

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg aprocitentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 12,5-mg filmsko obložena tableta vsebuje 54 mg laktoze monohidrata.

JERAYGO 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg aprocitentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 25-mg filmsko obložena tableta vsebuje 45,7 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

Rumena do oranžna, okrogla, bikonveksna tableta (s premerom 6 mm), z vtisnjeno oznako »AN« na eni in brez oznake na drugi strani.

JERAYGO 25 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, okrogla, bikonveksna tableta (s premerom 6 mm), z vtisnjeno oznako »AN« na eni in »25« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo JERAYGO je indicirano za zdravljenje rezistentne hipertenzije pri odraslih bolnikih v kombinaciji z vsaj tremi drugimi antihipertenzivi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 12,5 mg peroralno enkrat na dan. Pri bolnikih, ki prenašajo odmerek 12.5 mg in potrebujejo boljši nadzor krvnega tlaka se odmerek lahko poveča na 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, mu morate povedati, naj nadaljuje zdravljenje naslednji dan in da ne sme vzeti dveh odmerkov isti dan.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro (vključno s hudo okvaro z ocenjeno stopnjo glomerulne filtracije [eGFR – estimated glomerular filtration rate] 15–29 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Aprocitentana niso raziskovali pri bolnikih z vrednostjo eGFR < 15 ml/min ali bolnikih na dializi; uporaba zdravila JERAYGO pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A ali B po Child-Pughovi lestvici) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Aprocitentana niso raziskovali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici); pri teh bolnikih se zdravljenje z zdravilom JERAYGO ne sme začeti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost aprocitentana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo JERAYGO se lahko jemlje ob obroku ali brez obroka (glejte poglavje 5.2).

Filmsko obložene tablete niso zarežane in so zasnovane tako, da se jih pogoltne cele.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici; s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi, nosečnice in ženske, ki dojijo

Pri nosečnicah, ženskah, ki dojijo, in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije, je uporaba zdravila JERAYGO kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pred začetkom zdravljenja, vsak mesec med zdravljenjem in en mesec po koncu zdravljenja se priporoča izvajanje testa za ugotavljanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Hepatotoksičnost

Zvišanje ravni aminotransferaz in hepatotoksičnost sta znana učinka drugih antagonistov endotelinskih receptorjev (ERA – endothelin receptor antagonists). V kliničnih preskušanih aprocitenana so redko poročali o zvišanju ravni transaminaz (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje z zdravilom JERAYGO se ne sme začeti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in ni priporočljivo pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi aminotransferaz ($> 3 \times$ zgornja meja normalne vrednosti [ZMN]). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom JERAYGO je treba opraviti teste jetrnih encimov.

Med zdravljenjem je priporočljivo jetrne encime spremljati. Če se pojavi dolgotrajno, nepojasnjeno, klinično pomembno zvišanje vrednosti aminotransferaz, ali če zvišanje spremlja povečanje ravni bilirubina $> 2 \times$ ZMN ali klinični simptomi hepatotoksičnosti, je treba zdravljenje z zdravilom JERAYGO prekiniti.

Retencija tekočine

Periferni edem in retencija tekočine sta znana učinka ERA, opazili pa so ju tudi v kliničnih študijah z aprocitentanom (glejte poglavje 4.8). Po začetku zdravljenja je treba pri bolnikih spremljati znake retencije tekočine, kot sta edem ali pridobivanje telesne mase. Če se pojavi klinično pomembna retencija tekočine, je treba, preden se razmisli o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom JERAYGO, bolnika oceniti, da se ugotovi vzrok in potreba po dodatnem podpornem zdravljenju, vključno z dodatnimi diuretiki ali povečanjem odmerka trenutno predpisanih diuretikov (če je potrebno).

Če bolnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom JERAYGO prejema diuretik zanke, se ta diuretik ob začetku zdravljenja ne sme zamenjati z manj učinkovitim.

Pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) ali obstoječim srčnim popuščanjem, ki jemljejo zdravilo JERAYGO je lahko tveganje za pojav retencije tekočine večje. Enako velja za starejše bolnike (> 65 let), bolnike s sladkorno boleznijo ali zelo debele bolnike (indeks telesne mase [ITM] ≥ 40 kg/m²). Pri teh bolnikih je treba pri prehodu na odmerek 25 mg upoštevati tveganje za okrepitev retencije tekočine, ki lahko poslabša srčno popuščanje ali srčno-žilne dogodke.

Srčno-žilni dogodki

Aprocitentana niso raziskovali pri bolnikih z nestabilno ali hudo srčno boleznijo, kot je nenadzorovana simptomatska aritmija (vključno z atrijsko fibrilacijo), srčno popuščanje stopnje III–IV po merilih Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association) ali stopnje II s pomembno boleznijo zaklopk, s koncentracijo NT-proBNP v plazmi ≥ 500 pg/ml, ali z nedavno (v zadnjih 6 mesecih) nestabilno angino, miokardnim infarkt, tranzitorno ishemično atako ali možgansko kapjo. Uporaba zdravila JERAYGO pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Zaradi splošnega tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih z rezistentno hipertenzijo in ker aprocitentan lahko povzroča retencijo tekočine, je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko

tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja ali drugih srčno-žilnih dogodkov spremljati znake in simptome retencije tekočine.

Če se pri bolnikih pojavijo srčno-žilni dogodki med zdravljenjem, je treba korist in tveganje nadaljevanja ali prekinitve zdravljenja z zdravilom JERAYGO oceniti za vsakega bolnika posebej.

Zmanjšanje ravni hemoglobina

Po uporabi ERA se je pojavilo zmanjšanje koncentracije hemoglobina in hematokrita, ki so ju opazili v kliničnih študijah z aprocitantanom (glejte poglavje 4.8). To zmanjšanje so pripisali razširitvi volumna plazme (hemodiluciji). V kliničnih študijah z aprocitantanom se je to zmanjšanje stabiliziralo po 4 tednih zdravljenja, je ostalo stabilno ves čas kroničnega zdravljenja in je bilo reverzibilno v 4 tednih po prekinitvi zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom JERAYGO ni priporočljivo pri bolnikih s hudo anemijo (< 8 g/dl). Če je klinično indicirano, je treba pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem izmeriti koncentracijo hemoglobina. Če se pojavijo klinično pomembni znaki in simptomi, povezani z zmanjšanjem ravni hemoglobina, razmislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom JERAYGO.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z vrednostjo eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² je lahko med zdravljenjem z zdravilom JERAYGO tveganje za anemijo in edem/retencijo tekočine večje. Zato je priporočljivo spremljati hemoglobin in znake retencije tekočine ali srčnega popuščanja.

