

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película
JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de aprocitentano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 12,5 mg contém 54 mg de lactose mono-hidratada.

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de aprocitentano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 25 mg contém 45,7 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo a cor de laranja, redondo (6 mm de diâmetro), biconvexo, com «AN» impresso numa das faces e liso na outra face.

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cor-de-rosa, redondo (6 mm de diâmetro), biconvexo, com «AN» impresso numa das faces e «25» impresso na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

JERAYGO é indicado para o tratamento de hipertensão resistente em doentes adultos, em combinação com, pelo menos, três medicamentos anti-hipertensores (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 12,5 mg, por via oral, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 25 mg uma vez por dia em doentes que tolerem a dose de 12,5 mg dose e necessitem de controlo mais rigoroso da tensão arterial (TA) (ver secção 4.4).

Dose omitida

Se o doente se esquecer de tomar uma dose, deve ser instruído no sentido de retomar o tratamento no dia seguinte e não tomar duas doses no mesmo dia.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2). A experiência clínica em doentes com mais de 75 anos de idade é limitada (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (incluindo compromisso grave com taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 15–29 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

O aprocitentano não foi estudado em doentes com TFGe <15 ml/min ou em doentes submetidos a diálise; JERAYGO não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A ou B de Child-Pugh, respetivamente) (ver secção 5.2).

O aprocitentano não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh); JERAYGO não pode ser iniciado nestes doentes (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de aprocitentano em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

JERAYGO pode ser tomado com ou sem refeições (ver secção 5.2).

Os comprimidos revestidos por película não são ranhurados e destinam-se a ser engolidos inteiros.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção adequada (ver secções 4.4 e 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh; com ou sem cirrose) (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres com potencial para engravidar, grávidas e mulheres que estejam a amamentar

JERAYGO é contraindicado em grávidas, mulheres que estejam a amamentar e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção fiável (ver secções 4.3 e 4.6).

Recomenda-se a realização de testes de gravidez antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e um mês após a interrupção do tratamento, para possibilitar a deteção de gravidez (ver secção 4.6).

Hepatotoxicidade

Aumentos de aminotransferases e hepatotoxicidade são efeitos conhecidos de outros antagonistas dos recetores da endotelina (ERA). Foram infrequentemente comunicados aumentos de transaminases em ensaios clínicos de aprocitentano (ver secção 4.8)

JERAYGO não pode ser iniciado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3) e não é recomendado em doentes com aminotransferases elevadas ($>3 \times$ limite superior do normal [LSN]). Devem ser obtidos testes das enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento com JERAYGO.

Durante o tratamento, é recomendada a monitorização das enzimas hepáticas. Se ocorrerem aumentos sustentados, inexplicáveis e clinicamente relevantes de aminotransferases, ou se os aumentos forem acompanhados por um aumento da bilirrubina $>2 \times$ LSN, ou por sintomas clínicos de hepatotoxicidade, JERAYGO deve ser descontinuado.

Retenção de líquidos

Edema periférico e retenção de líquidos são efeitos conhecidos dos ERA, e foram observados em estudos clínicos com aprocitentano (ver secção 4.8). Após o início do tratamento, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de retenção de líquidos, como edema ou ganho de peso. Caso ocorra retenção de líquidos clinicamente significativa, o doente deve ser avaliado, para determinar a causa e a necessidade de tratamento de suporte adicional, incluindo diuréticos adicionais ou o aumento da dose do diurético prescrito no momento (conforme apropriado), antes de ser considerada a redução da dose ou a descontinuação de JERAYGO.

Em doentes tratados com diuréticos da ansa antes do início da terapêutica com JERAYGO, o diurético da ansa não deve ser alterado para um diurético menos eficaz aquando do início da terapêutica.

Os doentes com compromisso renal subjacente (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) ou insuficiência cardíaca preexistente medicados com JERAYGO podem enfrentar um maior risco de desenvolverem retenção de líquidos, assim como os doentes idosos (idade >65 anos), doentes com diabetes, ou doentes gravemente obesos (índice de massa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m²). Ao mudar para a dose de 25 mg, o risco de aumentar a retenção de líquidos, agravando, potencialmente, a insuficiência cardíaca ou os acontecimentos cardiovasculares (CV), deve ser tido em consideração nestes doentes.

Acontecimentos cardiovasculares

O aprocitentano não foi estudado em doentes com doença cardíaca instável ou grave, como arritmia sintomática não controlada (incluindo fibrilhação auricular), insuficiência cardíaca de Classe III–IV da New York Heart Association ou Classe II com valvulopatia relevante, com concentração plasmática de NT-proBNP ≥ 500 pg/ml, ou com angina instável, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório ou AVC recente (há menos de 6 meses). JERAYGO não é recomendado nestes doentes.

Devido ao risco geral de acontecimentos CV em doentes com hipertensão resistente, e dado que o aprocitentano pode causar retenção de líquidos, os doentes com elevado risco de desenvolverem

insuficiência cardíaca congestiva ou outros acontecimentos CV devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de retenção de líquidos.

O benefício e risco da continuação ou descontinuação do JERAYGO em doentes que experienciem acontecimentos CV durante o tratamento devem ser avaliados caso a caso.

Diminuição da hemoglobina

Foram notificadas diminuições da concentração de hemoglobina e do hematócrito após a administração de ERA, observadas em estudos clínicos com o aprocitentano (ver secção 4.8). Estas diminuições foram atribuídas à expansão do volume plasmático (hemodiluição). Nos estudos clínicos do aprocitentano, estas diminuições estabilizaram ao fim de 4 semanas de tratamento, permaneceram estáveis durante o tratamento crónico e foram reversíveis no prazo de 4 semanas após a descontinuação.

O tratamento com JERAYGO não é recomendado em doentes com anemia grave (<8 g/dl). Se clinicamente indicado, as concentrações de hemoglobina devem ser medidas antes do início do tratamento e durante o mesmo. Caso se observem sinais e sintomas relacionados com a diminuição da hemoglobina, deve ser considerada a descontinuação de JERAYGO.

Compromisso renal

Os doentes com TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² podem apresentar um risco mais elevado de desenvolverem anemia e edema/retenção de líquidos durante o tratamento com JERAYGO. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da hemoglobina, bem como de sinais de retenção de líquidos ou insuficiência cardíaca.

Não existe experiência clínica com a utilização de aprocitentano em doentes com hipertensão resistente e TFGe <15 ml/min/1,73 m², ou em doentes submetidos a diálise. Por conseguinte, JERAYGO não é recomendado nestes doentes.

