinetyczny (PK) nie oczekuje się, aby na ekspozycję na aprocitantan miały wpływ inne produkty lecznicze, które są inhibitorami lub lekami indukującymi transporterów i (lub) enzymów CYP.

Wpływ aprocitantanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Enzymy CYP i substraty BCRP

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób jednoczesne podawanie aprocitantanu w dawce 50 mg raz na dobę z midazolamem, wrażliwym substratem CYP3A4, nie wpływało na PK midazolamu, co prowadziło do wniosku, że nie ma interakcji z jakimkolwiek enzymem CYP, z wyjątkiem potencjalnego indukowania enzymów CYP2B6 i CYP1A2 opisanych poniżej.

Badania *in vitro* nie są jednoznaczne w odniesieniu do możliwości indukowania enzymów CYP2B6 i CYP1A2 przez aprocitantan. Nie można wykluczyć indukcji *in vivo*. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania aprocitantanu z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. z tyzanidyną).

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem zdrowych uczestników otrzymujących 25 mg aprocitantanu i rozuwastatyny, substratu BCRP, podawanie aprocitantanu raz na dobę zwiększało wartość C_{max} rozuwastatyny o 40%; jednakże całkowita ekspozycja na rozuwastatynę wyrażona jako wartość $AUC_{0-\infty}$ nie uległa zmianie. Dlatego substraty BCRP mogą być podawane z aprocitantanem.

Aprocitantan nie wpływa na PK produktów leczniczych, w przypadku których PK jest zależne od aktywnego transportu, z wyjątkiem substratów OAT3 opisanych poniżej.

Substraty OAT3

In vitro aprocitantan jest inhibitorem OAT3. Dlatego aprocitantan może zwiększać stężenia produktów leczniczych w osoczu, których wydalanie zależy od OAT3. Nie można wykluczyć, czy prowadziłyby to do klinicznie istotnego wpływu na PK jednocześnie podawanych substratów OAT3, ponieważ nie przeprowadzono specjalnego badania interakcji. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania substratów OAT3 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. metotreksat).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie badano potencjalnej interakcji między aprocitantanem a hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodać barierową metodę antykoncepcyjną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet

Nie zaleca się stosowania produktu JERAYGO u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po jego przerwaniu, ponieważ kobiety nie powinny w tym czasie zająć w ciążę. Ponieważ potencjalna interakcja między aprocitantanem a hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie została zbadana, kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodać barierową metodę antykoncepcyjną.

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w trakcie leczenia i miesiąc po zaprzestaniu leczenia, aby umożliwić wczesne stwierdzenie

ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy przerwać stosowanie produktu leczniczego JERAYGO (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W opakowaniu znajduje się karta skierowana do pacjentki. Zawiera informacje dotyczące ryzyka uszkodzenia nienarodzonego dziecka, konieczności stosowania metod antykoncepcji oraz zalecenia dotyczące testów ciążowych.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania aprocitentanu u kobiet w ciąży. Ponieważ badania na zwierzętach innych leków ERAs wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, produkt JERAYGO jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aprocitentan/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów aprocitentan przenikał do mleka w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy JERAYGO jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Po leczeniu aprocitentanem, podobnie jak w przypadku innych leków ERAs, obserwowano zwiększoną częstość rozszerzania się kanalików jąder i, jako długotrwały skutek, zwyrodnienie/atrofię kanalików u samców szczurów. Jednak takie działanie obserwowano tylko przy dawkach aprocitentanu, które były znacznie większe niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, i nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

U pacjentów przyjmujących inne leki ERA obserwowano zmniejszenie liczby plemników. Nie wiadomo, czy aprocitentan może niekorzystnie wpływać na spermatogenezę u mężczyzn.

U samic szczurów aprocitentan nieznacznie zwiększał utratę zagnieżdżeń przed implantacją (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aprocitentan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak czasami mogą wystąpić działania niepożądane (np. ból głowy lub niedociśnienie), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania aprocitentanu były obrzęk/zatrzymanie płynów (9,1% [12,5 mg] i 18,4% [25 mg]) oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny (3,7% [12,5 mg] i 1,2% [25 mg]) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania aprocitentanu oceniano w jednym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1). W tym badaniu 724 pacjentów otrzymało aprocitentan, z czego 633 pacjentów było leczonych przez co najmniej 26 tygodni, 192 pacjentów przez co najmniej 47 tygodni i 99 pacjentów przez co najmniej 48 tygodni.

Częstość działań niepożądanych podano zgodnie z następującą konwencją częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^b	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^c	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Niezbyt często
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^d	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk/zatrzymanie płynów ^e	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Szybkość filtracji kłębuszkowej zmniejszyła się podczas początkowego leczenia	Niezbyt często
	Masa ciała zwiększyła się podczas początkowego leczenia	Niezbyt często

^a Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie gardła, zapalenie nosa i gardła.

^b Zmniejszenie stężenia hemoglobiny obejmuje niedokrwistość.

^c Nadwrażliwość obejmuje wysypkę, rumień, obrzęk alergiczny, alergiczne zapalenie skóry.

^d Dusznosc obejmuje duszność wysiłkową.

^e Obrzęk / zatrzymanie płynów obejmuje głównie obrzęk obwodowy, zatrzymanie płynów, obrzęk twarzy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Obrzęk/zatrzymanie płynów

Obrzęk/zatrzymanie płynów wydają się być związane z dawką (9,1% [12,5 mg] i 18,4% [25 mg] podczas 4-tygodniowego leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby [DB]).

W trakcie całego badania 0,8% pacjentów przerwało leczenie aprocitantanem w dawce 25 mg z powodu obrzęku/zatrzymania płynów.

Czynności, które należy podjąć w przypadku wystąpienia obrzęku/zatrzymania płynów, opisano w punkcie 4.4.