Kliničnih izkušenj z uporabo aprocitantana pri bolnikih z rezistentno hipertenzijo in vrednostjo eGFR < 15 ml/min/1,73 m² ali pri bolnikih na dializi ni, zato uporaba zdravila JERAYGO pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Bolniki, stari ≥ 75 let

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let je lahko tveganje za anemijo, edem/retencijo tekočine, srčno popuščanje in cerebrovaskularne dogodke večje. Priporočljivo je spremljati hemoglobin in znake retencije tekočine ali srčnega popuščanja.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Laktoza monohidrat

Zdravilo JERAYGO vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Zdravilo JERAYGO vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko aprocitantana

Na podlagi farmakokinetičnega profila ni pričakovati, da bi druga zdravila, ki so zaviralci ali spodbujevalci prenašalcev in/ali encimov CYP vplivala na izpostavitve aprocitantanu.

Učinek aprocitantana na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati encimov CYP in BCRP

V klinični študiji, ki so jo izvedli pri zdravih preskušancih, sočasna uporaba 50 mg aprocitantana enkrat na dan in občutljivega substrata CYP3A4, midazolama, ni vplivala na farmakokinetiko

midazolama. Na podlagi tega so sklepali, da ni interakcij z encimi CYP z izjemo morebitne indukcije encimov CYP2B6 in CYP1A2, ki je opisana spodaj.

In vitro študije niso prepričljive glede potenciala aprocitenana za indukcijo encimov CYP2B6 in CYP1A2. *In vivo* indukcije ni mogoče izključiti. Pri sočasnem dajanju aprocitenana s substrati CYP1A2 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. tizanidin) je priporočena previdnost.

V klinični študiji, ki so jo izvedli pri zdravih preskušancih, ki so prejeli 25 mg aprocitentana in rosuvastatin, substrat BCRP, je odmerjanje aprocitentana enkrat na dan povečalo vrednost C_{max} rosuvastatina za 40 %, vendar je skupna izpostavljenost rosuvastatinu, izražena kot $AUC_{0-\infty}$, ostala nespremenjena. Substrati BCRP se torej lahko uporabljajo skupaj z aprocitentanom.

Aprocitentan ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, katerih farmakokinetika je odvisna od aktivnega transporta, z izjemo spodaj opisanih substratov OAT3.

Substrati OAT3

Aprocitentan je zaviralec OAT3 *in vitro*. Aprocitentan torej lahko poveča koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OAT3, v plazmi. Ni mogoče izključiti klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko sočasno uporabljenih substratov OAT3, saj namenske študije interakcij niso izvedli. Zato je treba pri sočasni uporabi substratov OAT3 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. metotreksata) potrebna previdnost.

Hormonska kontracepcijska sredstva

Morebitnih interakcij med aprocitentanom in hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi niso raziskovali. Zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonska kontracepcijska sredstva, uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri ženskah v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Zdravilo JERAYGO je kontraindicirano za uporabo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da med zdravljenjem in en mesec po prekinitvi zdravljenja uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode, saj v tem času ne smejo zanositi. Ker morebitnih interakcij med aprocitentanom in hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi niso raziskovali, morajo ženske, ki uporabljajo hormonska kontracepcijska sredstva, dodati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Ženskam v rodni dobi se priporoča izvajanje testa za ugotavljanje nosečnosti pred začetkom zdravljenja, vsak mesec med zdravljenjem in en mesec po koncu zdravljenja. Če se ugotovi nosečnost, je treba zdravljenje z zdravilom JERAYGO prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ovojnini je priložena kartica, ki je naslovljena na bolnika. Ta vsebuje informacije o tveganjih in škodi za nerojenega otroka, potrebi po uporabi kontracepcijskih ukrepov in priporočilo za testiranje nosečnosti.

Nosečnost

Podatkov o uporabi aprocitentana pri nosečih ženskah ni, ali pa so omejeni. Ker so študije drugih ERA pri živalih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, je uporaba zdravila JERAYGO med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se aprocitentan/presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah se je aprocitentan izločal v mleko med dojenjem.

Tveganja za dojenega novorojenčka ni mogoče izključiti. Uporaba zdravila JERAYGO je kontraindicirana med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri samcih podgan so po uporabi aprocitentana opazili povečano incidenco dilatacije semenskih tubulov in, kot dolgotrajno posledico, degeneracijo/atrofijo tubulov, podobno kot pri drugih ERA. Vendar so te učinke opazili samo pri odmerkih aprocitentana, ki močno presegajo največji priporočeni odmerek pri človeku, učinkov na plodnost pa ni bilo (glejte poglavje 5.3).

Pri bolnikih, ki jemljejo druge ERA, so opazili zmanjšanje števila spermijev. Ni znano, ali ima aprocitentan lahko neželene učinke na spermatogenezo pri človeku.

Pri samicah podgan je aprocitentan rahlo povečal predimplantacijsko izgubo rumenih telesc (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s strojev

Aprocitentan ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Včasih se vendar lahko pojavijo neželeni učinki (npr. glavobol ali hipotenzija), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri uporabi aprocitentana, so bili edem/retencija tekočine (9,1 % [12,5 mg] in 18,4 % [25 mg]) ter zmanjšanje ravni hemoglobina (3,7 % [12,5 mg] in 1,2 % [25 mg]) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost aprocitentana so ocenili v eni s placebom nadzorovani klinični študiji 3. faze (glejte poglavje 5.1). V tej študiji je 724 bolnikov prejelo aprocitentan, od tega 633 bolnikov vsaj 26 tednov, 192 bolnikov vsaj 47 tednov in 99 bolnikov vsaj 48 tednov.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal ^a	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zmanjšanje ravni hemoglobina ^b	Pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^c	Pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	Pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija	Občasni
	rdečica	Občasni

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja ^d	Pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečanje ravni transaminaz	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem/retencija tekočine ^e	Zelo pogosti
Preiskave	zmanjšana stopnja glomerularne filtracije med začetnim zdravljenjem	Občasni
	povečanje telesne mase med začetnim zdravljenjem	Občasni

^a Okužba zgornjih dihal vključuje faringitis, nazofaringitis.

^b Zmanjšanje ravni hemoglobina vključuje anemijo.