Doentes com idade ≥75 anos

Os doentes com idade ≥75 anos podem apresentar um risco mais elevado de desenvolverem anemia, edema/retenção de líquidos, insuficiência cardíaca e acontecimentos cerebrovasculares. Recomenda-se a monitorização da hemoglobina, bem como de sinais de retenção de líquidos ou insuficiência cardíaca.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lactose mono-hidratada

JERAYGO contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Sódio

JERAYGO contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética do aprocitentano

Com base no seu perfil farmacocinético (FC), não é de esperar que a exposição ao aprocitentano seja afetada por outros medicamentos que sejam inibidores ou indutores de transportadores e/ou enzimas CYP.

Efeitos do aprocitentano sobre a farmacocinética de outros medicamentos

Enzimas CYP e substratos da BCRP

Num estudo clínico realizado em participantes saudáveis, a coadministração de 50 mg de aprocitentano uma vez por dia com o substrato sensível da CYP3A4 midazolam não afetou a FC do midazolam, tendo-se concluído que não ocorrem interações com enzimas CYP, à exceção da potencial indução das enzimas CYP2B6 e CYP1A2 descrita em baixo.

Os estudos *in vitro* são inconclusivos relativamente ao potencial do aprocitentano para induzir CYP2B6 e CYP1A2. A indução *in vivo* não pode ser excluída. Recomenda-se prudência quando o aprocitentano é coadministrado com substratos de CYP1A2 com índice terapêutico estreito (por exemplo, tizanidina).

Num estudo clínico realizado em participantes saudáveis medicados com 25 mg de aprocitentano e rosuvastatina, um substrato da BCRP, a administração uma vez por dia de aprocitentano aumentou a C_{max} da rosuvastatina em 40%. Contudo, a exposição total à rosuvastatina expressa como $AUC_{0-\infty}$ manteve-se inalterada. Por conseguinte, os substratos da BCRP podem ser administrados com o aprocitentano.

O aprocitentano não afeta a FC de medicamentos cuja FC seja dependente de transporte ativo, com exceção dos substratos do OAT3, conforme descrito a seguir.

Substratos do OAT3

In vitro, o aprocitentano é um inibidor do OAT3. Por conseguinte, o aprocitentano pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção seja dependente do OAT3. Não é de excluir a possibilidade de isto poder resultar num efeito clinicamente relevante sobre a FC de substratos do OAT3 administrados concomitantemente, uma vez que não foi realizado um estudo de interação específico. Por conseguinte, devem adotar-se precauções quando são administrados concomitantemente substratos do OAT3 com um índice terapêutico estreito (p. ex., metotrexato).

Contraceptivos hormonais

A potencial interação entre o aprocitentano e os contraceptivos hormonais não foi estudada. Por conseguinte, as mulheres que utilizem contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Utilização em mulheres com potencial para engravidar/contraceção em doentes do sexo feminino

A utilização de JERAYGO é contraindicada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas da necessidade de utilizarem métodos de contraceção fiáveis durante o tratamento e durante um mês após a descontinuação do mesmo, pois não devem engravidar durante este período. Uma vez que não foi estudada a potencial interação entre o aprocitentano e os contraceptivos hormonais, as mulheres que utilizem contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira.

Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar realizem um teste de gravidez antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e um mês após a interrupção do tratamento, para possibilitar a deteção de gravidez. Se for detetada gravidez, o JERAYGO tem de ser descontinuado (ver secções 4.3 e 4.4).

A embalagem inclui um cartão destinado ao doente. Este cartão contém informações relativas ao risco de lesões no feto, à necessidade de utilização de medidas de contraceção e à recomendação de testes de gravidez.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de aprocitentano em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos em animais com outros ERA revelaram toxicidade reprodutiva, JERAYGO é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se o aprocitentano ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Em ratos, o aprocitentano foi excretado no leite durante o aleitamento.

Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. JERAYGO é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Foi observado um aumento da incidência de dilatação tubular testicular e, como consequência a longo prazo, de degeneração/atrofia tubular, em ratos machos após tratamento com aprocitentano, à semelhança de outros ERA. Contudo, apenas se observou estes efeitos com doses de aprocitentano muito mais elevadas do que a dose máxima recomendada para os humanos, e não ocorreram efeitos sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

Foi observada uma diminuição do número de espermatozoides em doentes medicados com outros ERA. Desconhece-se se o aprocitentano pode afetar adversamente a espermatogénese em homens.

Em ratos fêmeas, o aprocitentano aumentou ligeiramente a perda pré-implantação (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de aprocitentano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Contudo, podem ocorrer ocasionalmente reações adversas (p. ex., cefaleia ou hipotensão) que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência com o aprocitentano foram edema/retenção de líquidos (9,1% [12,5 mg] e 18,4% [25 mg]) e hemoglobina diminuída (3,7% [12,5 mg] e 1,2% [25 mg]) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança do aprocitentano foi avaliada num estudo clínico de Fase 3 controlado por placebo (ver secção 5.1). Neste estudo, 724 doentes receberam aprocitentano, sendo 633 doentes tratados durante, pelo menos, 26 semanas, 192 doentes tratados durante, pelo menos, 47 semanas, e 99 doentes tratados durante, pelo menos, 48 semanas.

A frequência das reações adversas foi definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores ^a	Frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemoglobina diminuída ^b	Frequente
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ^c	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequente
Vasculopatias	Hipotensão	Pouco frequente
	Rubor	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia ^d	Frequente
Afecções hepatobiliares	Transaminase aumentada	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema/retenção de líquidos ^e	Muito frequente
Exames complementares de diagnóstico	Taxa de filtração glomerular diminuída durante o tratamento inicial	Pouco frequente
	Aumento de peso durante o tratamento inicial	Pouco frequente

^a Infeção das vias respiratórias superiores inclui faringite, nasofaringite.

^b Hemoglobina diminuída inclui anemia.

^c Hipersensibilidade inclui erupção cutânea, eritema, edema alérgico, dermatite alérgica.

^d Dispneia inclui dispneia de esforço.

^e Edema/retenção de líquidos inclui, sobretudo, edema periférico, retenção de líquidos, edema facial.

Descrição de determinadas reações adversas

Edema/retenção de líquidos

Os acontecimentos de edema/retenção de líquidos aparentam estar relacionados com a dose (9,1% [12,5 mg] e 18,4% [25 mg] durante o tratamento de 4 semanas em dupla ocultação [DO]).

Ao longo de todo o estudo, 0,8% dos doentes descontinuaram o tratamento com a dose de 25 mg de apocritano devido a edema/retenção de líquidos.

As ações a adotar caso ocorra edema/retenção de líquidos encontram-se descritas na secção 4.4.