Średni wzrost masy ciała o +0,4 kg i +0,6 kg obserwowano u pacjentów przyjmujących aprocitantan w dawce odpowiednio 12,5 mg i 25 mg, w porównaniu do -0,2 kg u pacjentów przyjmujących placebo podczas 4-tygodniowego leczenia DB (część 1). Zwiększenie masy ciała ustąpiło podczas 32-tygodniowego leczenia metodą pojedynczej ślepej próby (SB) (część 2).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej (AlAT/AspAT) $> 3 \times$ GGN odnotowano u 0% i 0,4% pacjentów otrzymujących produkt JERAYGO odpowiednio w dawce

12,5 mg i 25 mg, w porównaniu do 0,9% u pacjentów otrzymujących placebo podczas początkowego 4-tygodniowego leczenia DB (część 1). 1,5% pacjentów zgłaszało te zdarzenia podczas 32-tygodniowego leczenia SB (część 2), gdy wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę 25 mg 1,3% pacjentów zgłaszało te zdarzenia podczas 12-tygodniowego leczenia metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem (DB-WD) (część 3) po podaniu dawki 25 mg, w porównaniu do 1,0% po podaniu placebo. W badaniu nie zgłaszano pacjentów z ALAT i (lub) AspAT $> 3 \times$ GGN i bilirubiną całkowitą $> 2 \times$ GGN.

Reakcje nadwrażliwości

Przypadki reakcji nadwrażliwości (tj. wysypka, rumień, obrzęk alergiczny, alergiczne zapalenie skóry) wystąpiły w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia i były łagodne lub umiarkowane. 2 pacjentów przerwało leczenie, z których jeden był hospitalizowany.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Średnie stężenie hemoglobiny na początku badania wynosiło odpowiednio 13,9, 13,9 i 14,1 g/dl dla aprocitantanu w dawce 12,5 mg, 25 mg i placebo. Podczas 4-tygodniowego leczenia DB (część 1) u pacjentów otrzymujących aprocitantan w dawce odpowiednio 12,5 mg i 25 mg obserwowano średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 0,80 g/dl i o 0,85 g/dl w porównaniu do 0,4 g/dl u pacjentów otrzymujących placebo. Pod koniec 32-tygodniowego leczenia SB (część 2), podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali aprocitantan w dawce 25 mg, średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny pozostało niezmiennie na poziomie 0,87 g/dl w porównaniu z wartością na początku badania. Odwracalność działania obserwowano w ciągu 4 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do wartości na początku badania o mniej niż 10 g/dl obserwowano u 6,4% pacjentów podczas 48-tygodniowej ekspozycji na aprocitantan w dawce 25 mg. U tych pacjentów zakres stężeń hemoglobiny na początku badania wynosił od 10,3 do 15,4 g/dl.

Działania, które należy podjąć w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny, opisano w punkcie 4.4.

Zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej

Średnia wartość eGFR na początku badania wynosiła odpowiednio 76,2, 76,7 i 76,2 ml/min/1,73 m² w przypadku aprocitantanu w dawce 12,5 mg, 25 mg i placebo. Podczas 4-tygodniowego leczenia DB (część 1) u pacjentów otrzymujących aprocitantan w dawce odpowiednio 12,5 mg i 25 mg obserwowano średnie zmniejszenie eGFR o 1,2 i 2,4 ml/min/1,73 m² w porównaniu ze spadkiem o 0,6 ml/min/1,73 m² u pacjentów otrzymujących placebo. Pod koniec 32-tygodniowego leczenia SB (część 2) średni spadek eGFR wynosił 2,3 ml/min/1,73 m² i utrzymywał się na stabilnym poziomie do końca badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Aprocitantan podawano zdrowym osobom w pojedynczej dawce wynoszącej maksymalnie 600 mg oraz w wielokrotnych dawkach wynoszących maksymalnie 100 mg na dobę (odpowiednio 24-krotność i 4-krotność maksymalnej zatwierdzonej dawki).

Obserwowano działania niepożądane, takie jak: ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności i zakażenie górnych dróg oddechowych.

W przypadku przedawkowania w razie konieczności należy zastosować standardowe leczenie wspomagające. Ze względu na możliwe wydłużenie odstępu QT przy bardzo dużych stężeniach (tj. ponad 22 tabletki aprocitentanu 12,5 mg), należy rozważyć monitorowanie EKG. Jest mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczna, ponieważ aprocitentan silnie wiąże się z białkami (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KN01

Mechanizm działania

Endotelina (ET)-1, poprzez swoje receptory (ET_A i ET_B), pośredniczy w różnych działaniach, takich jak zwężenie naczyń krwionośnych, zwłóknienie, proliferacja komórek i stan zapalny i jest nadmiernie wydzielana w nadciśnieniu tętniczym. Aprocitentan jest podwójnym lekiem ERA, która hamuje wiązanie receptorów ET-1 z receptorami ET_A i ET_B, a tym samym działania w których te receptory pośredniczą.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W dokładnym badaniu QT u zdrowych osób, podawanie aprocitentanu w dawce 25 mg raz na dobę (maksymalna dawka terapeutyczna) w stanie stacjonarnym nie wydłużało odstępu QTc, ponieważ górna granica 90% przedziału ufności średniej zmiany odstępu QTc skorygowanego o placebo w porównaniu do wartości na początku badania była mniejsza niż 10 ms.

Po podaniu czterokrotnej maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg) górna granica 90% przedziału ufności średniej zmiany odstępu QTc skorygowanego o placebo w porównaniu do wartości na początku badania wynosiła 10,4 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność aprocitentanu oceniano w jednym randomizowanym, wielośrodowym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Pacjenci z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym (ang. *blood pressure*, BP) (ang. *systolic blood pressure*, SBP, skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg) pomimo stosowania co najmniej trzech leków przeciwnadciśnieniowych i po wykluczeniu pseudoopornego nadciśnienia tętniczego (np. efekt białego fartucha, niewłaściwy pomiar ciśnienia krwi, przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego) zostali uznani za pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym.

