

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate
JERAYGO 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 12,5 mg aprocitenan.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 12,5 mg conține 54 mg lactoză monohidrat.

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 25 mg aprocitenan.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține 45,7 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

De culoare galben până la portocaliu, rotunde, biconvexe (cu diametrul de 6 mm), marcate cu „AN” pe o față și netede pe cealaltă față.

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

De culoare roz, rotunde, biconvexe (cu diametrul de 6 mm), marcate cu „AN” pe o față și cu „25” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

JERAYGO este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții adulți în asociere cu cel puțin trei medicamente antihipertensive (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 12,5 mg, administrată oral, o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi la pacienții care tolerează doza de 12,5 mg și care necesită un control mai strict al tensiunii arteriale (TA) (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

Dacă pacientul omite o doză, acesta trebuie sfătuit să reia tratamentul în ziua următoare și să nu ia două doze în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2). Experiența clinică privind utilizarea la pacienții cu vârsta peste 75 de ani este limitată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală [inclusiv cei cu insuficiență renală severă cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) de 15-29 ml/min] (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Aprocitentanul nu a fost studiat la pacienții cu RFG_e < 15 ml/min sau la pacienții cărora li se efectuează dializă; JERAYGO nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Aprocitentanul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh); tratamentul cu JERAYGO nu trebuie inițiat la acești pacienți (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea aprocitentanului la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

JERAYGO poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele filmate nu sunt crestate și sunt concepute pentru a fi înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Pacientele cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh; cu sau fără ciroză) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femei aflate la vârsta fertilă, gravide sau care alăptează

Utilizarea JERAYGO este contraindicată la femeile gravide, care alăptează și la femeile care se află la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Se recomandă teste de sarcină înainte de începerea tratamentului, lunar în timpul tratamentului și la o lună după oprirea tratamentului pentru a permite detectarea sarcinii (vezi pct. 4.6).

Hepatotoxicitate

Creșterile valorilor aminotransferazelor și hepatotoxicitatea sunt efecte cunoscute ale altor antagoniști ai receptorilor de endotelină (ERA). În studiile clinice cu apocitentan au fost raportate rareori creșteri ale transaminazelor (vezi pct. 4.).

Tratamentul cu JERAYGO nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) și nu este recomandat la pacienții cu valori crescute ale aminotransferazelor [$> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)]. Înainte de inițierea tratamentului cu JERAYGO trebuie obținute rezultatele testelor enzimelor hepatice.

Se recomandă monitorizarea enzimelor hepatice în timpul tratamentului. În cazul în care apar creșteri persistente, inexplicabile, relevante din punct de vedere clinic ale valorilor aminotransferazelor sau dacă aceste creșteri sunt însoțite de o creștere a bilirubinemiei $> 2 \times$ LSVN sau de simptome clinice de hepatotoxicitate, tratamentul cu JERAYGO trebuie întrerupt.

Retenție de lichide

Edemul periferic și retenția de lichide sunt efecte cunoscute ale ERA și au fost observate în studiile clinice cu apocitentan (vezi pct. 4.8). După începerea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de retenție de lichide, cum ar fi edem sau creștere în greutate. În cazul retenției de lichide semnificative din punct de vedere clinic, pacientul trebuie evaluat pentru a se stabili cauza și necesitatea tratamentului suplimentar de susținere, inclusiv diuretice suplimentare sau creșterea dozei de diuretic prescris în acel moment (după caz), înainte de a considera reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu JERAYGO.

La pacienții tratați cu diuretice de ansă înainte de începerea terapiei cu JERAYGO, diureticul de ansă nu trebuie schimbat cu un diuretic mai puțin eficace la inițiere.

Pacienții cu insuficiență renală subiacentă ($\text{RFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sau insuficiență cardiacă preexistentă care iau JERAYGO pot fi expuși unui risc crescut de retenție de lichide, la fel ca și pacienții vârstnici (> 65 de ani), pacienții cu diabet sau pacienții cu obezitate severă [indice de masă corporală (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$]. La acești pacienți trebuie considerat riscul de creștere a retenției de lichide, care ar putea agrava insuficiența cardiacă sau evenimentele cardiovasculare (CV), la trecerea la 25 mg.

Evenimente cardiovasculare

Aprocitentanul nu a fost studiat la pacienții cu boală cardiacă instabilă sau severă, cum ar fi aritmie simptomatică necontrolată (inclusiv fibrilație atrială), insuficiență cardiacă stadiul III–IV sau stadiul II conform New York Heart Association cu boală valvulară relevantă, cu concentrații plasmatice ale NT-proBNP $\geq 500 \text{ pg/ml}$ sau cu angină instabilă recentă (în ultimele 6 luni), infarct miocardic, accident ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral. JERAYGO nu este recomandat la acești pacienți.

Din cauza riscului general de evenimente CV la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și întrucât aprocitentanul poate determina retenția de lichide, pacienții cu risc crescut de insuficiență

cardiacă congestivă sau de alte evenimente CV trebuie monitorizați pentru semne și simptome de retenție de lichide.

Beneficiile și riscurile continuării sau întreruperii tratamentului cu JERAYGO în cazul în care pacienții prezintă evenimente CV în timpul tratamentului trebuie evaluate pentru fiecare caz în parte.

Scăderea valorilor hemoglobinei

Au apărut scăderi ale concentrațiilor hemoglobinei și ale hematocritului după administrarea ERA, care au fost observate și în studiile clinice cu aprocitentan (vezi pct. 4.8). Aceste scăderi au fost atribuite expansiunii volumului plasmatic (hemodiluție). În studiile clinice cu aprocitentan, acestea s-au stabilizat după 4 săptămâni de tratament, au rămas stabile în timpul tratamentului cronic și au fost reversibile la 4 săptămâni după oprire.

Inițierea tratamentului cu JERAYGO nu este recomandată la pacienții cu anemie severă (< 8 g/dl). Dacă starea clinică o impune, concentrațiile hemoglobinei trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și în timpul acestuia. Dacă se observă semne și simptome relevante din punct de vedere clinic asociate scăderii valorilor hemoglobinei, luați în considerare întreruperea tratamentului cu JERAYGO.

Insuficiență renală

Pacienții cu RFGe sub 60 ml/min/1,73 m² pot fi expuși unui risc crescut de anemie sau edem/retenție de lichide în timpul tratamentului cu JERAYGO. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoglobinei și semnele de retenție de lichide sau de insuficiență cardiacă.

Nu există experiență clinică privind utilizarea aprocitentanului la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă și RFGe < 15 ml/min/1,73 m² sau la pacienții cărora li se efectuează dializă; prin urmare, JERAYGO nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani

Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani pot fi expuși unui risc mai mare de anemie, edem/retenție de lichide, insuficiență cardiacă și evenimente cerebrovasculare. Se recomandă monitorizarea hemoglobinei și a semnelor și simptomelor de retenție de lichide sau de insuficiență cardiacă.