Foi observado um aumento médio do peso corporal de +0,4 kg e +0,6 kg em doentes a tomarem 12,5 mg e 25 mg de apocritano, respetivamente, em comparação com -0,2 kg em doentes a tomarem placebo durante o tratamento em DO de 4 semanas (Parte 1). Este aumento desapareceu durante o tratamento em ocultação simples (OS) de 32 semanas (Parte 2).

Transaminases aumentadas

Foram notificados aumentos de alanina/aspartato aminotransferase (ALT/AST) >3 × LSN em 0% e 0,4% dos doentes a receberem JERAYGO 12,5 mg e 25 mg, respetivamente, em comparação com 0,9% em doentes a receberem placebo durante o tratamento em DO inicial de 4 semanas (Parte 1). Estes acontecimentos foram notificados em 1,5% dos doentes durante o tratamento em OS de 32 semanas (Parte 2), quando todos os participantes receberam 25 mg. Estes acontecimentos foram notificados em 1,3% dos doentes durante as 12 semanas do tratamento de retirada em dupla ocultação (DO-RE) (Parte 3) com 25 mg, comparativamente com 1,0% com placebo. Não ocorreram notificações de doentes com ALT e/ou AST >3 × LSN e bilirrubina total >2 × LSN no estudo.

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram casos de reações de hipersensibilidade (ou seja, erupção cutânea, eritema, edema alérgico, dermatite alérgica) nas primeiras 2 semanas de tratamento, que foram ligeiros a moderados. Dois doentes descontinuaram o tratamento, um dos quais foi hospitalizado.

Hemoglobina diminuída

Os valores médios de hemoglobina no início do estudo eram de 13,9, 13,9 e 14,1 g/dl para o aprocitentano 12,5 mg, aprocitentano 25 mg e placebo, respetivamente. Durante o tratamento em DO de 4 semanas (Parte 1), foi notificada uma diminuição média da hemoglobina de 0,80 e 0,85 g/dl em doentes a receberem aprocitentano 12,5 e 25 mg, respetivamente, em comparação com uma diminuição de 0,4 g/dl em doentes a receberem placebo. No final do tratamento em OS de 32 semanas (Parte 2), durante o qual todos os doentes receberam aprocitentano 25 mg, a diminuição média da hemoglobina permanecia inalterada, nos 0,87 g/dl, comparativamente com o observado no início do estudo. A reversibilidade do efeito foi observada no prazo de 4 semanas após a descontinuação.

Uma diminuição, desde o início do estudo, da concentração de hemoglobina para valores inferiores a 10 g/dl, foi notificada em 6,4% dos doentes durante as 48 semanas de exposição a aprocitentano 25 mg. Nestes doentes, o intervalo de hemoglobina aquando do início do estudo era de 10,3 a 15,4 g/dl.

As ações a adotar caso ocorra diminuição da hemoglobina encontram-se descritas na secção 4.4.

Taxa de filtração glomerular diminuída

A TFGe média aquando do início do estudo era de 76,2, 76,7 e 76,2 ml/min/1,73 m² para o aprocitentano 12,5 mg, aprocitentano 25 mg e placebo, respetivamente. Durante o tratamento em DO de 4 semanas (Parte 1), foi notificada uma diminuição média da TFGe de 1,2 e 2,4 ml/min/1,73 m² em doentes a receberem aprocitentano 12,5 e 25 mg, respetivamente, em comparação com uma diminuição de 0,6 ml/min/1,73 m² em doentes a receberem placebo. No final do tratamento em OS de 32 semanas (Parte 2), a diminuição média da TFGe era de 2,3 ml/min/1,73 m²; este valor permaneceu estável até ao fim do estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O aprocitentano foi administrado como uma dose única até aos 600 mg, e como doses múltiplas até aos 100 mg por dia, a participantes saudáveis (24 e 4 superiores à dose máxima aprovada, respetivamente).

Foram observadas reações adversas de cefaleia, congestão nasal e infeção das vias respiratórias superiores.

Na eventualidade de uma sobredosagem, devem ser adotadas medidas de suporte padrão, conforme necessário. Devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT com concentrações muito elevadas (ou seja, mais de 22 comprimidos de aprocitentano 12,5 mg), deve ser considerada a monitorização do ECG. É improvável que a diálise seja eficaz, uma vez que o aprocitentano apresenta um elevado grau de ligação a proteínas (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hipertensores, outros anti-hipertensores, código ATC: C02KN01

Mecanismo de ação

A endotelina (ET)-1, através dos seus recetores (ET_A e ET_B), medeia uma variedade de efeitos, como a vasoconstrição, fibrose, proliferação celular e inflamação, e apresenta-se com regulação ascendente na hipertensão. O aprocitentano é um ERA duplo, que inibe a ligação da ET-1 aos recetores ET_A e ET_B, e consequentemente os efeitos mediados por estes recetores.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo rigoroso do intervalo QT em participantes saudáveis, a administração uma vez por dia de 25 mg (dose terapêutica máxima) de aprocitentano no estado de equilíbrio não prolongou o intervalo QTc, uma vez que o limite superior do intervalo de confiança de 90% da alteração média, desde o início do estudo, do QTc corrigido em função do placebo foi inferior a 10 ms.

Para doses quatro vezes superiores à dose terapêutica máxima (100 mg), o limite superior do intervalo de confiança de 90% da alteração média, desde o início do estudo, do QTc corrigido em função do placebo foi 10,4 ms.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do aprocitentano foi avaliada num estudo multicêntrico de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo.

Doentes com TA não controlada (tensão arterial sistólica [TAS] ≥ 140 mmHg) apesar de, pelo menos, três medicamentos anti-hipertensores, e após exclusão de hipertensão pseudorresistente (p. ex., efeito de bata branca, medição incorreta da TA, causas secundárias de hipertensão), foram considerados como tendo hipertensão resistente.

Os doentes transitaram para terapêutica anti-hipertensora de base padronizada, constituída por um bloqueador dos recetores da angiotensina (valsartan 160 mg), um bloqueador dos canais de cálcio (amlodipina 5 ou 10 mg) e um diurético (hidroclorotiazida 25 mg), ao longo do estudo. Os doentes com utilização concomitante de bloqueadores beta continuaram este tratamento ao longo do estudo, para além da terapêutica anti-hipertensora de base padronizada e o tratamento do estudo.

Um total de 730 doentes recebeu aprocitentano 12,5 mg, aprocitentano 25 mg ou placebo uma vez por dia durante o tratamento em DO de 4 semanas inicial (Parte 1). Após esse período, os doentes receberam aprocitentano 25 mg uma vez por dia durante o tratamento em OS de 32 semanas (Parte 2). No final das 32 semanas, os doentes foram novamente aleatorizados para receberem aprocitentano 25 mg ou placebo, uma vez por dia, durante o tratamento em DO-RE de 12 semanas (Parte 3) (Tabela 2).