U pacjentów zmieniono leczenie na standardowe dodatkowe leczenie przeciwnadciśnieniowe obejmujące antagonistę receptora angiotensyny (walsartan 160 mg), antagonistę kanału wapniowego (amlodypina 5 mg lub 10 mg) i lek moczopędny (hydrochlorotiazyd 25 mg) przez całe badanie. Pacjenci stosujący jednocześnie leki beta-adrenolityczne kontynuowali to leczenie przez cały okres badania, oprócz standardowej terapii przeciwnadciśnieniowej i leczenia w ramach badania.

W sumie 730 pacjentów otrzymywało aprocitentan w dawce 12,5 mg, aprocitentan w dawce 25 mg lub placebo raz na dobę podczas początkowego 4-tygodniowego leczenia DB (część 1). Następnie pacjenci otrzymywali aprocitentan w dawce 25 mg raz na dobę podczas 32-tygodniowego leczenia SB (część 2). Po ukończeniu 32 tygodni pacjenci zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej aprocitentan w dawce 25 mg lub do grupy placebo, raz na dobę podczas 12-tygodniowego leczenia DB-WD (część 3) (Tabela 2).

Tabela 2: Schemat badania III fazy

	Leczenie	Część 1 (4 tygodnie)	Część 2 (32 tygodnie)	Część 3 (12 tygodni)
Schemat		Prowadzone metodą podwójnie ślepej próby (ang. <i>double-blind</i> , DB), z grupą kontrolną otrzymującą placebo, randomizowane (1:1:1)	Prowadzone metodą pojedynczej próby (ang. <i>single-blind</i> , SB)	Prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z fazą odstawienia leku (ang. <i>double-blind</i> , DB, <i>withdrawal phase</i> , WD), kontrolowane placebo, randomizowane (1:1)
Czas trwania		Tydzień 0 – Tydzień 4	Tydzień 4 – Tydzień 36	Tydzień 36 – Tydzień 48
Leczenie jako dodatkowy lek do podstawowej terapii*	Aprocitantan 25 mg Aprocitantan 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, CCB i diuretyk.

ARB = antagonist receptoru angiotensyny; CCB = antagonist kanału wapniowego; DB = podwójnie ślepa próba; DB-WD = podwójnie ślepa próba z odstawieniem; N = liczba pacjentów; SB = pojedyncza ślepa próba.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana SBP w pozycji siedzącej (SiSBP) od pomiaru na początku badania do 4 tygodnia podczas leczenia DB (część 1), mierzona przy minimalnym stężeniu leku przez nienadzorowany automatyczny pomiar ciśnienia krwi w gabinecie (ang. *unattended automated office blood pressure*, uAOBP).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana SiSBP mierzona przy minimalnym stężeniu leku przez uAOBP od DB-WD na początku badania (tydzień 36) do 40 tygodnia (część 3).

Średni wiek pacjentów wynosił 61,7 lat (zakres od 24 do 84 lat, 34,1% stanowili pacjenci w wieku od ≥ 65 do < 75 lat, 9,9% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat) a 59,5% stanowili mężczyźni. Pacjenci byli rasy białej (82,9%), Afroamerykanie (11,2%) lub Azjaci (5,2%). Średnia masa ciała wynosiła 97,6 kg (zakres od 46 do 196 kg), a średni wskaźnik BMI wynosił 33,7 kg/m² (zakres od 18 do 64 kg/m²).

U pacjentów występowała cukrzyca typu 2 (54,1%), choroba niedokrwienna serca (30,8%), zaburzenia naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego (23,0%), przewlekła choroba nerek w stadium III i IV (22,2%; 19,3% pacjentów miało eGFR 30–59 ml/min/1,73 m², a 2,9% miało eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²), zastoinowa niewydolność serca (19,6%) i zespół bezdechu sennego (14,1%). 63,0% pacjentów przyjmowało cztery lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych.

Populacje niebadane w badaniu III fazy opisano w punktach 4.2, 4.3 i 4.4.

Dawki aprocitantanu 12,5 mg i 25 mg wykazały statystycznie istotne zmniejszenie SiSBP w porównaniu do placebo w 4. tygodniu. Wpływ leczenia był spójny w przypadku rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji siedzącej (SiDBP) (Tabela 3).

Tabela 3: Zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej (mmHg) mierzone przy minimalnym stężeniu leku przez uAOPB w 4. tygodniu leczenia metodą DB

Grupa leczenia	N	Pomiar początkowy # Średnia	LS Mean	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo	
				LS Mean	Wartość p
SiSBP (główny punkt końcowy)			LS Mean (97,5% CL)	LS Mean (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 Mean (95% CL)	LS Mean (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)	-	-

Obserwowana wartość początkowa.

* Statystycznie istotna różnica na poziomie 2,5%, jak określono w strategii badania.

CL = granica ufności; DB = podwójnie ślepa próba; DB-WD = podwójnie ślepa próba z odstawieniem;

LS Mean = średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; SiDBP = rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej; SiSBP = skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej.

Podczas leczenia DB-WD (część 3) wykazano utrzymywanie się działania aprocitentanu obniżającego ciśnienie tętnicze. U pacjentów ponownie zrandomizowanych do grupy placebo średni pomiar SiSBP zwiększył się, podczas gdy u pacjentów ponownie zrandomizowanych do grupy otrzymującej aprocitentan w dawce 25 mg średni wpływ na SiSBP był stabilny, co powodowało statystycznie istotną różnicę. Wpływ leczenia był spójny dla SiDBP (Tabela 4).