^c Preobčutljivost vključuje izpuščaj, eritem, alergijski edem, alergijski dermatitis.

^d Dispneja vključuje dispnejo pri naporu.

^e Edem/retencija tekočine vključuje predvsem periferni edem, retencijo tekočine, edem obraza.

Opis izbranih neželenih učinkov

Edem/retencija tekočine

Videti je, da je edem/retencija tekočine odvisen od odmerka (9,1 % [12,5 mg] in 18,4 % [25 mg] v 4-tedenskem dvojno slepem zdravljenju).

V celotni študiji je zdravljenje s 25 mg aprocitentana zaradi edema/retencije tekočine prekinilo 0,8 % bolnikov.

Ukrepi v primeru pojava edema/retencije tekočine so opisani v poglavju 4.4.

V 4-tedenskem dvojno slepem zdravljenju (1. del) so pri bolnikih, ki so prejeli 12,5 mg aprocitentana, opazili povečanje telesne mase za +0,4 kg, pri tistih, ki so prejeli 25 mg pa za +0,6 kg, v primerjavi s spremembo -0,2 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V 32-tedenski enojno slepi študiji (2. del) je to povečanje izginilo.

Povečanje ravni transaminaz

Med 4-tedenskem dvojno slepem zdravljenju (1. del) so poročali o povečanju ravni alanin/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) za $> 3 \times \text{ZNM}$ pri 0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo JERAYGO 12,5 mg in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo JERAYGO 25 mg, v primerjavi z 0,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med 32-tedenskim enojno slepim zdravljenjem (2. del) je o teh dogodkih poročalo 1,5 % bolnikov, ki so prejeli 25 mg. Med 12-tedenskim dvojno slepim odtegnitvenim zdravljenjem (3. del) je o teh dogodkih poročalo 1,3 % bolnikov, ki so prejeli 25 mg, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V tej študiji ni bilo poročil o bolnikih z vrednostmi ALT in/ali AST $> 3 \times \text{ZNM}$ in skupnega bilirubina $> 2 \times \text{ZNM}$.

Preobčutljivostne reakcije

V prvih 2 tednih zdravljenja so se pojavili primeri preobčutljivostnih reakcij (tj. izpuščaj, eritem, alergijski edem, alergijski dermatitis), ki so bili blagi do zmerni. Dva bolnika sta prekinila zdravljenje, od tega je bil eden hospitaliziran.

Zmanjšanje ravni hemoglobina

Povprečna raven hemoglobina ob izhodišču je bila 13,9 g/dl pri odmerku 12,5 mg aprocitentana, 13,9 g/dl pri odmerku 25 mg aprocitentana in 14,1 g/dl pri placebo. Med 4-tedenskem dvojno slepem zdravljenju (1. del) so pri bolnikih, ki so prejeli 12,5 mg aprocitentana poročali o zmanjšanju ravni hemoglobina za 0,80 g/dl, pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg aprocitentana pa za 0,85 g/dl, v primerjavi z zmanjšanjem za 0,4 g/dl pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ob koncu 32-tedenskega enojno slepega zdravljenja (2. del), med katerim so vsi bolniki prejeli 25 mg aprocitentana, je bilo povprečno zmanjšanje ravni hemoglobina nespremenjeno, tj. 0,87 g/dl glede na izhodiščno vrednost. Reverzibilnost učinka so opazili v 4 tednih po prekinutvi zdravljenja.

Pri 48-tedenski izpostavitvi odmerku 25 mg aprocitentana so pri 6,4 % bolnikov poročali o zmanjšanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl pod izhodiščno vrednostjo. Pri teh bolnikih je bil razpon izhodiščnih koncentracij hemoglobina od 10,3 do 15,4 g/dl.

Ukrepi v primeru zmanjšanja ravni hemoglobina so opisani v poglavju 4.4.

Zmanjšanje stopnje glomerularne filtracije

Povprečna vrednost eGFR ob izhodišču je bila 76,2 ml/min/1,73 m² pri odmerku aprocitentana 12,5 mg, 76,7 ml/min/1,73 m² pri odmerku 25 mg aprocitentana in 76,2 ml/min/1,73 m² pri placebo. Med 4-tedenskem dvojno slepim zdravljenju (1. del) so pri bolnikih, ki so prejeli 12,5 mg aprocitentana poročali o zmanjšanju vrednosti eGFR za 1,2 ml/min/1,73 m², pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg aprocitentana pa za 2,4 ml/min/1,73 m², v primerjavi z zmanjšanjem za 0,6 ml/min/1,73 m² pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ob koncu 32-tedenskega enojno slepega zdravljenja (2. del) je bilo povprečno zmanjšanje vrednosti eGFR 2,3 ml/min/1,73 m²; do konca študije je ostalo stabilno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravim preskušancem so dajali aprocitentan v obliki enkratnega odmerka do 600 mg in v obliki večkratnih odmerkov do 100 mg na dan (24- oz. 4-kratni največji odobreni odmerek).

Opazili so neželene učinke glavobol, zamašen nos, navzeo in okužbo zgornjih dihal.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti standardne podporne ukrepe, če so potrebni. Zaradi morebitnega podaljšanja intervala QT pri zelo velikih koncentracijah (tj. več kot 22 tablet po 12,5 mg aprocitentana), je treba razmisliti o spremljanju EKG. Ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita, ker se aprocitentan v veliki meri veže na beljakovine (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KN01

Mehanizem delovanja

Endotelin (ET)-1 prek svojih receptorjev (ET_A in ET_B) uravnava različne učinke, kot so vazokonstrikcija, fibroza, proliferacija celic in vnetje, med hipertenzijo pa se njegova koncentracija poveča. Aprocitentan je dvojni antagonist endotelinskih receptorjev, ki zavira vezavo ET-1 na receptorje ET_A in ET_B ter posledično učinke, ki jih ti receptorji uravnavajo.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

V temeljiti študiji intervala QT pri zdravih preskušancih uporaba odmerka 25 mg aprocitentana enkrat na dan (največjega terapevtskega odmerka) v stanju dinamičnega ravnovesja ni podaljšala intervala QTc, saj je bila zgornja meja 90-% intervala zaupanja povprečne spremembe glede na izhodiščno vrednost intervala QTc, popravljenega glede na placebo, manj kot 10 ms.