Excipienți cu efect cunoscut

Lactoză monohidrat

JERAYGO conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

JERAYGO conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii aprocitentanului

Pe baza profilului farmacocinetic, nu se așteaptă ca expunerea la aprocitentan să fie afectată de alte medicamente cu efect inhibitor sau inductor asupra transportorilor și/sau asupra enzimelor CYP.

Efectele aprocitentanului asupra farmacocineticii altor medicamente

Enzime CYP și substraturi BCRP

În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși, administrarea simultană, o dată pe zi, a 50 mg de aprocitentan în asociere cu midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, nu a afectat farmacocinetica midazolamului, conducând la concluzia că interacțiunea cu enzimele CYP este absentă, cu excepția posibilei inducții a enzimelor CYP2B6 și CYP1A2 descrisă mai jos.

Studiile *in vitro* nu sunt concludente în ceea ce privește potențialul aprocitentanului de a induce CYP2B6 și CYP1A2. Nu poate fi exclusă inducția *in vivo*. Se recomandă precauție când aprocitentanul se administrează concomitent cu substraturi ale CYP1A2 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, tizanidină).

În cadrul unui studiu clinic efectuat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat 25 mg de aprocitentan și rosuvastatină, un substrat BCRP, administrarea unei doze de aprocitentan o dată pe zi a crescut C_{max} al rosuvastatinei cu 40 %; cu toate acestea, expunerea totală la rosuvastatină exprimată ca $ASC_{0-\infty}$ nu s-a modificat. Prin urmare, substraturile BCRP pot fi administrate în asociere cu aprocitentanul.

Aprocitentanul nu afectează farmacocinetica medicamentelor a căror farmacocinetică este dependentă de transportul activ, cu excepția substraturilor OAT3 descrise mai jos.

Substraturi ale OAT3

In vitro, aprocitentanul este un inhibitor al OAT3. Prin urmare, aprocitentanul poate crește concentrațiile plasmatiche de medicamente pentru care excreția este dependentă de OAT3. Indiferent de faptul că nu poate fi exclus un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii substraturilor OAT3 administrate simultan, nu a fost realizat un studiu dedicat privind interacțiunile. Prin urmare, se recomandă prudență când se administrează concomitent substraturi ale OAT3 cu un indice terapeutic mic (de exemplu, metotrexat).

Contraceptive hormonale

Interacțiunea potențială dintre aprocitentan și contraceptivele hormonale nu a fost studiată. Prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femeile

Utilizarea JERAYGO este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de o lună după oprirea tratamentului, întrucât femeile nu trebuie să rămână însărcinate în această perioadă. Întrucât interacțiunea potențială între aprocitentan și contraceptivele hormonale nu a fost studiată, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de barieră.

Femeilor aflate la vârsta fertilă li se recomandă să facă un test de sarcină înainte de începerea tratamentului, lunar în timpul tratamentului și la o lună după oprirea tratamentului pentru a permite detectarea timpurie a sarcinii. Dacă sarcina a fost confirmată, tratamentul cu JERAYGO trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ambalaj este inclus un card destinat pacientului. Acesta conține informații privind riscul de efecte nocive asupra fătului, necesitatea utilizării de măsuri contraceptive și recomandarea privind testele de sarcină.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea aprocitentanului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Întrucât studiile la animale cu alte ERA au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, JERAYGO este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aprocitentanul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. La șobolani, aprocitentanul a fost excretat în lapte în timpul alăptării.

Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați. JERAYGO este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

După tratamentul cu aprocitentan, în mod asemănător celorlalte ERA, a fost observată o incidență crescută a dilatării tubulare testiculare și, ca o consecință pe termen lung, a degenerării/atrofiei tubulare la șobolani masculi. Cu toate acestea, aceste efecte au fost observate doar la doze de aprocitentan mult mai mari decât doza maximă recomandată la om și nu au apărut efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

S-a observat o scădere a numărului de spermatozoizi la pacienții care iau alte ERA. Nu se cunoaște dacă aprocitentanul poate afecta negativ spermatogeneza la bărbați.

La femelele de șobolan, aprocitentanul a crescut ușor pierderea pre-implantare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aprocitentan are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ocazional pot apărea reacții adverse (de exemplu, cefalee sau hipotensiune arterială) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în asociere cu utilizarea aprocitentan au fost edem/retenție de lichide [9,1 % (12,5 mg) și 18,4 % (25 mg)] și scăderea valorilor hemoglobinei [3,7 % (12,5 mg) și 1,2 % (25 mg)] (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța aprocitentanului a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 controlat cu placebo (vezi pct. 5.1). În cadrul acestui studiu, 724 de pacienți au primit aprocitentan, 633 de pacienți fiind tratați timp de cel puțin 26 de săptămâni, 192 de pacienți timp de cel puțin 47 de săptămâni și 99 de pacienți timp de cel puțin 48 de săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Reacție adversă | Frecvență |
|---|--|---------------------|
| Infecții și infestări | Infecție a căilor respiratorii superioare ^a | Frecvente |
| Tulburări hematologice și limfatic | Scăderea valorilor hemoglobinei ^b | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate ^c | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Frecvente |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială | Mai puțin frecvente |
| | Hiperemie | Mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Dispnee ^d | Frecvente |
| Tulburări hepatobiliare | Creșterea valorilor transaminazelor | Mai puțin frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul oculului de administrare | Edem/retenție de lichide ^e | Foarte frecvente |
| Investigații diagnostice | Rată de filtrare glomerulară scăzută în timpul tratamentului inițial | Mai puțin frecvente |
| | Creșterea greutății în timpul tratamentului inițial | Mai puțin frecvente |

^a Infecțiile căilor respiratorii superioare includ faringita, rinofaringita.

^b Scăderea valorilor hemoglobinei include anemia.

^c Hipersensibilitatea include erupția cutanată tranzitorie, eritemul, edemul alergic, dermatita alergică.

^d Dispneea include dispneea de efort.

^e Edemul/retenția de lichide include în principal edemul periferic, retenția de lichide, edemul facial.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Edem/retenție de lichide

Cazurile de edem/retenție de lichide par a fi legate de doză [9,1 % (12,5 mg) și 18,4 % (25 mg) în cursul tratamentului dublu-orb (DO) cu durata de 4 săptămâni].

Pe tot parcursul studiului, 0,8 % dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu aprocitan 25 mg din cauza edemului/retenției de lichide.

Măsurile care trebuie luate în caz de apariție a edemului/retenției de lichide sunt descrise la pct. 4.4.