Tabela 4: Utrzymujące się zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej (mmHg), mierzone przy minimalnym stężeniu leku przez uAOPB w 40. tygodniu leczenia DB-WD

Grupa leczenia	N	DB-WD na początku badania # Średnia	LS Mean (95% CL)	Różnica w porównaniu do grupy otrzymującej placebo	
				LS Mean (95% CL)	Wartość p
SiSBP (główny drugorzędowy punkt końcowy)					
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)	-	-

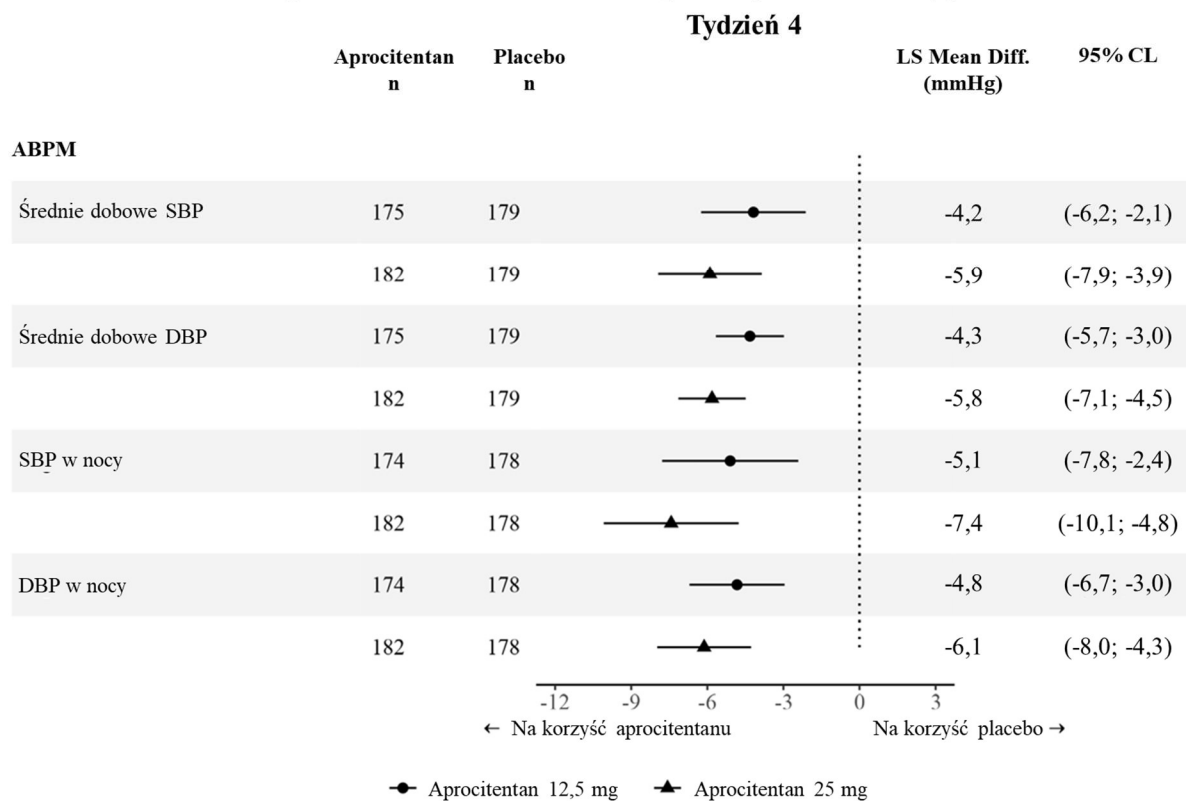
Obserwowana wartość początkowa. DB-WD na początku badania: Tydzień 36.

* Statystycznie istotna różnica na poziomie 5%, jak określono w strategii badania.

CL = granica ufności; DB-WD = podwójnie ślepa próba z odstawieniem; LS Mean = średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; SiDBP = rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej; SiSBP = skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej.

Działanie było również spójne w przypadku SBP i DBP mierzonych za pomocą ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi (ang. *ambulatory BP monitoring*, ABPM) i oceniane jako dzienny, nocny i 24-godzinny okres w tygodniu 4 (rys. 1) i tygodniu 40.