Pri štirikratnem največjem terapevtskem odmerku (100 mg) je bila zgornja meja 90-% intervala zaupanja povprečne spremembe glede na izhodiščno vrednost intervala QTc, popravljenega glede na placebo, 10,4 ms.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost aprocitentana so ocenili v eni randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji 3. faze.

Bolnike z nenadzorovanim krvnim tlakom (sistolični krvni tlak [SKT] ≥ 140 mmHg) kljub uporabi vsaj treh antihipertenzivnih zdravil in po izključitvi psevdorezistentne hipertenzije (npr. učinka bele halje, neustrezne meritve krvnega tlaka, sekundarnih vzrokov hipertenzije), so šteli, da imajo rezistentno hipertenzijo.

Bolniki so prešli na standardizirano osnovno antihipertenzivno zdravljenje, ki je ves čas trajanja študije vključevalo antagonist angiotenzina II (160 mg valsartana), zaviralec kalcijevih kanalčkov (5 ali 10 mg amlodipina) in diuretik (25 mg hidroklorotiazida). Bolniki, ki so sočasno prejeli antagonist adrenergičnih receptorjev beta, so poleg standardiziranega osnovnega zdravljenja in zdravljenja v študiji nadaljevali to zdravljenje ves čas trajanja študije.

Med začetnim 4-tedenskim dvojno slepim zdravljenjem (1. del) je skupno 730 bolnikov prejelo 12,5 mg aprocitentana, 25 mg aprocitentana ali placebo enkrat na dan. Bolniki so nato med 32-tedenskim enojno slepim zdravljenjem (2. del) prejeli 25 mg aprocitentana enkrat na dan. Po teh 32 tednih so bolnike znova randomizirali, tako da so med 12-tedenskim dvojno slepim odtegnitvenim zdravljenjem (3. del) prejeli 25 mg aprocitentana ali placebo enkrat na dan (preglednica 2).

Preglednica 2: Zasnova študije 3. faze

	Zdravljenje	1. del (4 tedni)	2. del (32 tednov)	3. del (12 tednov)
Zasnova		DS, nadzorovana s placebom, randomizirana (1:1:1)	ES	Dvojno slepa odtegnitvena, nadzorovana s placebom, randomizirana (1:1)
Trajanje		Teden 0 – 4. teden	4. teden – 36. teden	36. teden – 48. teden
Zdravljenje kot dodatek osnovnemu zdravljenju*	Aprocitantan 25 mg Aprocitantan 12,5 mg Placebo	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, CCB in diuretik.

ARB (angiotensin receptor blocker) = antagonist angiotenzina II; CCB (calcium channel blocker) = zaviralec kalcijevih kanalčkov; DS = dvojno slepo; N = število bolnikov; ES = enojno slepo.

Primarni opazovani dogodek pri ugotavljanju učinkovitosti je bila sprememba SKT v sedečem položaju (SSKT) od izhodišča do 4. tedna med dvojno slepim zdravljenjem (1. del), ki so jo kot najnižjo vrednost izmerili s pripomočkom za samodejno meritev krvnega tlaka brez prisotnosti zdravnika (unattended automated office blood pressure – uAOBP).

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba vrednosti SSKT, ki so jo kot najnižjo vrednost izmerili s pripomočkom uAOBP od izhodišča dvojno slepe odtegnitvene faze (36. teden) do 40. tedna (3. del).

Bolniki so bili povprečno stari 61,7 let (razpon od 24 do 84 let; 34,1 % je bilo starih od ≥ 65 do < 75 let; 9,9 % je bilo starih ≥ 75 let), 59,5 % pa je bilo moških. Bolniki so bili belci (82,9 %), Afroameričani (11,2 %) ali Azijci (5,2 %). Povprečna telesna masa je bila 97,6 kg (razpon od 46 do 196 kg), povprečni ITM pa je bil 33,7 kg/m² (razpon od 18 do 64 kg/m²).

Bolniki so v anamnezi imeli sladkorno bolezen tipa 2 (54,1 %), ishemično srčno bolezen (30,8 %), žilno bolezen osrednjega živčevja (23,0 %), kronično ledvično bolezen 3. in 4. stopnje (22,2 %; 19,3 % bolnikov je imelo vrednost eGFR 30–59 ml/min/1,73 m², 2,9 % pa je imelo vrednost eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²), kongestivno srčno popuščanje (19,6 %) in sindrom apneje v spanju (14,1 %). 63,0 % bolnikov je prejelo štiri ali več antihipertenzivnih zdravil.

Populacije, ki jih niso raziskovali v študiji 3. faze, so opisane v poglavjih 4.2, 4.3 in 4.4.

Po 4 tednih so odmerki 12,5 in 25 mg aprocitentana so pokazali statistično pomembno zmanjšanje SSKT v primerjavi s placebo. Učinek zdravljenja je bil dosleden pri diastoličnem krvnem tlaku v sedečem položaju (SDKT) (preglednica 3).

Preglednica 3: Zmanjšanje najmanjšega krvnega tlaka v sedečem položaju (mmHg), izmerjenega s pripomočkom uAOBP po 4 tednih dvojno slepega zdravljenja

Zdravljena skupina	N	Izhodišče # Povprečje	Povprečje najmanjših kvadratov	Razlika glede na placebo	
				Povprečje najmanjših kvadratov	Vrednost p
SSKT (primarni opazovani dogodek)			Povprečje najmanjših kvadratov (interval zaupanja 97,5 %)	Povprečje najmanjših kvadratov (interval zaupanja 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)	-	-
SDKT			Povprečje najmanjših kvadratov (interval zaupanja 95 %)	Povprečje najmanjših kvadratov (interval zaupanja 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)	-	-