În timpul tratamentului DO cu durata de 4 săptămâni (prima parte), s-a observat o creștere medie a greutății corporale de +0,4 kg și de +0,6 kg la pacienții tratați cu aprocitan 12,5 și respectiv 25 mg comparativ cu -0,2 kg la pacienții tratați cu placebo. Această creștere a dispărut în timpul tratamentului simplu orb (SO) cu durata de 32 de săptămâni (partea a 2-a).

Creșterea valorilor transaminazelor

Au fost raportate creșteri $> 3 \times$ LSVN ale alanin/aspartat aminotransferazei (ALT/AST) la 0 % și 0,4 % din pacienții cărora li s-a administrat JERAYGO 12,5 mg și respectiv 25 mg, comparativ cu 0,9 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo în timpul primelor 4 săptămâni de tratament DO (prima parte). 1,5 % din pacienți au raportat aceste evenimente în timpul tratamentului SO cu durata de 32 de săptămâni (partea a 2-a) când toți subiecții au primit 25 mg. 1,3 % din pacienții tratați cu 25 mg au raportat aceste evenimente în timpul tratamentului dublu orb de retragere (DO-R) cu durata de 12 săptămâni (partea a 3-a), comparativ cu 1,0 % din cei tratați cu placebo. În studiu, nu au existat raportări de pacienți cu ALT și/sau $> 3 \times$ LSVN și cu bilirubinemia totală $> 2 \times$ LSVN.

Reacții de hipersensibilitate

Au apărut cazuri de reacții de hipersensibilitate (adică, erupție cutanată tranzitorie, eritem, edem alergic, dermatită alergică) în primele 2 săptămâni de tratament și au fost ușoare până la moderate. Au existat 2 pacienți care au întrerupt tratamentul, unul dintre aceștia fiind spitalizat.

Scăderea valorilor hemoglobinei

Valorile medii ale hemoglobinei la momentul inițial au fost 13,9, 13,9 și 14,1 g/dl pentru aprocitentan 12,5 mg, 25 mg și respectiv placebo. În timpul tratamentului DO cu durata de 4 săptămâni (prima parte), a fost raportată o scădere medie a valorilor hemoglobinei de 0,80 și 0,85 g/dl la pacienții care au primit aprocitentan 12,5 și respectiv 25 mg comparativ cu o scădere de 0,4 g/dl la pacienții care au primit placebo. La sfârșitul tratamentului SO cu durata de 32 de săptămâni (partea a 2-a), în cursul căruia toți pacienții au primit aprocitentan 25 mg, scăderea medie a valorilor hemoglobinei s-a menținut neschimbată la 0,87 g/dl comparativ cu momentul inițial. Reversibilitatea efectului a fost observată la 4 săptămâni după întrerupere.

O scădere a concentrației hemoglobinei de sub 10 g/dl față de momentul inițial a fost raportată la 6,4 % din pacienți în timpul expunerii timp de 48 de săptămâni la aprocitentan 25 mg. La acești pacienți, intervalul concentrației hemoglobinei la momentul inițial a fost cuprins între 10,3 și 15,4 g/dl.

Măsurile care trebuie luate în caz de apariției a scăderii valorilor hemoglobinei sunt descrise la pct. 4.4.

Rată de filtrare glomerulară scăzută

Valorile medii ale RFGe la momentul inițial au fost 76,2, 76,7 și 76,2 ml/min/1,73 m² pentru aprocitentan 12,5 mg, 25 mg și respectiv placebo. În timpul tratamentului DO cu durata de 4 săptămâni (prima parte), a fost raportată o scădere medie a valorilor RFGe de 1,2 și 2,4 ml/min/1,73 m² la pacienții care au primit aprocitentan 12,5 și respectiv 25 mg față de o scădere de 0,6 ml/min/1,73 m² la pacienții care au primit placebo. La sfârșitul tratamentului SO cu durata de 32 de săptămâni (partea a 2-a), scăderea medie a RFGe a fost de 2,3 ml/min/1,73 m²; aceasta a rămas stabilă până la sfârșitul studiului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Aprocitentan a fost administrat ca doză unică de până la 600 mg și ca doze multiple de până la 100 mg zilnic la subiecți sănătoși (de 24 de ori și respectiv de 4 ori doza maximă aprobată).

Au fost observate reacțiile adverse cefalee, congestie nazală, greață și infecții ale căilor respiratorii superioare.

În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri standard de susținere, în funcție de necesități. Din cauza posibilei prelungiri a intervalului QT la concentrații foarte mari (adică, mai mult de 22 de comprimate de aprocitentan 12,5 mg), trebuie avută în vedere monitorizarea ECG. Dializa este puțin probabil să fie eficace întrucât aprocitentanul se leagă puternic de proteine (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, alte antihipertensive, cod ATC: C02KN01

Mecanism de acțiune

Endotelina (ET)-1, prin intermediul receptorilor săi (ET_A și ET_B), mediază o diversitate de efecte, cum sunt vasoconstricție, fibroză, proliferare celulară și inflamație, și se reglează pozitiv în hipertensiune.

Aprocitentanul este un ERA dual care inhibă legarea ET-1 la receptorii ET_A și ET_B și prin urmare efectele mediate de acești receptori.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT la subiecți sănătoși, administrarea o dată pe zi a 25 mg (doza terapeutică maximă) de aprocitentan la starea de echilibru nu a prelungit intervalul QTc întrucât limita superioară a intervalului de încredere 90 % a modificării medii față de valoarea inițială a QTc corectat în funcție de placebo a fost mai mică de 10 ms.

La o doză de patru ori mai mare decât doza terapeutică maximă (100 mg), limita superioară a intervalului de încredere 90 % a modificării medii față de valoarea inițială a QTc corectat în funcție de placebo a fost de 10,4 ms.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea aprocitentanului a fost evaluată într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de fază 3.

Pacienții cu TA necontrolată [tensiune arterială sistolică (TAS) \geq 140 mmHg] în pofida utilizării a cel puțin trei medicamente antihipertensive și după excluderea hipertensiunii arteriale pseudo-rezistente (de exemplu, efectul de halat alb, măsurarea inadecvată a TA, cauzele secundare de hipertensiune) au fost considerați ca având hipertensiune arterială rezistentă.

Pacienții au fost trecuți la terapia antihipertensivă de fond standard constând dintr-un blocant al receptorilor angiotensinei (valsartan 160 mg), un blocant al canalelor de calciu (amlodipină 5 sau 10 mg) și un diuretic (hidroclorotiazidă 25 mg) pe toată durata studiului. Pacienții care utilizau concomitent beta-blocante au continuat acest tratament pe toată durata studiului, pe lângă terapia antihipertensivă de fond standard și tratamentul de studiu.