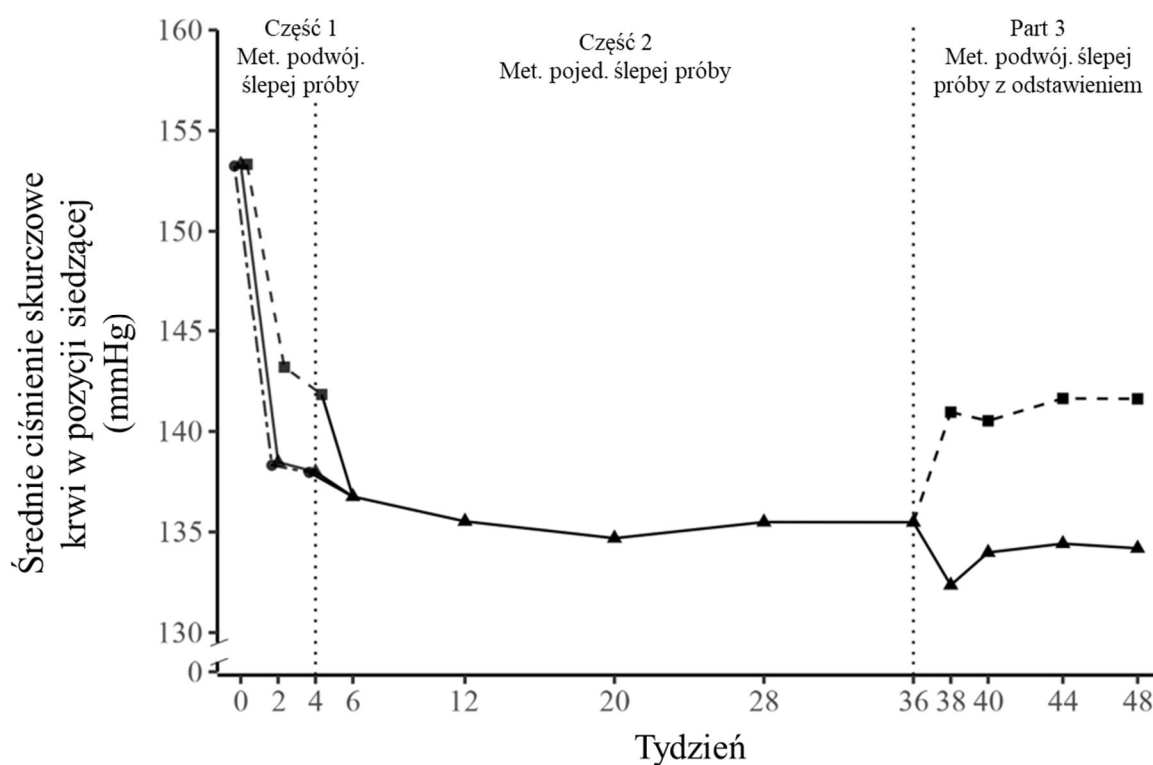
Rys. 1: Zmiany skorygowane o placebo w stosunku do wartości początkowej skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi mierzone za pomocą ABPM w 4. tygodniu



ABPM = ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi; BP = ciśnienie tętnicze; CL = granice ufności; DBP = rozkurczowe ciśnienie krwi; LS Mean Diff. = średnia różnica wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów w porównaniu z placebo; SBP = skurczowe ciśnienie krwi.

Znaczny odsetek (tj. co najmniej 90%) działania obniżającego ciśnienie tętnicze obserwowano w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia aprocitantanem.

Rys. 2: Średnie ciśnienie skurczowe w pozycji siedzącej mierzone przez uAOBP w ciągu 48 tygodni



	Liczba pacjentów											
Aprocitentan 12,5 mg	243	215	223									
Aprocitentan 25 mg	243	223	231	663	679	663	637	474	225	261	293	273
Placebo	244	220	224						252	267	284	284

---●--- Aprocitentan 12,5 mg —▲— Aprocitentan 25 mg -■- Placebo

Działanie aprocitentanu było spójne w podgrupach wiekowych (w tym u pacjentów w wieku ≥ 75 lat), płci, rasy (w tym u pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów), wskaźnika BMI, początkowego stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR) wyjściowy wynik eGFR i cukrzycy w wywiadzie medycznym i było zgodne z działaniem w całej populacji.

Wpływ na UACR/eGFR

Po 4 tygodniach zaobserwowano zmniejszenie UACR o 30% (wartości graniczne 20-39% 95% przedziału ufności) i 34% (wartości graniczne 25-42% 95% przedziału ufności) w przypadku aprocitentanu w dawce odpowiednio 12,5 mg i 25 mg w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy placebo. Ten wpływ ustąpił po zaprzestaniu leczenia. Jeśli chodzi o eGFR, średnie zmniejszenie o $-1,2$ ml/min / $1,73$ m² w przypadku aprocitentanu w dawce 12,5 mg i $-2,4$ ml/min / $1,73$ m² w przypadku aprocitentanu w dawce 25 mg wystąpiło w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia (w porównaniu do $-0,6$ ml/min / $1,73$ m² w przypadku placebo), a następnie nastąpiła stabilizacja eGFR, w tym u pacjentów z małymi (< 60 ml/min) wartościami początkowymi, do końca badania. Nie badano wpływu aprocitentanu na ochronę narządów końcowych.

Wpływ na śmiertelność i występowanie choroby sercowo-naczyniowej

Nie badano wpływu aprocitentanu na śmiertelność i występowanie choroby sercowo-naczyniowej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań aprocitentanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego (stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie aprocitentanu w osoczu (C_{max}) osiągnęto w czasie od 4 h do 5 h po podaniu dawki 25 mg. Stężenia w osoczu wzrastały proporcjonalnie do dawki po podaniu raz na dobę dawki 5 mg, 25 mg i 100 mg. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym nie jest znana.

Po podaniu raz na dobę stan stacjonarny został osiągnięty do dnia 8., a kumulacja w porównaniu do dnia pierwszego była około 3-krotna.

Wpływ pokarmu

Gdy produkt w postaci kapsułek (stosowany we wczesnych badaniach klinicznych) był przyjmowany z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem przez zdrowych ochotników, mediana czasu aprocitentanu do uzyskania wartości C_{max} (t_{max}) została osiągnięta około godzinę wcześniej, przy wartości C_{max} około 1,7-krotnie większej niż w stanie na czczo. Całkowita ekspozycja wyrażona jako wartość $AUC_{0-\infty}$ była w przybliżeniu 1,2-krotnie większa niż obserwowana w stanie na czczo. Nie badano specjalnie wpływu pokarmu w przypadku tabletek powlekanych. W zasadniczym badaniu III fazy, aprocitentan w postaci tabletek powlekanych podawano niezależnie od spożycia pokarmu. Nie oczekuje się, że pokarm będzie mieć wpływ na wchłanianie aprocitentanu.

Dystrybucja

Aprocitentan miał pozorną objętość dystrybucji około 20 l i silnie wiązał się z białkami osocza (> 99%). Stosunek krwi do osocza wynosił 0,63.

Metabolizm

Aprocitentan był niemal wyłącznie wykrywany w postaci niezmienionej w osoczu.