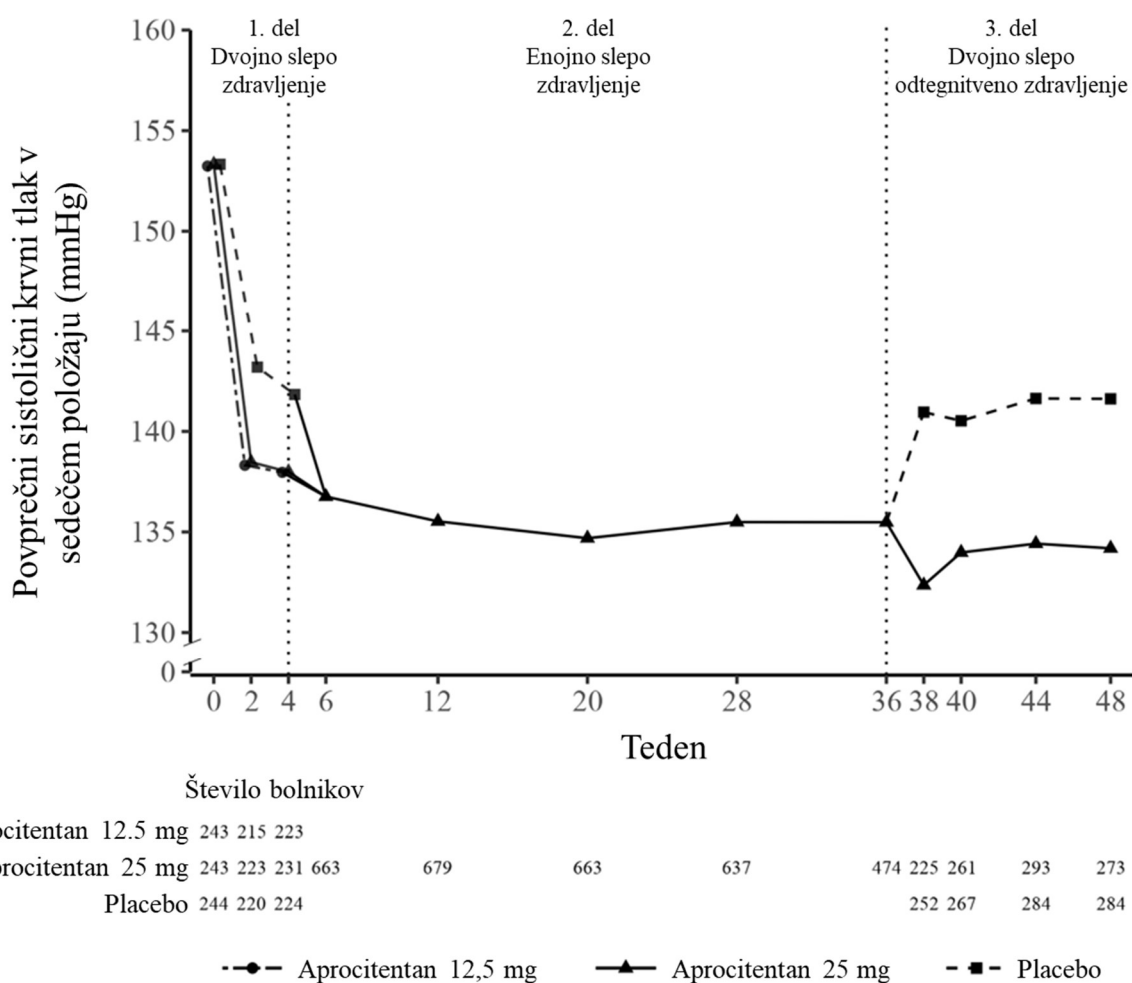
Opažena izhodiščna vrednost.

* Statistično pomembno pri ravni 2,5 %, kot je določeno v strategiji testiranja.

SDKT = diastolični krvni tlak v sedečem položaju; SSKT = sistolični krvni tlak v sedečem položaju.

Vztrajnost učinka aprocitentana na znižanje krvnega tlaka se je pokazala pri dvojno slepem odtegnitvenem zdravljenju (3. del). Pri bolnikih, ki so jih znova randomizirali v skupino, ki je prejela placebo, se je povprečni SSKT povečal, pri bolnikih, ki so jih znova randomizirali v skupino, ki je prejela 25 mg aprocitentana, pa je bil povprečni učinek na SSKT stabilen, kar je imelo za rezultat statistično pomembno razliko. Učinek zdravljenja na SDKT je bil dosleden (preglednica 4).

Slika 2: Povprečen sistolični KT v sedečem položaju, izmerjen s pripomočkom uAOBP v 48 tednih



Učinek aprocitentana je bil dosleden pri vseh podskupinah, določenih glede na starost (vključno z bolniki, starimi ≥ 75 let), spol, raso (vključno z bolniki črne rase ali afroameriškega izvora), ITM, izhodiščno razmerje med albuminom in kreatininom v urinu (UACR – urine albumin-to-creatinine ratio), izhodiščno vrednostjo eGFR ter sladkorno boleznijo v anamnezi, in je bil skladen z učinkom v celotni populaciji.

Učinki na UACR/eGFR

Po 4 tednih so opazili zmanjšanje vrednosti UACR za 30 % (95-% interval zaupanja 20–39 %) pri odmerku 12,5 mg aprocitentana in 34 % (95-% interval zaupanja 25–42 %) pri odmerku 25 mg aprocitentana v primerjavi s preskušanci, randomiziranimi v skupino, ki je prejela placebo. Po prekinitvi zdravljenja je ta učinek izginil. Vrednosti eGFR so se v prvih 4 tednih povprečno zmanjšale $-1,2$ ml/min / $1,73$ m² pri odmerku 12,5 mg aprocitentana in $-2,4$ ml/min / $1,73$ m² pri odmerku 25 mg aprocitentana (v primerjavi z $-0,6$ ml/min/ $1,73$ m² pri placebo). Temu je sledila stabilizacija vrednosti eGFR do konca študije, tudi pri z bolnikih z nizkimi izhodiščnimi vrednostmi (< 60 ml/min). Učinka aprocitentana na zaščito končnih organov niso raziskovali.

Učinki na umrljivost in srčno-žilno obolevnost

Učinkov aprocitentana na umrljivost in srčno-žilno obolevnost niso raziskovali.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z aprocitentanom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja koncentracija aprocitentana v plazmi (C_{\max}) je bila dosežena od 4 do 5 h po dajanju odmerka 25 mg. Po dajanju odmerka 5 mg, 25 mg in 100 mg enkrat na dan se koncentracije v plazmi povečujejo v odvisnosti od odmerka. Absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi ni znana.

Pri uporabi enkrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 8. dneva, kopičenje glede na 1. dan pa je bilo približno 3-kratno.