Un total de 730 de pacienți au primit aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg sau placebo o dată pe zi în primele 4 săptămâni ale tratamentului DO (prima parte). Ulterior, pacienții au primit aprocitentan 25 mg o dată pe zi în timpul tratamentului SO cu durata de 32 de săptămâni (partea a 2-a). La sfârșitul celor 32 de săptămâni, pacienții au fost randomizați din nou pentru a primi aprocitentan 25 mg sau placebo, o dată pe zi, în timpul tratamentului DO-R cu durata de 12 săptămâni (partea a 3-a) (Tabelul 2).

Tabelul 2: Concepția studiului de Fază 3

| | Tratament | Prima parte (4 săptămâni) | Partea a 2-a (32 de săptămâni) | Partea a 3-a (12 săptămâni) |
|--|---|--|-----------------------------------|--|
| Concepție | | DO, controlat cu placebo, randomizat (1:1:1) | SO | DO-R, controlat cu placebo, randomizat (1:1) |
| Durată | | Săptămâna 0 – Săptămâna 4 | Săptămâna 4 – Săptămâna 36 | Săptămâna 36 – Săptămâna 48 |
| Tratament ca adjuvant la terapia de fond* | Aprocitentan 25 mg Aprocitentan 12,5 mg Placebo | N = 243 N = 243 N = 244 | N = 704 | N = 307 N = 307 |

* BRA, BCC și un diuretic.

BRA = blocant al receptorilor angiotensinei; BCC = blocant al canalelor de calciu; DO = dublu-orb; DO-R = dublu-orb de retragere; N = număr de pacienți; SO = simplu-orb.

Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea TAS în poziție șezând (TASs) între momentul inițial și Săptămâna 4 în timpul tratamentului DO (prima parte), măsurată la nivelul minim prin monitorizarea automată nesupravegheată a TA în cabinetul medical (MNTA).

Criteriul de evaluare esențial secundar a fost modificarea TASs măsurată la nivelul minim prin MNTA între momentul inițial DO-R (Săptămâna 36) și Săptămâna 40 (partea a 3-a).

Pacienții au avut o vârstă medie de 61,7 ani (în intervalul 24-84 de ani; 34,1 % au avut între ≥ 65 și < 75 de ani; 9,9 % au avut ≥ 75 de ani) și 59,5 % au fost bărbați. Pacienții au fost albi (82,9 %), afro-americieni (11,2 %) sau asiatici (5,2 %). Greutatea corporală medie a fost de 97,6 kg (în intervalul 46-196 kg) și IMC mediu a fost de 33,7 kg/m² (în intervalul 18-64 kg/m²).

Pacienții aveau antecedente medicale de diabet zaharat de tip 2 (54,1 %), boală cardiacă ischemică (30,8 %), tulburări vasculare ale sistemului nervos central (23,0 %), boală renală cronică în stadiile 3 și 4 (22,2 %; 19,3 % dintre pacienți aveau RFG_e 30-59 ml/min/1,73 m², iar 2,9 % aveau RFG_e 15-29 ml/min/1,73 m²), insuficiență cardiacă congestivă (19,6 %) și sindrom de apnee în somn (14,1 %). 63,0 % dintre pacienți luau patru sau mai multe medicamente antihipertensive.

Populațiile care nu au fost studiate în studiul de Fază 3 sunt descrise la pct. 4.2, 4.3 și 4.4.

Dozele de aprocitenan 12,5 și 25 mg au demonstrat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic față de placebo în TASs în Săptămâna 4. Efectul tratamentului a fost consecvent pentru TA diastolică în poziție șezând (TADs) (tabelul 3).

Tabelul 3: Reducerea minimă a TA în poziția șezând (mmHg) măsurată prin MNTA în Săptămâna 4 a tratamentului DO

| Grup de tratament | N | Momentul inițial # Medie | MCMMP | Diferență față de placebo | |
|--|-----|-----------------------------|----------------------|---------------------------|-----------|
| | | | | MCMMP | Valoare p |
| TASs (criteriu final de evaluare principal) | | | MCMMP (LÎ 97,5 %) | MCMMP (LÎ 97,5 %) | |
| 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) | - | - |
| TADs | | | MCMMP (LÎ 95 %) | MCMMP (LÎ 95 %) | |
| 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) | - | - |

Valoare observată la momentul inițial.

* Semnificativă din punct de vedere statistic la nivelul de 2,5 % așa cum s-a specificat în prealabil în strategia de testare.

LÎ = limită de încredere; DO = dublu-orb; DO-R = dublu-orb retragere; MCMMP = media celor mai mici pătrate; TADs = tensiune arterială diastolică în poziție șezând; TASs = tensiune arterială sistolică în poziție șezând.

Persistența efectului aprocitenanului de scădere a TA a fost evidențiat în tratamentul DO-R (partea a 3-a). La pacienții randomizați din nou la placebo, TASs medie a crescut, în timp ce la pacienții randomizați din nou la aprocitenan 25 mg efectul mediu asupra TASs a fost stabil, rezultând o diferență semnificativă din punct de vedere statistic. Efectul tratamentului a fost consecvent pentru TADs (tabelul 4).

Tabelul 4: Reducerea minimă susținută a TA în poziția șezând (mmHg) măsurată prin MNTA în Săptămâna 40 a tratamentului DO-R

| Grup de tratament | N | Moment inițial DO-R# Medie | MCMMP (LÎ 95 %) | Diferență față de placebo | |
|--|-----|-------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|
| | | | | MCMMP (LÎ 95 %) | Valoare p |
| TASs (criteriu de evaluare esențial secundar) | | | | | |
| 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) | - | - |
| TADs | | | | | |
| 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) | - | - |