Tabela 2: Desenho do estudo de Fase 3

	Tratamento	Parte 1 (4 semanas)	Parte 2 (32 semanas)	Parte 3 (12 semanas)
Desenho		DO, controlado por placebo, aleatorizado (1:1:1)	OS	DO-RE, controlado por placebo, aleatorizado (1:1)
Duração		Semana 0 – Semana 4	Semana 4 – Semana 36	Semana 36 – Semana 48
Tratamento como adicional a terapêutica de base*	Aprocitentano 25 mg Aprocitentano 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, CCB e um diurético.

ARB = bloqueador dos receptores da angiotensina; CCB = bloqueador dos canais de cálcio; DO = dupla oclusão; DO-RE = tratamento de retirada em dupla oclusão; N = número de doentes; OS = oclusão simples.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário era a alteração da TAS na posição sentada (TASPS) desde o início do estudo até à Semana 4 durante o tratamento em DO (Parte 1), medida no seu valor mínimo por monitorização automática da tensão arterial no consultório sem intervenção humana (MATACSIH).

O principal parâmetro de avaliação secundário era a alteração na TASPS, medida no seu valor mínimo por MATACSIH desde o início do estudo DO-RE (Semana 36) até à Semana 40 (Parte 3).

Os doentes tinham uma idade média de 61,7 anos (intervalo: 24 a 84 anos; 34,1% tinham ≥ 65 e < 75 anos; 9,9% tinham ≥ 75 anos), e 59,5% eram do sexo masculino. Os doentes eram caucasianos (82,9%), afro-americanos (11,2%) ou asiáticos (5,2%). O peso corporal médio era de 97,6 kg (intervalo: 46 a 196 kg), e o IMC médio era de 33,7 kg/m² (intervalo: 18 a 64 kg/m²).

Os doentes tinham um historial clínico de diabetes mellitus tipo 2 (54,1%), cardiopatia isquémica (30,8%), vasculopatias do sistema nervoso central (23,0%), doença renal crónica de estágio 3 e 4 (22,2%; 19,3% dos doentes tinham uma TFGe de 30–59 ml/min/1,73 m², e 2,9% tinham uma TFGe de 15–29 ml/min/1,73 m²), insuficiência cardíaca congestiva (19,6%) e síndrome de apneia do sono (14,1%). 63,0% dos doentes tinham quatro ou mais medicamentos anti-hipertensores.

As populações não estudadas no estudo de Fase 3 são descritas nas secções 4.2, 4.3 e 4.4.

As doses de 12,5 e 25 mg de aprocitentano revelaram uma redução estatisticamente significativa vs. o placebo em termos da TASPS na Semana 4. O efeito do tratamento foi consistente para a TA diastólica na posição sentada (TADPS) (Tabela 3).

Tabela 3: Redução na TA mínima (mmHg) na posição sentada por MATACSIH na Semana 4 do tratamento em DO

Grupo de tratamento	N	Início do estudo # Média	Média MQ	Diferença para o placebo	
				Média MQ	Valor de p
TASPS (parâmetro de avaliação primário)					
12,5 mg	243	153,2	Média MQ (LC de 97,5%) -15,3 (-17,4, -13,2)	Média MQ (LC de 97,5%) -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)	-	-
TADPS					
12,5 mg	243	87,9	Média MQ (LC de 95%) -10,4 (-11,6, -9,3)	Média MQ (LC de 95%) -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)	-	-

Valor observado no início do estudo.

* Estatisticamente significativo para o nível de 2,5%, conforme pré-especificado na estratégia de teste.

LC = limite de confiança; DO = dupla ocultação; DO-RE = retirada em dupla ocultação; Média MQ = média dos mínimos quadrados; TADPS = tensão arterial diastólica na posição sentada; TASPS = tensão arterial sistólica na posição sentada.

A persistência do efeito de redução da TA do aprocitentano foi demonstrada no tratamento DO-RE (Parte 3). Em doentes novamente aleatorizados para placebo, a TASPS média aumentou, enquanto nos doentes novamente aleatorizados para o aprocitentano 25 mg o efeito médio sobre a TASPS permaneceu estável, resultando numa diferença estatisticamente significativa. O efeito do tratamento foi consistente para a TADPS (Tabela 4).

Tabela 4: Redução sustentada da TA mínima (mmHg) na posição sentada, medida por MATACSIH na Semana 40 do tratamento RO-RE

Grupo de tratamento	N	Início do estudo RO-RE# Média	Média MQ (LC de 95%)	Diferença para o placebo	
				Média MQ (LC de 95%)	Valor de p
TASPS (principal parâmetro de avaliação secundário)					
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)	-	-
TADPS					
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)	-	-

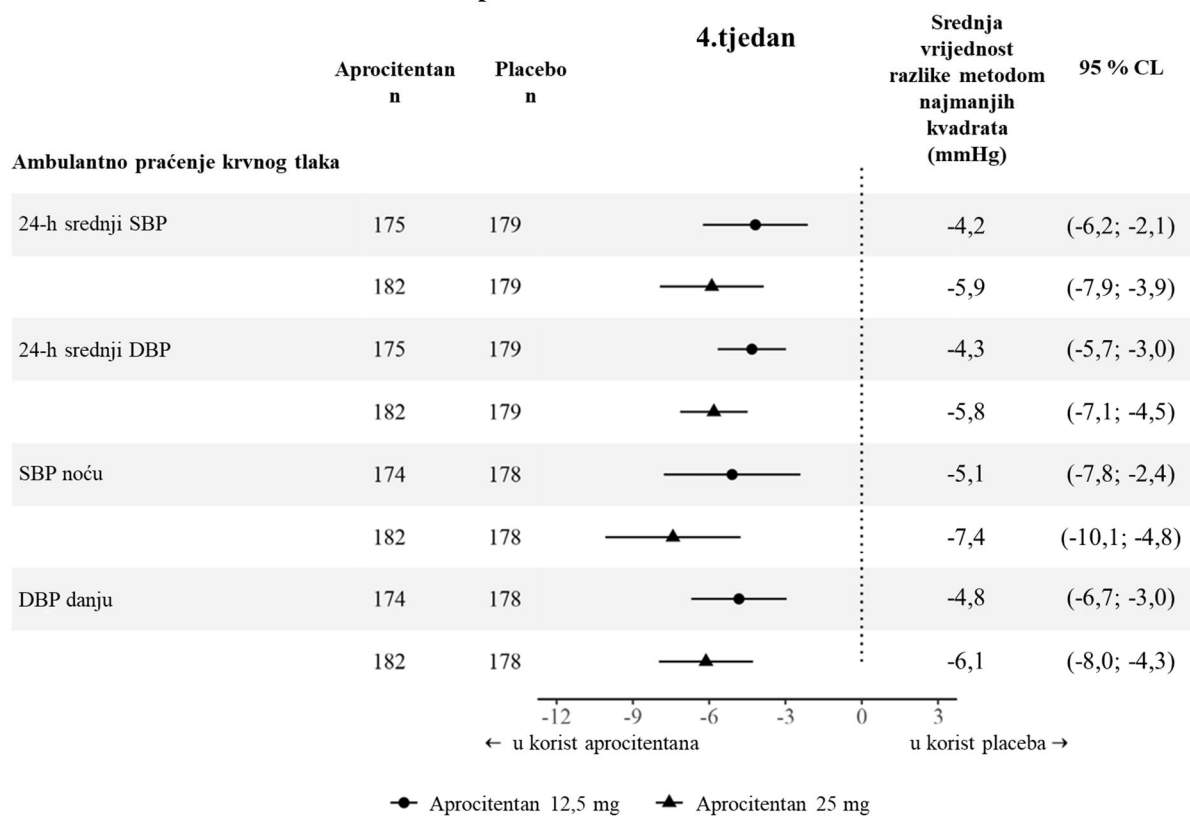
Valor observado no início do estudo. Início do estudo RO-RE: Semana 36.