Učinek hrane

Kadar so zdravi preskušanci vzeli kapsulo (formulacija, ki so jo uporabljali v zgodnjih kliničnih študijah) skupaj z obrokom z veliko maščobami in kalorijami, je bila mediana časa, potrebne, da je aprocitentan dosegel vrednost C_{\max} (t_{\max}) približno eno uro krajša, vrednost C_{\max} pa je bila približno 1,7-krat večja kot če so zdravilo vzeli na tešče. Skupna izpostavljenost, izražena kot $AUC_{0-\infty}$, je bila približno 1,2-krat večja kot izpostavljenost, ki so jo opazili pri jemanju zdravila na tešče. Pri filmsko obloženi tableti učinka hrane niso posebej raziskovali. V ključni študiji 3. faze so filmsko obložene tablete aprocitentana dajali neodvisno od zaužitja hrane. Ni pričakovati, da bi obroki vplivali na absorpcijo aprocitentana.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve aprocitentana je bil približno 20 l, aprocitentan pa se je v veliki meri vezal na beljakovine v plazmi (> 99 %). Razmerje koncentracij v krvi in plazmi je bilo 0,63.

Biotransformacija

Aprocitentan so v plazmi zaznali skoraj izključno v nespremenjeni obliki.

Glavni presnovni poti aprocitentana sta bili N-glukozidacija sulfamidne komponente, ki jo katalizirata glukuronil-transferazi UGT1A1 in UGT2B7, ter hidroliza sulfamidne komponente na ustreznih aminopirimidin. Hidroliza je bila večinoma neencimska.

Izločanje

Po uporabi radioaktivno označenega odmerka aprocitentana se je približno 52 % radioaktivnega z zdravilom povezanega materiala izločilo z urinom, 25 % pa z blatom. V obliki nespremenjenega aprocitentana so skupno 0,2 % uporabljenega odmerka ugotovili v urinu, 6,8 % pa v blatu.

Navidezni očistek po peroralni uporabi je 0,30 l/h. Terminalni razpolovni čas izločanja aprocitentana iz plazme je približno 46 h.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

NI bilo klinično pomembnih vplivov starosti (18–84 let), spola, telesne mase ali rase na farmakokinetiko aprocitentana.

Ledvična okvara

Skupna izpostavitve aprocitentanu (AUC) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (eGFR 15–29 ml/min) je bila v primerjavi z zdravimi preskušanci v povprečju večja za 40 %. To povečanje ni klinično pomembno (glejte poglavje 4.2). Delovanje ledvic ni vplivalo na vezavo aprocitentana na beljakovine v plazmi.

Jetrna okvara

Skupna izpostavitvev apocitentanu (AUC) pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughovi lestvici) je bila v primerjavi z zdravimi preskušanci v povprečju večja za 23 %. To povečanje ni klinično pomembno (glejte poglavje 4.2). Delovanje jeter ni vplivalo na vezavo apocitentana na beljakovine v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in fototoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Histološke ugotovitve pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih (degenerativne spremembe na jetrih, ugotovitve v nosni votlini in spremembe na testisih) so opazili samo pri izpostavitvah, ki zadostno presegajo največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhno pomembnost pri klinični uporabi.

Toksični učinki na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Po ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so opazili degeneracijo semenskih tubulov z varnostno mejo 8 (20,6)- oz. 4,9 (16,6)-kratne skupne (proste) izpostavitve glede na največji priporočeni odmerek pri človeku. Vendar niso opazili nobenih učinkov na plodnost ali spermatogenezo pri samcih podgan.

Pri samicah podgan so opazili najmanjše povečanje predimplatacijske izgube (manjše število rumenih teles, implantacijskih mest in živih zarodkov) pri 11 (29)-kratni skupni (prosti) izpostavitvi največjega priporočenega odmerka za človeka. Niso opazili nobenih učinkov na paritveno vedenje in uspešnost reprodukcije.

Apocitentan ni povzročal teratogenosti v študijah pri brejih podganah in kuncih z varnostno mejo 2 (6)- oz. 14 (3)--kratne skupne (proste) izpostavitve glede na največji priporočeni odmerek pri človeku. ERA kot razred so vendar kazali teratogenost pri podganah in kuncih, kjer opažene malformacije kažejo na resne učinke na razvojne procese v zgodnji brejosti (migracija celic nevralnega grebena). Teratogeni potencial apocitentana so raziskovali samo pri izpostavitvah, ki le rahlo presegajo največji priporočeni odmerek pri človeku, zato ni znano, katere izpostavitve lahko povzročijo neželene učinke na razvoj zarodka in plodu.

V študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja so pri samicah podgan, ki so zdravilo prejemale od pozne brejosti do konca laktacije, opazili zmanjšan delež preživetja mladičev in okvare zmožnosti potomcev za razmnoževanje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

polivinilalkohol
hidroksipropilceluloza
trietilcitrnat

smukec
hidratirani koloidni silicijev dioksid
titanov dioksid
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini (plastenki iz HDPE ali pretisnih omotih) za zagotovitev zaščite pred vlago (za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev).

Plastenke iz HDPE shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele, neprosojne plastenke iz HDPE z za otroke varno zaporko in indukcijsko zatesnjeno oblogo, ki vsebujejo sušilo iz silikagela in 30 filmsko obloženih tablet.

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v aluminijasti hladno stiskani foliji s sušilom in aluminijasto potisno prekrivno folijo, ki vsebujejo 10 × 1 filmsko obloženo tableto.

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele, neprosojne plastenke iz HDPE z za otroke varno zaporko in indukcijsko zatesnjeno oblogo, ki vsebujejo sušilo iz silikagela in 30 filmsko obloženih tablet.

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v aluminijasti hladno stiskani foliji s sušilom in aluminijasto potisno prekrivno folijo, ki vsebujejo 10 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. junij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih se zdravilo JERAYGO trži, vsi bolniki, za katere se pričakuje da bodo uporabljali zdravilo JERAYGO, imeli dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva, oz. jim bo to gradivo zagotovljeno:

- Kartica za bolnika

Kartica za bolnika, namenjena bolnikom, ki so jim predpisali zdravilo JERAYGO, mora vključevati naslednje ključne elemente/navodila:

Teratogenost:

- Zdravilo JERAYGO lahko škoduje razvoju nerojenega otroka.
- Nosečnice ne smejo jemati zdravila JERAYGO.
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo obliko kontracepcije.
- Priporočilo za test nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom JERAYGO, enkrat na mesec med zdravljenjem in en mesec po prekinitvi zdravljenja.
- Potreba po takojšnjem poročanju morebitne nosečnosti lečečemu zdravniku.