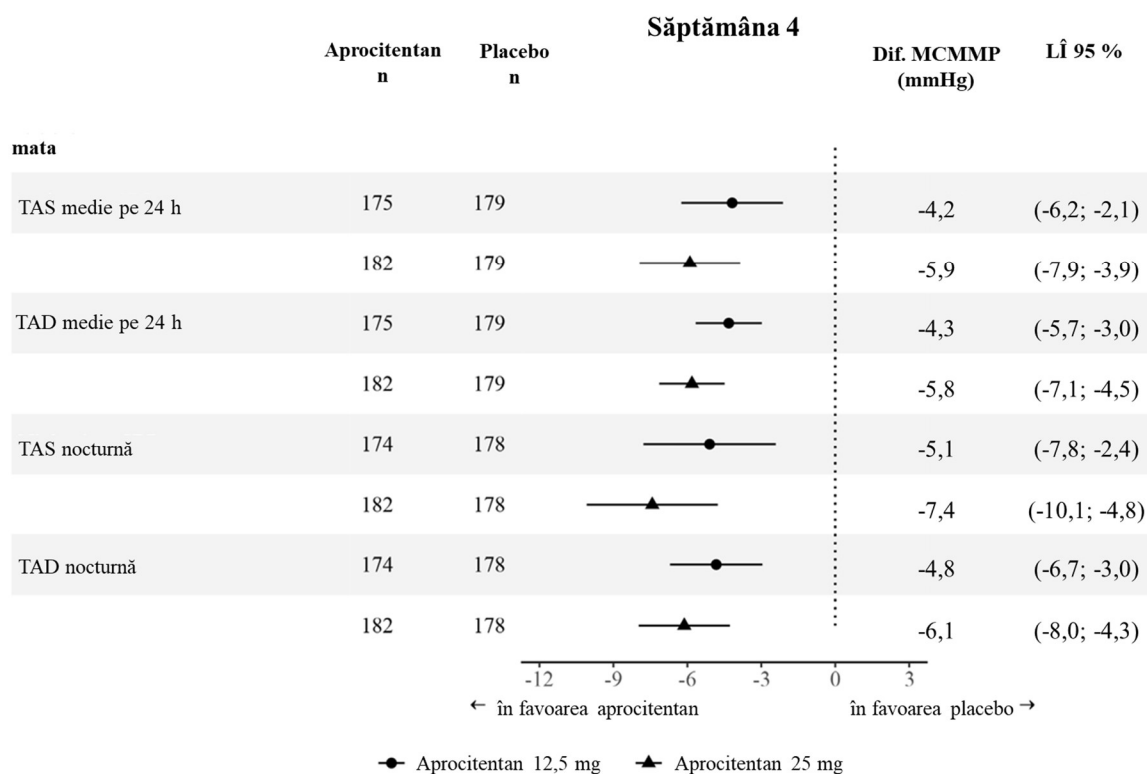
Valoare observată la momentul inițial. Moment inițial DO-R: Săptămâna 36.

* Semnificativă din punct de vedere statistic la nivelul de 5 % așa cum s-a specificat în prealabil în strategia de testare.

LÎ = limită de încredere; DO-R = dublu-orb retragere; MCMMP = media celor mai mici pătrate; TADs = tensiune arterială diastolică în poziție șezând; TASs = tensiune arterială sistolică în poziție șezând.

De asemenea, efectul a fost consecvent între TAS și TAD măsurate prin monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) și evaluată în timpul zilei, în timpul nopții și pe perioade de 24 h în Săptămâna 4 (figura 1) și Săptămâna 40.

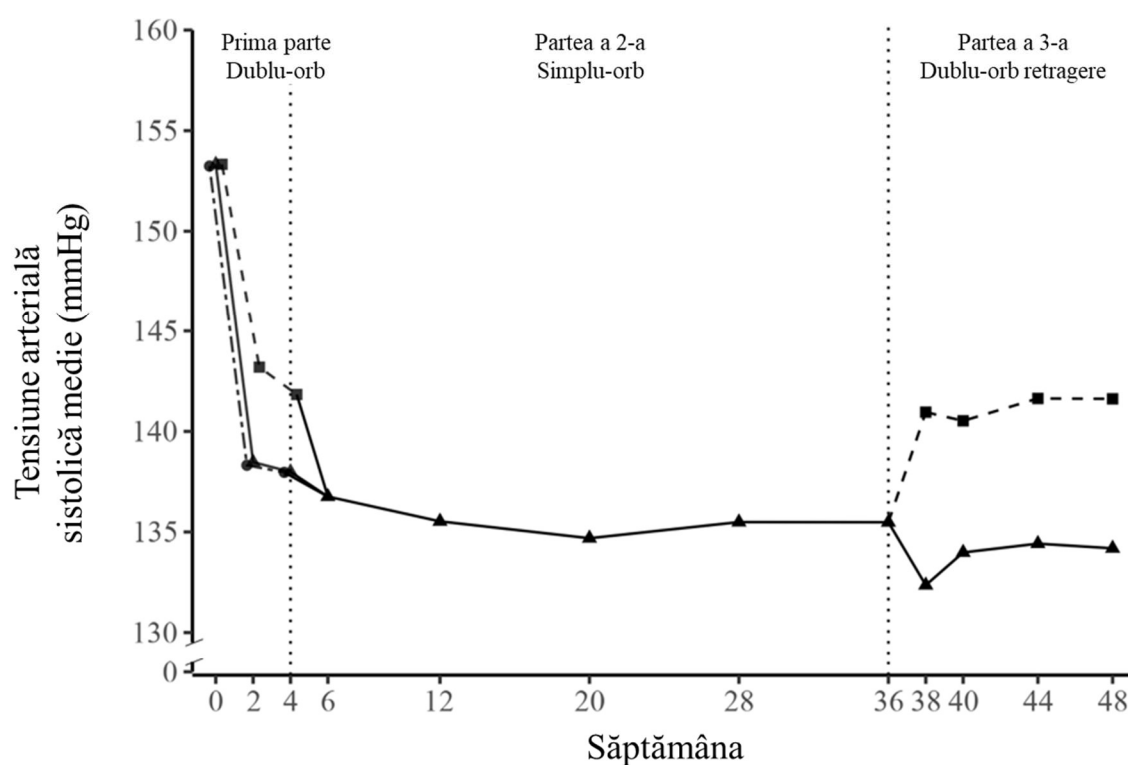
Figura 1: Modificări ale TA sistolice și diastolice față de momentul inițial, corectate în funcție de placebo, măsurate prin MATA în Săptămâna 4



MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială; LÎ = limite de încredere; TAD = tensiune arterială diastolică; Dif. MCMMP = diferența față de placebo – valoarea medie obținută cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate; TAS = tensiune arterială sistolică.

O parte substanțială (adică, cel puțin 90 %) a efectului de scădere a TA a fost observată în primele două săptămâni de tratament cu aprocitentan.

Figura 2: TA sistolică medie în poziția șezând măsurată prin MNTA pe parcursul a 48 de săptămâni



Număr de pacienți

Aprocitentan 12,5 mg 243 215 223

Aprocitentan 25 mg 243 223 231 663 679

Placebo 244 220 224

663 637

474 225 261 293 273

252 267 284 284

—●— Aprocitentan 12,5 mg

—▲— Aprocitentan 25 mg

—■— Placebo

Efectul aprocitentanului a fost constant în subgrupurile de vârstă (inclusiv la pacienții ≥ 75 de ani), sex, rasă (inclusiv la pacienții cu origine africană sau afro-americană), IMC, valoarea inițială a raportului albumină/creatinină din uree (RACU), valoarea inițială a RFG_e și antecedente medicale de diabet, și a fost în concordanță cu efectul la populația generală.