Głównymi szlakami metabolicznymi aprocitentanu były N-glukozydacja grupy sulfamidów katalizowana przez transferazy glukuronilowe UGT1A1 i UGT2B7 oraz hydroliza grupy sulfamidowej do odpowiedniej aminopirymidyny. Hydroliza była w większości nieenzymatyczna.

Eliminacja

Po podaniu znakowanej radioizotopem dawki aprocitentanu około 52% radioaktywnego materiału związanego z lekiem zostało usunięte z moczem, a 25% z kałem. Łącznie 0,2% i 6,8% podanej dawki aprocitentanu zostało odzyskane w moczu i kale w postaci niezmienionej.

Pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 0,30 l/h. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji aprocitentanu wynosi około 46 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku (18–84 lat), płci, masy ciała ani rasy na PK aprocitentanu.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowita ekspozycja na aprocitentan (AUC) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min) w porównaniu z osobami zdrowymi była zwiększona średnio o 40%.

Zwiększenie to nie jest uważane za istotne klinicznie (patrz punkt 4.2). Czynność nerek nie wpływała na wiązanie aprocitentanu z białkami osocza.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowita ekspozycja na aprocitentan (AUC) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa i Puga) w porównaniu z osobami zdrowymi była zwiększona średnio o 23%. Zwiększenie to nie jest uważane za istotne klinicznie (patrz punkt 4.2). Czynność wątroby nie miała wpływu na wiązanie aprocitentanu z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz fototoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wyniki badań histologicznych w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym (zmiany zwyrodnieniowe wątroby, wyniki badań w jamie nosowej i zmiany w jądrach) obserwowano tylko przy narażeniu wystarczająco przekraczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój

Zwyrodnienie kanalików jąder obserwowano po wielokrotnym podaniu u szczurów i psów z marginesem bezpieczeństwa wynoszącym odpowiednio 8 (20,6) i 4,9 (16,6)-krotnie więcej niż całkowita (wolna) ekspozycja przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi. Nie stwierdzono jednak żadnego wpływu na płodność lub spermatogenezę u samców szczurów.

U samic szczurów zaobserwowano minimalnie zwiększone straty przed implantacją (mniejsza liczba ciałek żółtych, miejsc implantacji i żywych zarodków) po 11 (29)-krotnej całkowitej (wolnej) ekspozycji po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na zachowanie parzenia się i działanie reprodukcyjne.

Aprocitentan nie indukował teratogenności w badaniach na ciężarnych szczurach i królikach, z marginesami bezpieczeństwa wynoszącymi odpowiednio 2 (6) i 14 (3)-krotność całkowitej (wolnej) ekspozycji po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Jednak leki ERAs jako klasa wykazały teratogenność u szczurów i królików, gdzie obserwowane wady rozwojowe wskazują na poważny wpływ na procesy rozwojowe we wczesnym okresie ciąży (migracja komórek grzebienia nerwowego). Ponieważ możliwe działanie teratogenne aprocitentanu badano tylko przy narażeniu nieznacznie przekraczającym maksymalną zalecaną dawkę dla ludzi, nie wiadomo, które narażenia mogą wywoływać niekorzystny wpływ na rozwój zarodka i płodu.

W badaniach rozwoju przed i pourodzeniowego u samic szczurów otrzymujących aprocitentan od późnej ciąży po okres laktacji wykazano zmniejszoną przeżywalność miotów i zaburzenia zdolności rozrodczych potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Powłoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Hydroksypropyloceluloza
Trietylu cytrynian
Talk
Krzemionka koloidalna uwodniona
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (butelka z HDPE lub blistry) w celu ochrony przed wilgocią (brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego).

Przechowywać butelkę z HDPE szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

Biała, nieprzezroczysta butelka z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelką indukcyjną, zawierająca żel krzemionkowy jako środek osuszający i 30 tabletek powlekanych.

Perforowane blistry jednodawkowe w formowanej na zimno folii aluminiowej, ze środkiem osuszającym i warstwą z folii aluminiowej do wyciskania tabletek, zawierające 10 x 1 tabletek powlekanych.

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

Biała, nieprzezroczysta butelka z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelką indukcyjną, zawierająca żel krzemionkowy jako środek osuszający i 30 tabletek powlekanych.

Perforowane blistry jednodawkowe w formowanej na zimno folii aluminiowej, ze środkiem osuszającym i warstwą z folii aluminiowej do wyciskania tabletek, zawierające 10 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy JERAYGO jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pacjenci, którzy będą używać produkt leczniczy JERAYGO będą mieli dostęp do/otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Karta pacjenta

Karta pacjenta, skierowana do pacjentów, którym przepisano produkt leczniczy JERYGO, powinna zawierać następujące kluczowe elementy/instrukcje:

Teratogenność:

- Lek JERAYGO może zaszkodzić rozwojowi nienarodzonego dziecka.
- Pacjentki w ciąży nie mogą stosować produktu leczniczego JERAYGO.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
- Zalecenie dotyczące wykonania testu ciąży przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego JERAYGO, co miesiąc w trakcie leczenia i miesiąc po przerwaniu leczenia.
- Konieczność natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdej ciąży, która może wystąpić.