Poškodbe jeter:

- Priporočeno je redno spremljanje delovanja jeter, ker tako kot druga zdravila iz istega razreda, tudi zdravilo JERAYGO lahko povzroča poškodbe jeter.
 - Opis znakov, ki se lahko pojavijo pri težavah z jetri.
 - Potreba po poročanju kakršnih koli znakov, ki bi lahko bili posledica težav z jetri, lečečemu zdravniku.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Intervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za nadaljnjo karakterizacijo dolgotrajne kardiovaskularne varnosti aprocitentana pri bolnikih z rezistentno hipertenzijo mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti randomizirano, aktivno nadzorovano študijo odraslih bolnikov z rezistentno hipertenzijo skladno z dogovorjenim protokolom in predložiti njene rezultate.	Končno poročilo: 31. marec 2031

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

aprocitantan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg aprocitantana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1818/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

JERAYGO 12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

aprocitantan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg aprocitantana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1818/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

JERAYGO 25 mg filmsko obložene tablete

aprocitentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg aprocitentana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1818/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

JERAYGO 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

JERAYGO 25 mg filmsko obložene tablete

aprocitentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg aprocitentana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1818/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (PRETISNI OMOT)

1. IME ZDRAVILA

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

aprocitantan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg aprocitantana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

10 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1818/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

JERAYGO 12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

JERAYGO 12.5 mg tablete

aprocitentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Idorsia

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (PRETISNI OMOT)****1. IME ZDRAVILA**

JERAYGO 25 mg filmsko obložene tablete

aprocitentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg aprocitentana

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

10 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1818/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

JERAYGO 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNI MI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

JERAYGO 25 mg tablete

aprocitentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Idorsia

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kartica za bolnika

KARTICA ZA BOLNIKA

JERAYGO (aproclentan)

Za zdravljenje rezistentnega povišanega krvnega tlaka
(hipertenzije)

Kartica vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati, kadar se zdravite z zdravilom JERAYGO.

Pokažite to kartico vsakemu zdravniku, ki sodeluje pri vaši zdravstveni oskrbi.

SL

Če med zdravljenjem z zdravilom JERAYGO opazite znake težav z jetri ali zanosite, je pomembno, da to takoj sporočite zdravniku, ki vam je predpisal to zdravilo.

Ime zdravnika, ki je predpisal zdravilo:

Telefonska številka zdravnika, ki je predpisal zdravilo:

Nosečnost

Zdravilo JERAYGO lahko škoduje razvoju nerojenega otroka. Zato zdravila JERAYGO ne smete jemati, če ste noseči, in med jemanjem zdravila JERAYGO tudi ne smete zanositi.

Priporočamo vam, da opravite test nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom JERAYGO, enkrat na mesec med zdravljenjem in en mesec po prekinitvi zdravljenja, tudi če mislite, da niste noseči.

Kontracepcija

Med zdravljenjem z zdravilom JERAYGO in en mesec po prekinitvi zdravljenja morate uporabljati zanesljivo obliko preprečevanja nosečnosti (kontracepcije).

O metodi kontracepcije in vseh vprašanjih, ki jih morda imate, se posvetujte z zdravnikom.

Težave z jetri

Zdravilo JERAYGO lahko povzroča težave z jetri. Zdravnik bo pred začetkom jemanja zdravila JERAYGO in med zdravljenjem opravil krvne preiskave, da preveri vaša jetra.

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno, vključujejo:

- siljenje na bruhanje (navzeo) ali bruhanje,
- povišano telesno temperaturo,
- bolečino v zgornjem delu trebuha,

- porumenelo kožo ali beločnice (zlatenico),
- temno obarvan urin,
- srbenje kože,
- nenavadno utrujenost ali izčrpanost (letargijo ali utrujenost),
- izgubo apetita.

Takoj sporočite zdravniku, če opazite katerega koli izmed teh znakov.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

V škatli s tem zdravilom je poleg tega navodila za uporabo priložena tudi kartica za bolnika. Ta kartica vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate vedeti pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po njem.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo JERAYGO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo JERAYGO
3. Kako jemati zdravilo JERAYGO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila JERAYGO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo JERAYGO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo JERAYGO vsebuje učinkovino, imenovano aprocitentan, ki spada v razred zdravil, imenovanih »antagonisti endotelinskih receptorjev«.

To zdravilo se uporablja za zdravljenje hipertenzije (visokega krvnega tlaka) pri odraslih bolnikih pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno nadzorovati z drugimi zdravili (tako imenovana rezistentna hipertenzija).

To zdravilo deluje tako, da preprečuje stiskanje krvnih žil; posledično se krvne žile sprostijo, krvni tlak pa se zmanjša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo JERAYGO

Ne jemljite zdravila JERAYGO

- če ste alergični na aprocitentan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali bi lahko zanosili, ker ne uporabljate zanesljive metode preprečevanja nosečnosti (kontracepcije). Glejte poglavje 2 »Nosečnost in dojenje«;
- če dojite. Glejte poglavje 2, »Nosečnost in dojenje«;
- če imate hudo bolezen jeter, glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Povejte svojemu zdravniku, če se pred začetkom zdravljenja ali med zdravljenjem pojavi kateri koli izmed naslednjih znakov.

Težave z jetri

Kot tudi druga zdravila iz istega razreda, lahko zdravilo JERAYGO povzroča težave z jetri. Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik opraviti krvne preiskave, da preveri, ali vaša jetra delujejo pravilno. Morda bo te preiskave moral opraviti tudi med zdravljenjem. Takoj obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi težav z jetri, vključno z:

- navzeo (siljenjem na bruhanje) ali bruhanjem;
- povišano telesno temperaturo;
- bolečino v zgornjem desnem delu trebuha;
- zlatenico (porumenelo kožo ali beločnicami);
- temno obarvanim urinom;
- srbenjem kože;
- nenavadno utrujenostjo ali izčrpanostjo;
- izgubo apetita.

Edem (otekanje/zadrževanje tekočine)

Takoj povejte svojemu zdravniku, če se med jemanjem tega zdravila pojavijo znaki edema, kot so nenavadno pridobivanje telesne mase ali otekanje gležnjev, stopal ali nog, zlasti v zgodnjih tednih zdravljenja. Zdravnik vam bo pomagal pri obvladovanju tega neželenega učinka.

Bolezen srca

Zdravilo JERAYGO ni priporočeno za bolnike z nestabilno ali hudo boleznijo srca. Takoj povejte zdravniku, če se pojavijo kateri koli izmed spodnjih simptomov:

- kratka sapa;
- prebujanje s kratko sapo ponoči;
- utrujenost po lahki telesni dejavnosti, kot je hoja;
- hitro povečanje telesne mase;
- otekli gležnji ali stopala;
- bolečina ali neprijeten občutek v prsnem košu.