Efectele asupra RACU/RFG_e

La 4 săptămâni, a fost observată o reducere a RACU de 30 % (limite de încredere 95 % 20-39 %) și de 34 % (limite de încredere 95 % 25-42 %) în asociere cu aprocitentan 12,5 și respectiv 25 mg comparativ cu subiecții randomizați la placebo. Acest efect a dispărut la întreruperea tratamentului. În ceea ce privește RFG_e, s-a produs o scădere medie de $-1,2$ ml/min / $1,73$ m² pentru aprocitentan 12,5 mg și de $-2,4$ ml/min / $1,73$ m² pentru aprocitentan 25 mg în timpul primelor 4 săptămâni de tratament (față de $-0,6$ ml/min / $1,73$ m² pentru placebo), urmată de o stabilizare a RFG_e, inclusiv la pacienții cu valori inițiale scăzute (< 60 ml/min), până la sfârșitul studiului. Efectul aprocitentanului asupra protecției organelor țintă nu a fost studiată.

Efectele asupra mortalității și a morbidității cardiovasculare

Efectele aprocitentanului asupra mortalității și morbidității cardiovasculare nu au fost studiate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu aprocitentan la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii arteriale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de aprocitentan s-a obținut la 4-5 h după administrarea a 25 mg. Concentrațiile plasmatice au crescut proporțional cu doza după administrarea o dată pe zi a 5 mg, 25 mg și 100 mg. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută după administrarea orală.

La administrarea o dată pe zi, starea de echilibru s-a atins în Ziua 8, iar acumularea comparativ cu Ziua 1 a fost aproximativ de 3 ori.

Efectul alimentelor

Când subiecții sănătoși au luat o formă farmaceutică capsulă (utilizată în studiile clinice timpurii) cu o masă bogată în calorii și grăsimi, timpul median până la C_{max} (t_{max}) de aprocitentan s-a obținut cu aproximativ o oră mai repede, cu un C_{max} de aproximativ 1,7 ori mai mare decât în condiții de repaus alimentar. Expunerea totală exprimată ca $ASC_{0-\infty}$ a fost de aproximativ 1,2 ori mai mare decât cea observată în condiții de repaus alimentar. Efectul alimentelor nu a fost studiat în mod special pentru comprimatul filmat. În studiul pivot de Fază 3, comprimatele filmate de aprocitentan au fost administrate indiferent de consumul de alimente. Nu se așteaptă ca absorbția aprocitentanului să fie afectată de alimente.

Distribuție

Aprocitentanul a avut un volum aparent de distribuție de aproximativ 20 l și a fost puternic legat de proteinele plasmaticе (> 99 %). Raportul sânge/plasmă a fost de 0,63.

Metabolizare

Aprocitentanul a fost detectat aproape exclusiv nemodificat în plasmă.

Principalele căi de metabolizare a aprocitentanului au fost N-glicozilarea grupării sulfonamidice catalizată de glucuronil transferazele UGT1A1 și UGT2B7 și hidroliza grupării sulfonamidice la aminopirimidina corespunzătoare. Hidroliza a fost în general non-enzimatică.

Eliminare

După administrarea unei doze de aprocitentan marcate radioactiv, aproximativ 52 % din metaboliții medicamentului radioactiv au fost eliminați prin urină și 25 % prin fecale. Un total de 0,2 % și 6,8 % din doza administrată a fost recuperată din urină și respectiv din fecale sub formă de aprocitentan nemodificat.

Clearance-ul total aparent este de 0,30 l/h. Timpul de înjumătățire plasmatic al aprocitentanului este de aproximativ 46 h.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu au existat efecte relevante clinic legate de vârstă (18-84 ani), sex, greutate corporală sau rasă asupra farmacocineticii aprocitentanului.

Insuficiență renală

Expunerea totală la aprocitentan (ASC) la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe 15-29 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși a crescut în medie cu 40 %. Această creștere nu este considerată relevantă clinic (vezi pct. 4.2). Legarea aprocitentanului de proteinele plasmaticе nu a fost influențată de funcția renală.

Insuficiență hepatică

Expunerea totală la aprocitentan (ASC) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) comparativ cu subiecții sănătoși a crescut în medie cu 23 %. Această creștere nu este considerată relevantă clinic (vezi pct. 4.2). Legarea aprocitentanului de proteinele plasmatică nu a fost influențată de funcția hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fototoxicitatea.

În studiile de toxicitate la doze repetate au fost observate modificări histologice (modificări degenerative la nivel hepatic, modificări la nivelul cavității nazale și modificări testiculare) doar la expuneri suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Degenerarea tubulară testiculară a fost observată după doze repetate la șobolani și la câini, cu marje de siguranță de 8 ori (20,6) și respectiv de 4,9 ori (16,6) mai mari față de expunerea (liberă) totală la doza maximă recomandată la om. Cu toate acestea, nu au fost observate efecte asupra fertilității sau a spermatogenezei la șobolanii masculi.

La femelele de șobolan, a fost observată o creștere ușoară a pierderii pre-implantare (număr scăzut de corpi luteali, situsuri de implantare și embrioni vii) la expuneri de 11 ori (29) mai mare decât de expunerea (liberă) totală la doza maximă recomandată la om. Nu au fost observate efecte asupra comportamentului de împerechere și a performanței reproductive.

În studiile cu femele de șobolan sau de iepure gestante aprocitentanul nu a indus teratogenitate cu marje de siguranță de 2 ori (6) și respectiv de 14 ori (3) mai mari față de expunerea (liberă) totală la doza maximă recomandată la om. Cu toate acestea, ERA, la nivel de clasă, a demonstrat teratogenitate la șobolani și la iepuri, la care malformațiile observate indică efecte grave asupra proceselor de dezvoltare în gestația timpurie (migrarea celulelor crestei neurale). Întrucât potențialul teratogen al aprocitentanului a fost investigat doar la expuneri puțin mai mari decât expunerea la doza maximă recomandată la om, nu se cunoaște ce expuneri pot produce reacții adverse asupra dezvoltării embriofetale.

În studiile de dezvoltare pre- și post-natală, femelele de șobolan tratate în ultima perioadă de gestație și pe toată perioada de alăptare s-a evidențiat reducerea ratei de supraviețuire a puilor și alterarea capacității reproductive a descendenților.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic
Hidroxipropilceluloză

Trietilcitrat
Talc
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Dioxid de titan
Oxid de fier roșu (E172)
Oxid de fier galben (E172)
Oxid de fier negru (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original (flacon de PEÎD sau blistere) pentru a fi protejat de umiditate (nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare).