* Estatisticamente significativo para o nível de 5%, conforme pré-especificado na estratégia de teste.

LC = limite de confiança; DO-RE = retirada em dupla ocultação; Média MQ = média dos mínimos quadrados; TADPS = tensão arterial diastólica na posição sentada; TASPS = tensão arterial sistólica na posição sentada.

O efeito também foi consistente para a TAS e TAD medidas por monitorização da TA em ambulatório (MTAA) e avaliadas no período diurno, noturno e a cada 24 horas na Semana 4 (Figura 1) e Semana 40.

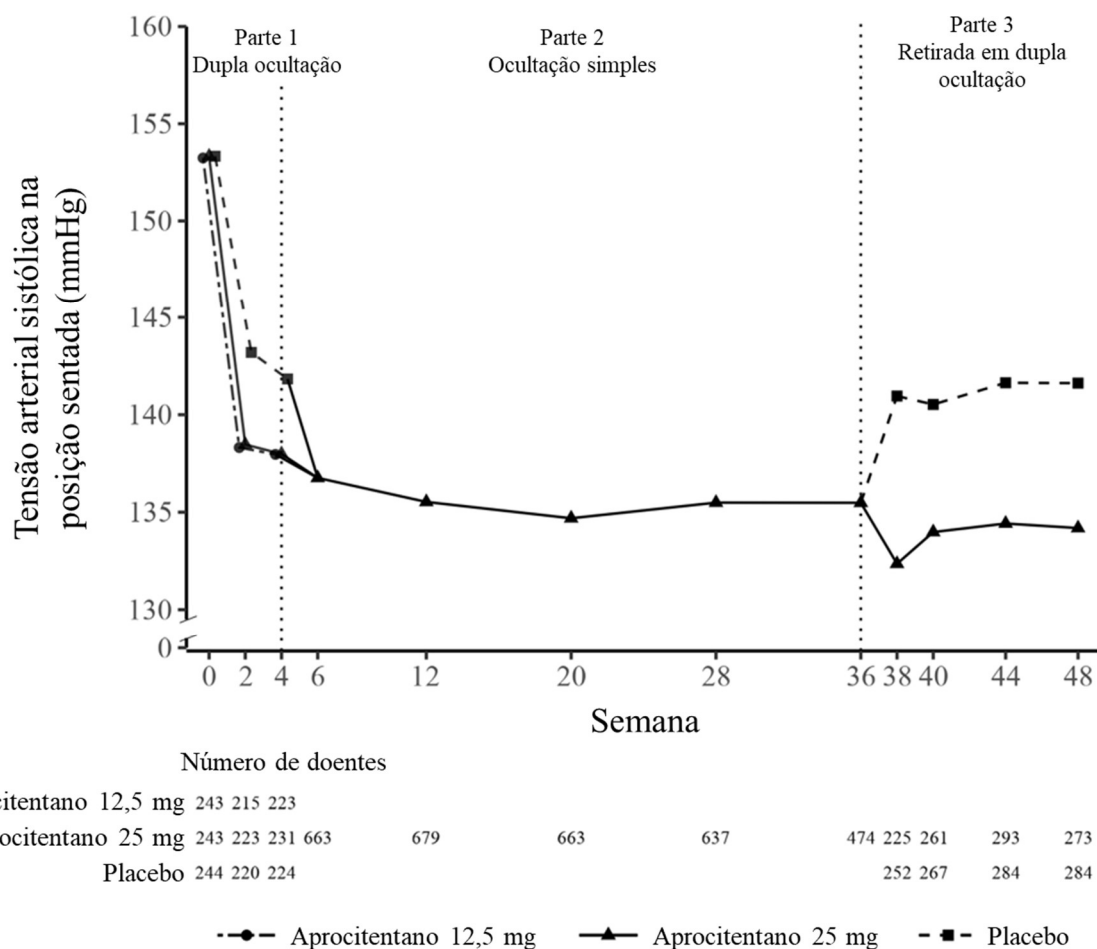
Figura 1: Alterações, corrigidas em função do placebo, desde o início do estudo em termos de TA sistólica e diastólica medida por MTAA na Semana 4



MTAA = monitorização da tensão arterial em ambulatório; TA = tensão arterial; LC = limites de confiança; TAD = tensão arterial diastólica; Dif. média MQ. = diferença de média dos mínimos quadrados versus placebo; TAS = tensão arterial sistólica.

Uma percentagem substancial (ou seja, pelo menos, 90%) do efeito de redução da TA foi observada nas primeiras duas semanas de tratamento com aprocitentano.

Figura 2: TA sistólica média na posição sentada medida por MATACSIH ao longo de 48 semanas



O efeito do aprocitentano foi consistente entre subgrupos etários (incluindo doentes com idade ≥ 75 anos), de sexo, raça (incluindo doentes de origem negra ou afro-americana), IMC, relação albumina/creatinina na urina (RACU) no início do estudo, TFGe no início do estudo e histórico clínico de diabetes, e foi consistente com o efeito na população geral.