Anemija (majhno število rdečih krvnih celic)

Pri uporabi tega zdravila in drugih antagonistov endotelinskih receptorjev se je pojavljalo zmanjšanje ravni hemoglobina (beljakovine v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik po telesu) in hematokrita (količine krvi, ki jo tvorijo rdeče krvne celice), ki lahko povzroči anemijo. Povejte svojemu zdravniku, če se med zdravljenjem pojavijo simptomi anemije, vključno z:

- omotico;
- utrujenostjo/splošnim slabim počutjem/šibkostjo;
- hitrim srčnim utripom, palpitacijami;
- bledico.

Težave z ledvicami

Pri bolnikih z zmernim zmanjšanjem delovanja ledvic je lahko med zdravljenjem tveganje za pojav edema in anemije večje. Zdravljenje z zdravilom JERAYGO ni priporočljivo pri bolnikih s hudim zmanjšanjem delovanja ledvic.

Bolniki, stari 75 let ali več

Če ste stari 75 let ali več, je lahko pri vas med zdravljenjem tveganje za pojav edema, anemije in srčno-žilnih bolezni večje. Zato mora zdravnik spremljati vaše ravni hemoglobina in morebitne simptome edema ali bolezni srca.

Otroci in mladostniki

Zdravilo JERAYGO ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker v tej starostni skupini ni bilo preskušeno.

Druga zdravila in zdravilo JERAYGO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še posebej pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če jemljete tudi metotreksat (zdravilo za zdravljenje raka, revmatoidnega artritisa ali psoriaze) ali tizanidin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje mišičnih krčev). Zdravilo JERAYGO lahko moti učinke teh zdravil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, mislite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete nosečnost, ne jemljite tega zdravila.

Zdravilo JERAYGO lahko škoduje otrokom, ki so mu izpostavljeni v maternici.

- **Ne jemljite** tega zdravila, če ste noseči ali načrtujete nosečnost.
- Če med jemanjem tega zdravila ali kmalu po prekinitvi zdravljenja (do enega meseca) zanosite ali mislite, da ste morda zanosili, **takoj obiščite svojega zdravnika**.
- Če ste ženska, ki lahko zanosi, uporabljajte zanesljivo metodo preprečevanja nosečnosti (kontracepcije) med jemanjem tega zdravila in en mesec po prekinitvi zdravljenja. To zdravilo lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato je priporočljivo dodati pregradno kontracepcijsko metodo. O tem se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste ženska, ki lahko zanosi, vam bo zdravnik priporočil test nosečnosti pred začetkom jemanja tega zdravila, vsak mesec med jemanjem tega zdravila in enkrat v mesecu, ko boste prenehali uporabljati to zdravilo.

Te informacije so povzete v kartici za bolnika, priloženi ovojnini tega zdravila.

Če zanosite, prenehajte uporabljati to zdravilo (glejte poglavje 2, »Ne jemljite zdravila JERAYGO«).

Ni znano, ali se zdravilo JERAYGO izloča v materino mleko. Med jemanjem tega zdravila ne dojite (glejte poglavje 2, »Ne jemljite zdravila JERAYGO«). O tem se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo JERAYGO lahko povzroči neželene učinke, kot sta glavobol ali nizek krvni tlak (hipotenzija) (navedena v poglavju 4), ki lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo JERAYGO vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje sladkor, imenovan laktoza. Če ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo JERAYGO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek zdravila JERAYGO, ki ga morate jemati, bo določil zdravnik. Priporočeni odmerek je ena 12,5-mg tableta enkrat na dan. Odmerek se lahko nato poveča na eno 25-mg tableto enkrat na dan, če nimate pomembnih neželenih učinkov in če zdravnik oceni, da se lahko vaš krvni tlak dodatno zniža.

Tablete so zasnovane tako, da se jih pogoltne cele. To zdravilo lahko jemljete skupaj z obrokom ali brez obroka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila JERAYGO, kot bi smeli

Če vzamete več tega zdravila, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo JERAYGO

Če pozabite vzeti to zdravilo, vzemite običajni odmerek naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Na isti dan ne smete vzeti dveh odmerkov.

Če ste prenehali jemati zdravilo JERAYGO

To zdravilo morate jemati za nadzor visokega krvnega tlaka (hipertenzije). Ne prenehajte jemati zdravila JERAYGO, razen če ste se tako dogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri jemanju tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- edem (otekanje, npr. gležnjevi in stopala)/zadrževanje tekočine (glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- anemija (majhno število rdečih krvnih celic ali zmanjšana raven hemoglobina) (glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«)
- preobčutljivost (alergijske reakcije)
- dispneja (kratka sapa)
- glavobol
- okužbe zgornjih dihal (nosu in grla)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- povečane vrednosti jetrnih preiskav
- rdečica (pordelost kože)
- zmanjšanje stopnje filtracije v ledvicah ob začetku zdravljenja
- povečanje telesne mase ob začetku zdravljenja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila JERAYGO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in ovojnini (plastenki ali pretisnem omotu) poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini (plastenki ali pretisnih omotih) za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo JERAYGO

Učinkovina je aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 12,5 mg aprocitentana.

JERAYGO 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 25 mg aprocitentana.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2 »Zdravilo JERAYGO vsebuje laktozo in natrij«), hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo JERAYGO vsebuje laktozo in natrij«), magnezijev stearat in mikrokristalna celuloza.

Filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), hidroksipropilceluloza (E463), trietilcitrát, smukec (E553b), hidratirani koloidni silicijev dioksid (E551), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila JERAYGO in vsebina pakiranja

JERAYGO 12,5 mg je na voljo kot rumena do oranžna, okrogla, bikonveksna (s premerom 6 mm) filmsko obložena tableta (tableta), z vtisnjeno oznako »AN« na eni in brez oznake na drugi strani.

JERAYGO 25 mg je na voljo kot rožnata, okrogla, bikonveksna (s premerom 6 mm) filmsko obložena tableta (tableta) z vtisnjeno oznako »AN« na eni in »25« na drugi strani.

Zdravilo JERAYGO (12,5 mg in 25 mg) je na voljo v plastenkah po 30 filmsko obloženih tablet in pretisnih omotih po 10 × 1 filmsko obložena tableta v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.