A se ține flacoanele de PEÎD bine închise pentru a le proteja de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

Flacon din PEÎD alb, opac, prevăzut cu sistem de închidere securizat împotriva deschiderii de către copii și sigiliu din folie termosudată, care conține desicant silicagel și 30 de comprimate filmate.

Blistere perforate unidoză din folie de aluminiu laminată la rece cu desicativ și acoperite cu folie de aluminiu cu deschidere prin apăsare care conțin 10 × 1 comprimate filmate.

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

Flacon din PEÎD alb, opac, prevăzut cu sistem de închidere securizat împotriva deschiderii de către copii și sigiliu din folie termosudată, care conține desicant silicagel și 30 de comprimate filmate.

Blistere perforate unidoză din folie de aluminiu laminată la rece cu desicativ și acoperite cu folie de aluminiu cu deschidere prin apăsare care conțin 10 × 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/001

EU/1/24/1818/002

EU/1/24/1818/003

EU/1/24/1818/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat JERAYGO, toți pacienții care se preconizează că vor utiliza JERAYGO, vor avea acces la/li se va furniza următorul material educațional:

- card pentru pacient

Cardul pentru pacient, care se adresează pacienților cărora li se prescrie JERAYGO, trebuie să includă următoarele elemente-cheie/instrucțiuni:

Teratogenitate:

- JERAYGO poate fi dăunător pentru dezvoltarea fătului.
- Femeile gravide nu trebuie să ia JERAYGO.
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de control al sarcinii (contracepție).
- Recomandarea de a efectua un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului cu JERAYGO, lunar în timpul tratamentului și la o lună după întreruperea tratamentului.
- Necesitatea de a informa imediat medicul curant despre orice posibilă apariție a unei sarcini.

Leziuni hepatice:

- Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice pentru că, similar altor medicamente din această clasă, JERAYGO poate cauza leziuni hepatice.
 - Descrierea semnelor care pot apărea în cazul problemelor hepatice.
 - Necesitatea de a informa medicul curant despre orice semne care pot fi cauzate de problemele hepatice.
-
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descriere | Data de finalizare |
|---|-----------------------------------|
| Studiu de siguranță intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a caracteriza suplimentar siguranța cardiovasculară pe termen lung a aprocitantului la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu randomizat, cu comparator activ la pacienții adulți cu hipertensiune arterială rezistentă, în conformitate cu protocolul convenit. | Raportul final: 31 martie 2031 |

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

aprocitentan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 12,5 mg de aprocitentan

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

aprocitentan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 12,5 mg de aprocitentan

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

aprocitantan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 25 mg de aprocitentan

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

aprocitantan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 25 mg de aprocitentan

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (BLISTER)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

aprocitentan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 12,5 mg de aprocitentan

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

10 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterele originale pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER UNIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 12,5 mg comprimate

aprocitentan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON (BLISTER)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

aprocitantan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 25 mg de aprocitentan

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

10 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterele originale pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1818/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER UNIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

JERAYGO 25 mg comprimate

aprocitentan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Idorsia

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Card pentru pacient

CARD PENTRU PACIENT

JERAYGO (aprocitentan)

Pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute rezistente
(hipertensiunii)

Acest card conține informații importante privind siguranța pe
care trebuie să le cunoașteți când primiți tratament cu
JERAYGO.

**Arătați acest card oricărui medic care este implicat în
îngrijirea dumneavoastră.**

RO

**Este important ca, în cazul în care observați semne de
probleme cu ficatul sau dacă rămâneți gravidă în timpul
tratamentului cu JERAYGO, să îl informați imediat pe
medicul dumneavoastră prescriptor.**

Numele medicului prescriptor:

Numărul de telefon al medicului prescriptor:

Sarcina

JERAYGO poate fi dăunător pentru dezvoltarea fătului. Prin
urmare, nu trebuie să luați JERAYGO dacă sunteți gravidă și, de
asemenea, nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați
JERAYGO.

Chiar dacă credeți că nu sunteți gravidă, se recomandă să faceți
un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu JERAYGO,
lunar în timpul tratamentului și la o lună după oprirea
tratamentului.

Contracepția

Trebuie să utilizați o metodă eficientă de control al sarcinii
(contracepție) cât timp luați JERAYGO și timp de o lună după
oprirea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră metoda de contracepție și
despre orice întrebări pe care le aveți.

Probleme cu ficatul

JERAYGO poate cauza probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră vă va face o analiză de sânge înainte de a începe să luați JERAYGO și în timpul tratamentului pentru a vă verifica starea ficatului. Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corespunzător includ:

- senzație de rău (greață) sau vărsături
- febră
- durere în partea dreaptă sus a stomacului (abdomenului)

- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele
- oboseală sau epuizare neobișnuită (letargie sau extenuare)
- pierderea poftei de mâncare

Dacă observați oricare dintre aceste semne, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate JERAYGO 25 mg comprimate filmate aprocitentan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Pe lângă acest prospect, cutia acestui medicament conține și un card pentru pacient. Acest card conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte, în timpul și după tratamentul cu acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este JERAYGO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați JERAYGO
3. Cum să luați JERAYGO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează JERAYGO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este JERAYGO și pentru ce se utilizează

JERAYGO conține o substanță numită aprocitentan, care aparține unei clase de medicamente numite „antagoniști ai receptorilor de endotelină”.

Acest medicament se utilizează pentru a trata hipertensiunea arterială (tensiune arterială crescută) la adulții a căror tensiune arterială nu poate fi controlată în mod adecvat cu cel puțin alte trei medicamente (așa numita hipertensiune arterială rezistentă).

Acest medicament ajută la împiedicarea îngustării vaselor de sânge; ca rezultat, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați JERAYGO

Nu luați JERAYGO

- dacă sunteți alergic la aprocitentan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau ați putea rămâne gravidă pentru că nu utilizați o metodă eficientă de control al sarcinii (contracepție). Vezi pct. 2, „Sarcina și alăptarea”.
- dacă alăptați. Vezi pct. 2, „Sarcina și alăptarea”.

- dacă aveți o boală gravă de ficat. Vezi pct. 2, „Atenționări și precauții”.

Atenționări și precauții

Înainte de a începe tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni sau dacă prezentați următoarele semne în timp ce luați acest medicament.

Probleme cu ficatul

Similar cu alte medicamente din aceeași clasă, JERAYGO ar putea cauza leziuni hepatice. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge pentru a verifica buna funcționare a ficatului înainte de începerea tratamentului, verificare pe care este posibil să o facă și în timpul tratamentului. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați simptome de probleme cu ficatul, inclusiv:

- greață (senzație de rău) sau vărsături;
- febră;
- durere în partea dreaptă sus a abdomenului (burții);
- icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor);
- urină închisă la culoare;
- mâncărimi pe piele;
- oboseală sau epuizare neobișnuită;
- pierderea poftei de mâncare.