Efeitos sobre o RACU/TFGe

Às 4 semanas, observou-se uma redução no RACU de 30% (limites de confiança de 95%, 20–39%) e 34% (limites de confiança de 95%, 25–42%) com o aprocitentano 12,5 e 25 mg, respetivamente, em comparação com os participantes aleatorizados para o placebo. Este efeito desapareceu após descontinuação do tratamento. Quanto à TFGe, ocorreu uma diminuição média de $-1,2$ ml/min/ $1,73$ m² para o aprocitentano 12,5 mg e de $-2,4$ ml/min/ $1,73$ m² para o aprocitentano 25 mg durante as primeiras 4 semanas de tratamento (vs. $-0,6$ ml/min/ $1,73$ m² para o placebo), seguida de uma estabilização da TFGe, inclusive em doentes com valores baixos (< 60 ml/min) aquando do início do estudo, até ao final do estudo. O efeito do aprocitentano sobre a proteção do órgão-alvo não foi estudado.

Efeitos sobre a mortalidade e morbilidade cardiovascular

Os efeitos do aprocitentano sobre a mortalidade e a morbilidade cardiovascular não foram estudados.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com aprocitentano em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A concentração plasmática máxima (C_{\max}) de aproцитentano foi alcançada entre 4 e 5 horas após a administração de 25 mg. As concentrações no plasma aumentaram de forma proporcional à dose após a administração uma vez por dia de 5 mg, 25 mg e 100 mg. Desconhece-se a biodisponibilidade absoluta após administração oral.

Com a administração uma vez por dia, as condições no estado de equilíbrio foram alcançadas no Dia 8, e a acumulação em comparação com o Dia 1 foi, aproximadamente, 3 vezes superior.

Efeito dos alimentos

Quando uma formulação em cápsula (utilizada em estudos clínicos iniciais) foi tomada com uma refeição com alto teor de gorduras e calorias por participantes saudáveis, o tempo mediano até à C_{\max} (t_{\max}) do aproцитentano foi alcançado cerca de uma hora mais cedo, com uma C_{\max} aproximadamente 1,7 vezes superior à observada em condições de jejum. A exposição total, expressa como $AUC_{0-\infty}$, foi aproximadamente 1,2 vezes superior à observada em condições de jejum. O efeito dos alimentos não foi estudado especificamente para o comprimido revestido por película. No estudo de Fase 3 principal, os comprimidos revestidos por película de aproцитentano foram administrados independentemente da ingestão de alimentos. Não é de esperar que a absorção do aproцитentano seja afetada pelas refeições.

Distribuição

O aproцитentano tem um volume de distribuição aparente de cerca de 20 l, e apresentou um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (>99%). A relação sangue/plasma foi de 0,63.

Biotransformação

O aproцитentano foi quase exclusivamente detetado na forma inalterada no plasma.

As principais vias metabólicas do aproцитentano foram N-glicosilação da fração sulfamida catalisada pelas glicuroniltransferases UGT1A1 e UGT2B7, e hidrólise da fração sulfamida para a aminopirimidina correspondente. A hidrólise foi, sobretudo, não enzimática.

Eliminação

Após administração de uma dose radiomarcada de aproцитentano, aproximadamente 52% do material relacionado com o fármaco radioativo foi eliminado através da urina, e 25% através das fezes. Um total de 0,2% e 6,8% da dose administrada foi recuperado na urina e nas fezes como aproцитentano inalterado, respetivamente.

A depuração corporal oral aparente é de 0,30 l/h. A semivida plasmática terminal do aproцитentano é aproximadamente de 46 h.

Farmacocinética em populações especiais

Não se observaram efeitos clinicamente relevantes da idade (18–84 anos), sexo, peso corporal ou raça sobre a FC do aproцитentano.

Compromisso renal

A exposição total ao aproцитentano (AUC) em doentes com compromisso renal grave (TFGe 15–29 ml/min) comparativamente com participantes saudáveis foi, em média, 40% superior. Este aumento não é considerado clinicamente relevante (ver secção 4.2). A ligação do aproцитentano às proteínas plasmáticas não foi influenciada pela função renal.

Compromisso hepático

A exposição total ao aprocitentano (AUC) em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) comparativamente com participantes saudáveis foi, em média, 23% superior. Este aumento não é considerado clinicamente relevante (ver secção 4.2). A ligação do aprocitentano às proteínas plasmáticas não foi influenciada pela função hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fototoxicidade.

Os achados histológicos em estudos de toxicidade de dose repetida (alterações hepáticas degenerativas, achados na cavidade nasal e alterações testiculares) apenas se observaram com níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento

Foi observada degeneração tubular testicular após dosagem repetida em ratos e cães, com margens de segurança 8 (20,6) e 4,9 (16,6) vezes superiores à exposição (livre) total com a dose humana máxima recomendada, respetivamente. No entanto, não se observaram efeitos sobre a fertilidade ou espermatogénese em ratos machos.

Em ratos fêmeas, foi observada perda de pré-implantação ligeiramente aumentada (menor número de corpos lúteos, locais de implantação e embriões vivos) com 11 (29) vezes a exposição (livre) total à dose humana máxima recomendada. Não se observaram efeitos sobre o comportamento de acasalamento e o desempenho reprodutivo.

O aprocitentano não induziu teratogenicidade em estudos com ratos e coelhas prenhes, com margens de segurança 2 (6) e 14 (3) vezes superiores à exposição (livre) total para a dose humana máxima recomendada, respetivamente. Contudo, enquanto classe, os ERA revelaram teratogenicidade em ratos e coelhos, sendo que as malformações observadas indicam efeitos graves sobre processos de desenvolvimento logo no início da gravidez (migração de células da crista neural). Uma vez que o potencial teratogénico do aprocitentano apenas foi investigado com exposições ligeiramente superiores à exposição com a dose humana máxima recomendada, desconhecem-se as exposições que podem desencadear efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário e fetal.

Em estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal, ratos fêmeas tratados desde a fase tardia da prenhez até ao aleitamento revelaram reduzida sobrevivência de crias e compromisso da capacidade reprodutiva da descendência.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica

Hidroxipropilcelulose

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Celulose microcristalina

Revestimento de película

Álcool polivinílico

Hidroxipropilcelulose

Trietilcitrato
Talco
Sílica coloidal hidratada
Dióxido de titânio
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem (frasco de HDPE ou blisters), para proteger da humidade (não são necessárias condições de conservação especiais no que se refere a temperaturas).

Manter os frascos de HDPE bem fechados, para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de HDPE branco, opaco, com tampa à prova de crianças e revestimento de selagem por indução, contendo dessecante de sílica-gel e 30 comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis para dose unitária de película de alumínio formada a frio, com dessecante e película de cobertura perfurável de alumínio, contendo 10 x 1 comprimidos revestidos por película.