Uszkodzenie wątroby:

- Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, ponieważ, podobnie jak w przypadku innych leków tej samej klasy, produkt leczniczy JERAYGO może powodować uszkodzenie wątroby.
 - Opis objawów, które mogą wystąpić w przypadku problemów dotyczących wątroby.
 - Konieczność zgłaszania lekarzowi leczącemu jakichkolwiek objawów, które mogą być spowodowane problemami dotyczącymi wątroby.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Interwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego aprocitentanu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki randomizowanego badania z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną przeprowadzonego u dorosłych pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Raport końcowy 31 marca 2031 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

aprocitentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 12,5 mg aprocitentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1818/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

JERAYGO 12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

aprocitentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 12,5 mg aprocitentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1818/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (BUTELKA)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

aprocitentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg aprocitentan

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1818/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

JERAYGO 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

aprocitentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg aprocitentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1818/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO (BLISTER)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

aprocitentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg aprocitentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

10 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnych blistrach w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1818/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

JERAYGO 12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNODAWKOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 12,5 mg tabletki

aprocitentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Idorsia

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

aprocitentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg aprocitentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

10 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnych blistrach w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1818/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

JERAYGO 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNODAWKOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JERAYGO 25 mg tabletki

aprocitentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Idorsia

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Karta pacjenta

KARTA PACJENTA JERAYGO (aproclentan)

Do leczenia opornego wysokiego ciśnienia krwi (nadciśnienia tętniczego)

Ta karta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy pamiętać podczas leczenia produktem JERAYGO.

Kartę należy pokazać każdemu lekarzowi, u którego pacjent się leczy.

Ważne jest, aby w przypadku zauważenia objawów problemów dotyczących wątroby lub zajścia w ciążę podczas leczenia produktem JERAYGO natychmiast zgłosić to lekarzowi przepisującemu lek.

Imię i nazwisko lekarza przepisującego lek:

Numer telefonu lekarza przepisującego:

Ciąża

Lek JERAYGO może zaszkodzić rozwojowi nienarodzonego dziecka. Dlatego kobiety w ciąży nie mogą przyjmować leku JERAYGO, i nie mogą zachodzić w ciążę podczas leczenia lekiem JERAYGO.

Zaleca się wykonywanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem JERAYGO, raz w miesiącu w trakcie leczenia i miesiąc po zaprzestaniu leczenia, nawet jeśli pacjentka uważa, że nie jest w ciąży.

Antykoncepcja

Podczas przyjmowania leku JERAYGO i przez miesiąc po zaprzestaniu leczenia konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Należy pamiętać, aby omówić z lekarzem metodę antykoncepcji i wszelkie pytania, które pacjentka może mieć.

Choroby wątroby

Lek JERAYGO może powodować problemy dotyczące wątroby. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku JERAYGO lekarz przeprowadzi badanie krwi pacjenta. Objawy, że wątroba pacjenta może nie działać prawidłowo, to:

- nudności lub wymioty
- gorączka,
- ból w prawej górnej części brzucha

- zażółcenie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka)
- ciemna barwa moczu
- świąd skóry
- nietypowe zmęczenie lub wyczerpanie (letarg lub męczliwość)
- utrata apetytu,

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane JERAYGO 25 mg tabletki powlekane aprocitentan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Oprócz tej ulotki w pudełku tego leku znajduje się karta pacjenta. Ta karta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które należy znać przed, w trakcie i po leczeniu tym lekiem.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek JERAYGO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku JERAYGO
3. Jak stosować lek JERAYGO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek JERAYGO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek JERAYGO i w jakim celu się go stosuje

Lek JERAYGO zawiera substancję czynną zwaną aprocitentan, która należy do klasy leków zwanych antagonistami receptora endoteliny.

Ten lek jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego (wysokiego ciśnienia krwi) u osób dorosłych, których ciśnienie krwi nie może być odpowiednio kontrolowane za pomocą co najmniej trzech innych leków (tak zwane nadciśnienie odporne).

Lek ten działa poprzez zapobieganie zwężaniu naczyń krwionośnych; w rezultacie naczynia krwionośne rozluźniają się i ciśnienie krwi zostaje obniżone.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku JERAYGO

Kiedy nie przyjmować leku JERAYGO

- jeśli pacjent ma uczulenie na aprocitentan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje zajść w ciążę lub może zajść w ciążę, ponieważ nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji. Patrz punkt 2. „Ciąża i karmienie piersią”.
- jeśli pacjentka karmi piersią. Patrz punkt 2. „Ciąża i karmienie piersią”.

- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby Patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli podczas przyjmowania tego leku u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych chorób przed rozpoczęciem leczenia lub jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Problemy dotyczące wątroby

Jak inne leki, które należą do tej samej grupy leków, co lek JERAYGO może powodować uszkodzenia wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wykonać badania krwi u pacjenta, aby sprawdzić, czy wątroba działa prawidłowo; może to również sprawdzać w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia objawów problemów dotyczących wątroby, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

- nudności lub wymioty;
- gorączka;
- ból w prawej górnej części brzucha;
- żółtaczka (zażółcenie skóry lub białkówki oczu);
- ciemna barwa moczu;
- świąd skóry;
- nietypowe zmęczenie lub wyczerpanie;
- utrata apetytu.

Obrzęk (obrzęk/zatrzymanie płynów)

Jeśli u pacjenta występują objawy obrzęku podczas stosowania tego leku, takie jak nietypowe zwiększenie masy ciała lub obrzęk kostek, stóp lub nóg, szczególnie we wczesnych tygodniach leczenia, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Pomoże on pacjentowi leczyć te działania niepożądane.

Choroba serca

Nie zaleca się stosowania leku JERAYGO u pacjentów z niestabilnymi lub ciężkimi chorobami serca. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów objawy:

- duszność;
- budzenie się z powodu duszności w nocy;
- łatwe męczenie się po niewielkiej aktywności fizycznej, takiej jak chodzenie;
- szybkie zwiększenie się masy ciała;
- opuchnięte kostki lub stopy;
- ból i dyskomfort w klatce piersiowej.

Niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białko w czerwonych krwinkach, które przenosi tlen w organizmie) i wartości hematokrytu (ilości czerwonych krwinek we krwi), które może prowadzić do niedokrwistości, wystąpiło w przypadku stosowania tego leku i innych antagonistów receptora endoteliny. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy niedokrwistości, w tym:

- zawroty głowy,
- zmęczenie/złe samopoczucie/osłabienie;
- szybka akcja serca, kołatanie;
- bladość.

Problemy dotyczące nerek

Pacjentom z umiarkowanym zmniejszeniem czynności nerek może zagrażać większe ryzyko rozwoju obrzęku i niedokrwistości podczas leczenia. Nie zaleca się leczenia lekiem JERAYGO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi

Jeśli pacjent ma 75 lat lub więcej, podczas leczenia może mu zagrażać większe ryzyko rozwoju obrzęków, niedokrwistości i chorób sercowo-naczyniowych. W związku z tym lekarz powinien kontrolować stężenie hemoglobiny i wszelkie objawy obrzęku lub choroby serca.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek JERAYGO nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek JERAYGO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje również metotreksat (lek stosowany w leczeniu raka, reumatoidalnego zapalenia stawów lub łuszczycy) lub tyzanidynę (lek stosowany w leczeniu skurczów mięśni). Lek JERAYGO może zakłócać działanie tych leków.

Ciąża i karmienie piersią-

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna stosować tego leku.

Może dojść do uszkodzeń u niemowląt narażonych na działanie leku JERAYGO w okresie płodowym.

- **Nie wolno** stosować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży podczas przyjmowania tego leku lub krótko po przerwaniu jego stosowania (do jednego miesiąca), powinna **niewłócznie skontaktować się z lekarzem**.
- Jeśli pacjentka jest kobietą, która może zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania tego leku i przez miesiąc po przerwaniu leczenia. Ten lek może zmniejszyć skuteczność hormonalnych metod antykoncepcji, dlatego zaleca się dodanie barierowej metody antykoncepcyjnej. Należy porozmawiać o tym z lekarzem.
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zaleci wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, co miesiąc podczas przyjmowania tego leku i po upływie miesiąca od zaprzestania przyjmowania leku.

Informacje te zostały podsumowane w karcie pacjenta dołączonej do opakowania tego leku.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać przyjmowanie tego leku (patrz punkt 2, „Kiedy nie przyjmować leku JERAYGO”).

Nie wiadomo, czy lek JERAYGO przenika do mleka ludzkiego. Podczas stosowania tego leku nie wolno karmić piersią (patrz punkt 2, „Kiedy nie przyjmować leku JERAYGO”). Należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek JERAYGO może powodować działania niepożądane, takie jak ból głowy lub niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie) (wymienione w punkcie 4), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek JERAYGO zawiera laktozę i sól

Ten lek zawiera cukier zwany laktozą. Jeśli u pacjenta występuje nietolerancja niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek JERAYGO

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz określi dawkę leku JERAYGO, którą pacjent powinien przyjmować. Zalecana dawka to jedna tabletki 12,5 mg raz na dobę. Następnie, jeśli u pacjenta nie występują istotne działania niepożądane i jeśli lekarz uzna, że ciśnienie krwi powinno być dalej obniżone, dawka leku może zostać zwiększona do jednej tabletki 25 mg raz na dobę.

Tabletki są przeznaczone do połknięcia w całości. Ten lek można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku JERAYGO

Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę tego leku, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku JERAYGO

Jeśli pacjent zapomni przyjąć ten lek, należy przyjąć zwykłą dawkę następnego dnia i nie przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nie wolno przyjmować dwóch dawek leku tego samego dnia.

Przerwanie przyjmowania leku JERAYGO

Pacjent musi kontynuować przyjmowanie tego leku w celu kontrolowania wysokiego ciśnienia krwi (nadciśnienia). Nie należy przerywać przyjmowania leku JERAYGO, chyba że pacjent uzgodnił to z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lek może powodować następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- Obrzęk (opuchlizna, na przykład kostek i stóp) / zatrzymanie płynów (patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 leczonych pacjentów):

- Niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek lub zmniejszone stężenie hemoglobiny) (patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)
- Nadwrażliwość (reakcje uczuleniowe)
- Dusznosc (zadyszka)
- Ból głowy
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła)

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100 leczonych pacjentów):

- Niedociśnienie (niskie ciśnienie tętnicze)
- Podwyższone wartości wyników badań czynności wątroby
- Zaczerwienie skóry
- Zmniejszenie szybkości filtracji w nerkach podczas rozpoczynania leczenia
- Zwiększenie masy ciała podczas rozpoczynania leczenia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek JERAYGO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i opakowaniu (butelka i blister) po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (butelka lub blistry) w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek JERAYGO

Substancją czynną leku jest aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 12,5 mg aprocitentanu.

JERAYGO 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 25 mg aprocitentanu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletek: kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek JERAYGO zawiera laktozę i sól”), hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek JERAYGO zawiera laktozę i sól”), magnezu stearynian i celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka: alkohol poliwinylowy (E1203), hydroksypropyloceluloza (E463), trietylu cytrynian, talk (E553b), krzemionka koloidalna uwodniona (E551), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żółty żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek JERAYGO i co zawiera opakowanie

JERAYGO 12,5 mg jest dostarczany w postaci żółtych lub pomarańczowych, okrągłych, obustronnie wypukłych (o średnicy 6 mm) tabletek powlekanych z wytłoczonymi literami „AN” po jednej stronie i bez oznaczeń po drugiej stronie.

JERAYGO 25 mg jest dostarczany w postaci różowych, okrągłych, obustronnie wypukłych (o średnicy 6 mm) tabletek powlekanych z wytłoczonymi literami „AN” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

Lek JERAYGO (12,5 mg i 25 mg) jest dostępny w butelkach po 30 tabletek powlekanych oraz w blistrach po 10 × 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.