Edem (umflare/retenție de lichide)

Dacă prezentați semne de edem când utilizați acest medicament, cum ar fi creștere în greutate neobișnuită sau umflarea gleznelor, labei piciorului sau a picioarelor, mai ales în primele săptămâni de tratament, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul vă va ajuta să controlați această reacție adversă.

Boală de inimă

JERAYGO nu este recomandat la pacienții cu boală cardiacă instabilă sau severă.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare:

- dificultăți de respirație;
- trezire în timpul nopții cu dificultăți de respirație;
- oboseală rapidă, după activitate fizică ușoară, cum este mersul;
- creștere rapidă în greutate;
- umflarea gleznelor sau a picioarelor;
- durere în piept și disconfort.

Anemie (număr mic de globule roșii)

Scăderea valorilor hemoglobinei (proteina din globulele roșii care transportă oxigenul în organism) și ale hematocritului (cantitatea de globule roșii din volumul de sânge), care poate duce la anemie, a apărut în asociere cu acest medicament și cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome de anemie în timpul tratamentului, inclusiv:

- amețeală;
- oboseală/stare de rău/slăbiciune;
- bătaii rapide ale inimii, palpitații;
- paloare.

Probleme cu rinichii

Pacienții cu scădere moderată a funcției renale pot fi expuși unui risc crescut de apariție a edemului și anemiei în timpul tratamentului. Tratamentul cu JERAYGO nu este recomandat la pacienții cu scădere severă a funcției renale.

Pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste

Dacă aveți 75 de ani sau peste, este posibil să fiți expus unui risc crescut de apariție a edemului, anemiei și afecțiunilor cardiovasculare în timpul tratamentului. Prin urmare, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze nivelurile hemoglobinei și eventualele simptome de edem sau boală de inimă.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat copiilor și adolescenților sub vârsta de 18 ani întrucât JERAYGO nu a fost testat la acest grup de vârstă.

JERAYGO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați și metotrexat (medicament utilizat pentru tratarea cancerului, artritei reumatoide sau a psoriazisului) și tizanidină (medicament utilizat pentru tratarea spasmelor musculare). JERAYGO poate interfera cu efectele acestor medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu luați acest medicament.

Copiii expuși la JERAYGO în perioada uterină pot fi afectați.

- **Nu luați** acest medicament dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- În cazul în care rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timp ce luați acest medicament sau la puțin timp după ce ați oprit tratamentul (până la o lună), **consultați imediat medicul dumneavoastră.**
- Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, folosiți o metodă eficientă de control al sarcinii (contracepție) în timp ce luați acest medicament și timp de o lună după oprirea tratamentului. Acest medicament poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale, prin urmare se recomandă să se utilizeze suplimentar o metodă de barieră. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.
- Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, medicul dumneavoastră vă va recomanda să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați acest medicament, lunar în timp ce luați acest medicament și o dată în luna de după oprirea acestuia.

Aceste informații sunt sintetizate în cardul pentru pacient, care este inclus în ambalajul acestui medicament.

Dacă rămâneți gravidă, încetați să mai luați acest medicament (vezi pct. 2, „Nu luați JERAYGO”).

Nu se știe dacă JERAYGO se transferă în laptele matern. Nu alăptați în timp ce luați acest medicament (vezi pct. 2, „Nu luați JERAYGO”). Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

JERAYGO poate provoca reacții adverse, cum ar fi dureri de cap sau tensiune arterială scăzută (hipotensiune) (menționate la pct. 4), care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

JERAYGO conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament...

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic nu conține sodiu.

3. Cum să luați JERAYGO

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va stabili doza de JERAYGO pe care trebuie să o luați. Doza recomandată este de un comprimat de 12,5 mg o dată pe zi. Ulterior, doza poate fi crescută la un comprimat de

25 mg o dată pe zi, dacă nu prezentați reacții adverse relevante și dacă medicul dumneavoastră consideră că tensiunea arterială trebuie scăzută mai mult.

Comprimatele sunt concepute pentru a fi înghițite întregi. Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult JERAYGO decât trebuie

Dacă luați o cantitate mai mare decât trebuie din acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați JERAYGO

Dacă uitați să luați acest medicament, luați doza obișnuită în ziua următoare și nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă încetați să luați JERAYGO

Trebuie să continuați să luați acest medicament pentru a vă ține sub control tensiunea arterială crescută (hipertensiunea). Nu încetați să luați JERAYGO decât dacă ați stabilit acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Edem (umflare, de exemplu a gleznelor și a picioarelor) / retenție de lichide (vezi pct. 2, „Nu luați JERAYGO”)

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- Anemie (număr scăzut de globule roșii sau valori reduse ale hemoglobinei) (vezi pct. 2, „Nu luați JERAYGO”)
- Hipersensibilitate (reacții alergice)
- Dispnee (dificultăți de respirație)
- Cefalee
- Infecții ale căilor respiratorii superioare (nas și gât)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Hipotensiune arterială (tensiune arterială scăzută)
- Valori crescute ale testelor ficatului
- Hiperemie (înroșirea pielii)
- Scăderea ratei de filtrare a rinichilor la începutul tratamentului
- Creșterea în greutate la începutul tratamentului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează JERAYGO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe ambalaj (flacon sau blister) după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original (flacon sau blister) pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține JERAYGO

Substanța activă este apocitentan.

JERAYGO 12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține 12,5 mg de apocitentan.

JERAYGO 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține 25 mg de apocitentan.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „JERAYGO conține lactoză și sodiu”), hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „JERAYGO conține lactoză și sodiu”), stearat de magneziu și celuloză microcristalină.

Învelișul comprimatului: alcool polivinilic (E1203), hidroxipropilceluloză (E463), trietilcitrat, talc (E553b), dioxid de siliciu coloidal hidratat (E551), dioxid de titan (E171), oxid de fier roșu (E172), oxid de fier galben (E172), oxid de fier negru (E172).

Cum arată JERAYGO și conținutul ambalajului

JERAYGO 12,5 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate (comprimate) de culoare galben până la portocaliu, rotunde, biconvexe (cu diametrul de 6 mm), marcate cu „AN” pe o față și netede pe cealaltă față.

JERAYGO 25 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate (comprimate) de culoare roz, rotunde, biconvexe (cu diametrul de 6 mm), marcate cu „AN” pe o față și cu „25” pe cealaltă față.

JERAYGO (12,5 mg și 25 mg) este disponibil în flacoane cu 30 de comprimate filmate și în blistere de 10 × 1 comprimate filmate în blistere perforate unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.