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de HDPE branco, opaco, com tampa à prova de crianças e revestimento de selagem por indução, contendo dessecante de sílica-gel e 30 comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis para dose unitária de película de alumínio formada a frio, com dessecante e película de cobertura perfurável de alumínio, contendo 10 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de junho de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM assegurará que em cada Estado-Membro no qual JERAYGO é comercializado, todos os doentes que se espera utilizarem JERAYGO tenham acesso ao/recebam o seguinte material educacional:

- Cartão do Doente

O Cartão do Doente, dirigido a doentes a quem seja prescrito JERAYGO, deve incluir os seguintes elementos/instruções fundamentais:

Teratogenicidade:

- JERAYGO pode afetar adversamente o desenvolvimento do feto.
- As mulheres grávidas não podem tomar JERAYGO.
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar uma forma fiável de controlo de natalidade (contraceção).
- A recomendação da realização de um teste de gravidez antes do início de JERAYGO, mensalmente durante o tratamento e um mês após a descontinuação do tratamento.
- A necessidade de comunicar imediatamente uma ocorrência de gravidez ao médico responsável pelo tratamento.

Lesão hepática:

- Recomenda-se a monitorização regular da função hepática, porque, tal como outros medicamentos da mesma classe, JERAYGO pode causar lesão hepática.
 - Descrição dos sinais que podem ocorrer em caso de problemas hepáticos.
 - A necessidade de comunicar ao médico responsável pelo tratamento eventuais sinais que possam dever-se a problemas hepáticos.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização intervencional (PASS): a fim de melhor caracterizar a segurança cardiovascular a longo prazo do aprocitanto em doentes com hipertensão resistente, o Titular da AIM deve levar a cabo, e submeter os resultados de, um estudo aleatorizado com controlo ativo em doentes adultos com hipertensão resistente, de acordo com um protocolo acordado.	Relatório final: 31 de março de 2031

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película
aprocitentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de aprocitentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco original. Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1818/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película
aprocitentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de aprocitentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco original. Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1818/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película
aprocitentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de aprocitentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco original. Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1818/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película
aprocitentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de aprocitentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco original. Manter o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1818/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO EXTERNA (EMBALAGENS BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película
aprocitentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de aprocitentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

10 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar nas embalagens blisters originais, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1818/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER DE DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

JERAYGO 12,5 mg comprimidos

aprocitentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Idorsia

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO EXTERNA (EMBALAGENS BLISTER)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película
aprocitentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de aprocitentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

10 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar nas embalagens blisters originais, para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1818/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER DE DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

JERAYGO 25 mg comprimidos

aprocitentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Idorsia

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Cartão do Doente

CARTÃO DO DOENTE JERAYGO (aprocitentano)

Para o tratamento de tensão arterial elevada (hipertensão)
resistente

Este cartão contém informações de segurança importantes que
tem de conhecer ao receber tratamento com JERAYGO.

**Mostre este cartão a qualquer médico envolvido nos seus
cuidados de saúde**

PT

É importante que, se notar sinais de problemas hepáticos ou engravidar durante o seu tratamento com JERAYGO, informe imediatamente o médico responsável pelo tratamento.

Nome do médico responsável pelo tratamento:

Número de telefone do médico responsável pelo tratamento:

Gravidez

JERAYGO pode afetar adversamente o desenvolvimento do feto. Por conseguinte, não pode tomar JERAYGO se estiver grávida e também não pode engravidar enquanto estiver a tomar JERAYGO.

Recomenda-se que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com JERAYGO, uma vez por mês durante o tratamento, e um mês após cessar o tratamento, mesmo que considere que não está grávida.

Contraceção

Tem de utilizar uma forma de controlo de natalidade (contraceção) fiável enquanto estiver a tomar JERAYGO e durante um mês após cessar o tratamento.

Certifique-se de que fala com o seu médico sobre o método de contraceção e eventuais dúvidas que possa ter.

Problemas no fígado

JERAYGO pode causar problemas no fígado. O seu médico realizará análises sanguíneas antes de começar a tomar JERAYGO e durante o tratamento, para verificar o estado do seu fígado. Os sinais de que o fígado pode não estar a funcionar corretamente incluem:

- indisposição (náusea) ou vômitos
- febre
- dor na região superior direita da barriga (abdómen)

- amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)
- urina de cor escura
- comichão na pele
- cansaço ou exaustão pouco habitual (letargia ou fadiga)
- perda de apetite

Se notar algum destes sinais, **informe o seu médico imediatamente.**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película aprocitentano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

Para além deste folheto, está incluído na caixa deste medicamento um Cartão do Doente. Este cartão contém informação de segurança importante que tem de conhecer antes, durante e após o tratamento com este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é JERAYGO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar JERAYGO
3. Como tomar JERAYGO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar JERAYGO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é JERAYGO e para que é utilizado

JERAYGO contém uma substância ativa denominada aprocitentano, que pertence à classe de medicamentos denominados «antagonistas dos recetores da endotelina».

Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão (tensão arterial elevada) em adultos cuja tensão arterial não pode ser adequadamente controlada com pelo menos três outros medicamentos (denominada hipertensão resistente).

Este medicamento atua ajudando a impedir a constrição dos vasos sanguíneos; como resultado, os vasos sanguíneos relaxam e a tensão arterial baixa.

2. O que precisa de saber antes de tomar JERAYGO

Não tome JERAYGO

- se tem alergia ao aprocitentano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida, a planear engravidar ou se puder engravidar porque não utiliza uma forma fiável de controlo de natalidade (contraceção). Veja a secção 2, «Gravidez e amamentação».
- se estiver a amamentar. Veja a secção 2, «Gravidez e amamentação».
- se tiver doença grave no fígado. Veja a secção 2, «Advertências e precauções».

Advertências e precauções

Informe o seu médico se tiver algum das seguintes condições antes de iniciar o tratamento ou se desenvolver os seguintes sinais enquanto estiver a tomar este medicamento.

Problemas hepáticos:

Tal como outros medicamentos da mesma classe, JERAYGO poderá causar lesões no fígado. O seu médico deverá realizar análises sanguíneas para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente antes de iniciar o tratamento, e poderá repetir essas análises durante o tratamento. Informe o seu médico imediatamente se desenvolver sintomas de problemas no fígado, incluindo:

- náusea (indisposição) ou vômitos;
- febre;
- dor na região superior direita do abdómen (barriga);
- icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos);
- urina de cor escura;
- comichão na pele;
- cansaço ou exaustão pouco habitual;
- perda de apetite.

Edema (inchaço/retenção de líquidos):

Se tiver sinais de edema ao utilizar este medicamento, como ganho de peso pouco habitual ou inchaço dos tornozelos, pés ou pernas, em especial nas primeiras semanas do tratamento, informe o seu médico imediatamente. Ele irá ajudá-lo a controlar este efeito indesejável.

Doença cardíaca:

JERAYGO não é recomendado em doentes com doença cardíaca instável ou grave. Informe o seu médico imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sintomas:

- falta de ar;
- acordar com falta de ar durante a noite;
- cansar-se facilmente após atividade física ligeira, como caminhar;
- rápido aumento de peso;
- inchaço dos tornozelos ou pés;
- dor e desconforto no peito.

Anemia (número baixo de glóbulos vermelhos):

Ocorreram diminuições de hemoglobina (a proteína nos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio pelo corpo) e hematócrito (a quantidade de sangue que é constituída por glóbulos vermelhos), que podem resultar em anemia, com este medicamento e outros antagonistas dos recetores da endotelina. Informe o seu médico se desenvolver sintomas de anemia durante o tratamento, incluindo:

- tonturas;
- fadiga/mal-estar geral/fraqueza;
- ritmo cardíaco acelerado, palpitações;
- palidez.

Problemas renais:

Os doentes com diminuição moderada da função renal podem ter um risco acrescido de desenvolverem edema e anemia durante o tratamento. O tratamento com JERAYGO não é recomendado em doentes com diminuição grave da função renal.

Doentes com idade igual ou superior a 75 anos:

Se tem 75 anos ou mais, pode ter um risco mais elevado de desenvolver edema, anemia e problemas cardiovasculares durante o tratamento. Em resultado disto, o seu médico deve monitorizar os seus níveis de hemoglobina e eventuais sintomas de edema ou doença cardíaca.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não se destina a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque JERAYGO não foi testado neste grupo etário.

Outros medicamentos e JERAYGO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É particularmente importante que informe o seu médico se também estiver a tomar metotrexato (medicamento utilizado para tratar cancro, artrite reumatoide ou psoríase) ou tizanidina (medicamento utilizado para tratar espasmos musculares). JERAYGO pode interferir com os efeitos destes medicamentos.

Gravidez e amamentação-

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não tome este medicamento.

Os bebés expostos a JERAYGO no útero podem sofrer lesões.

- **Não tome** este medicamento se está grávida ou a planejar engravidar.
- Se engravidar ou pensar que pode estar grávida enquanto estiver a tomar este medicamento, ou pouco depois de ter deixado de o tomar (até um mês), **consulte o seu médico imediatamente**.
- Se for uma mulher que possa engravidar, utilize uma forma fiável de controlo de natalidade (contraceção) enquanto estiver a tomar este medicamento, e durante um mês após ter cessado o tratamento. Este medicamento pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, pelo que se recomenda que adicione um método de barreira. Fale com o seu médico sobre isto.
- Se for uma mulher que possa engravidar, o seu médico irá recomendar-lhe que faça um teste de gravidez antes de começar a tomar este medicamento, todos os meses enquanto estiver a tomar este medicamento, e no mês seguinte a ter deixado de tomar o medicamento.

Esta informação encontra-se resumida no seu Cartão do Doente, o qual está incluído na embalagem deste medicamento.

Se engravidar, pare de tomar este medicamento (veja a secção 2, «Não tome JERAYGO»).

Desconhece-se se JERAYGO é transferido para o leite materno. Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento (veja a secção 2, «Não tome JERAYGO»). Fale com o seu médico sobre isto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

JERAYGO pode causar efeitos indesejáveis como dor de cabeça ou baixa tensão arterial (hipotensão) (indicados na secção 4), os quais podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

JERAYGO contém lactose e sódio

Este medicamento contém um açúcar denominado «lactose». Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento..

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar JERAYGO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a dose de JERAYGO que deve tomar. A dose recomendada é um comprimido de 12,5 mg uma vez por dia. Em seguida, a dose pode ser aumentada para um comprimido de 25 mg uma vez por dia, se não tiver efeitos indesejáveis relevantes e o seu médico considerar que a sua tensão arterial deve ser ainda mais reduzida.

Os comprimidos destinam-se a ser engolidos inteiros. Pode tomar este medicamento com ou sem refeições.

Se tomar mais JERAYGO do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar JERAYGO

Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento, tome a sua dose habitual no dia seguinte, e não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Não devem ser tomadas duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar JERAYGO

Tem de continuar a tomar este medicamento para controlar a sua tensão arterial elevada (hipertensão). Não pare de tomar JERAYGO, a menos que o tenha acordado com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Edema (inchaço, por exemplo, dos tornozelos e pés)/retenção de líquidos (veja a secção 2, «Advertências e precauções»)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Anemia (número baixo de glóbulos vermelhos, ou hemoglobina reduzida) (veja a secção 2, «Advertências e precauções»)
- Hipersensibilidade (reações alérgicas)
- Dispneia (falta de ar)
- Dor de cabeça
- Infecções das vias respiratórias superiores (nariz e garganta)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hipotensão (tensão arterial baixa)
- Valores elevados em testes hepáticos
- Rubor (vermelhidão da pele)
- Diminuição da taxa de filtração do rim ao iniciar o tratamento
- Aumento de peso ao iniciar o tratamento

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar JERAYGO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caixa e na embalagem (frasco ou blister) após «VAL». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve na embalagem de origem (frasco ou blisters), para proteger da humidade. Mantenha o frasco bem fechado, para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de JERAYGO

A substância ativa é o aprocitentano.

JERAYGO 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 12,5 mg de aprocitentano.

JERAYGO 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 25 mg de aprocitentano.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: croscarmelose sódica (veja a secção 2 «JERAYGO contém lactose e sódio»), hidroxipropilcelulose, lactose mono-hidratada (veja a secção 2 «JERAYGO contém lactose e sódio»), estearato de magnésio e celulose microcristalina.

Revestimento do comprimido: álcool polivinílico (E1203), hidroxipropilcelulose (E463), trietilcitrate, talco (E553b), sílica coloidal hidratada (E551), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de JERAYGO e conteúdo da embalagem

JERAYGO 12,5 é disponibilizado na forma de um comprimido revestidos por película amarelo a cor de laranja, redondo (6 mm de diâmetro), biconvexo, com «AN» impresso numa das faces e liso na outra face.

JERAYGO 25 mg é disponibilizado na forma de um comprimido revestidos por película cor-de-rosa, redondo (6 mm de diâmetro), biconvexo, com «AN» impresso numa das faces e «25» impresso na outra face.

JERAYGO (12,5 mg e 25 mg) está disponível em frascos de 30 comprimidos revestidos por película, e em embalagens blister de 10 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.