

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film
JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di aprocitentan.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 12,5 mg contiene 54 mg di lattosio monoidrato.

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di aprocitentan.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 45,7 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore da giallo ad arancione, rotonde, biconvesse (6 mm di diametro), con la dicitura "AN" impressa su di un lato e lisce sull'altro lato.

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa, rotonde, biconvesse (6 mm di diametro), con la dicitura "AN" impressa su di un lato e "25" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

JERAYGO è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'ipertensione resistente, in associazione ad almeno tre medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 12,5 mg per via orale, una volta al giorno. Per i pazienti che tollerano la dose di 12,5 mg e che necessitano di un controllo più rigido della pressione arteriosa (PA) la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Dose saltata

Se il paziente salta una dose deve essere avvisato di riprendere il trattamento il giorno successivo e di non assumere due dosi nello stesso giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2) non è necessario l'adeguamento della dose. L'esperienza clinica nei pazienti di età superiore a 75 anni è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (compresa la compromissione severa con velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] pari a 15-29 mL/min) non è necessario l'adeguamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Aprocitentan non è stato studiato in pazienti con eGFR < 15 mL/min o in pazienti sottoposti a dialisi; JERAYGO non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (rispettivamente, classe Child-Pugh A o B) non è necessario l'adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Aprocitentan non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C), pertanto questi pazienti non devono iniziare il trattamento con JERAYGO (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di aprocitentan nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

JERAYGO può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse rivestite con film non presentano incisioni e devono essere deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C; con o senza cirrosi) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Donne in età fertile, donne in gravidanza e in allattamento

L'uso di JERAYGO è controindicato nelle donne in gravidanza, in allattamento e in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento, una volta al mese durante il trattamento e un mese dopo l'interruzione del trattamento per rilevare eventuali gravidanze (vedere paragrafo 4.6).

Epatotossicità

L'innalzamento delle aminotransferasi e l'epatotossicità sono effetti noti di altri antagonisti del recettore delle endoteline (*endothelin receptor antagonists*, ERA). L'innalzamento delle transaminasi è stato osservato raramente negli studi clinici con aprocitentan (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento con JERAYGO non deve essere avviato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato in pazienti con aminotransferasi elevate (> 3 volte il limite superiore di normalità [*upper limit of normal*, ULN]). Prima di iniziare la somministrazione di JERAYGO devono essere effettuati i test degli enzimi epatici.

Si raccomanda il monitoraggio degli enzimi epatici durante il trattamento. Il trattamento con JERAYGO deve essere interrotto se si verificano aumenti prolungati, inspiegabili e clinicamente rilevanti delle aminotransferasi, o se questi sono accompagnati da un aumento della bilirubina $> 2 \times$ ULN, o da sintomi clinici di epatotossicità.

Ritenzione di liquidi

L'edema periferico e la ritenzione di liquidi sono effetti noti degli ERA e sono stati osservati negli studi clinici con aprocitentan (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'inizio del trattamento, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di ritenzione di liquidi, come edema o aumento di peso. Se si sviluppa una ritenzione di liquidi clinicamente significativa, il paziente deve essere valutato per determinare la causa e stabilire se è necessaria un'ulteriore terapia di supporto, compresi altri diuretici, o un incremento della dose del diuretico attualmente prescritto (a seconda del caso), prima di prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione di JERAYGO.

Nei pazienti trattati con diuretici dell'ansa prima dell'inizio della terapia con JERAYGO, il diuretico dell'ansa non deve essere sostituito con un diuretico meno efficace all'inizio della terapia.

I pazienti in trattamento con JERAYGO con compromissione renale sottostante ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) o insufficienza cardiaca preesistente possono avere un rischio maggiore di sviluppare ritenzione di liquidi, così come i pazienti anziani (> 65 anni), i pazienti diabetici o quelli gravemente obesi (indice di massa corporea, $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$).

In questi pazienti, quando si passa a 25 mg, si deve tenere in considerazione il rischio di ritenzione di liquidi, che può potenzialmente peggiorare l'insufficienza cardiaca o gli eventi cardiovascolari (CV).

Eventi cardiovascolari

Aprocitentan non è stato studiato in pazienti con patologie cardiache instabili o severe, come aritmia sintomatica non controllata (inclusa la fibrillazione atriale), insufficienza cardiaca di Classe III/IV secondo la New York Heart Association o di Classe II con malattia valvolare rilevante, con concentrazione plasmatica di NT-proBNP $\geq 500 \text{ pg/mL}$, oppure con episodi recenti (negli ultimi 6 mesi) di angina instabile, infarto miocardico, attacco ischemico transitorio o ictus. JERAYGO non è raccomandato in questi pazienti.

Dato che i pazienti con ipertensione resistente sono generalmente a rischio di eventi CV e che aprocitentan può causare ritenzione di liquidi, i pazienti ad alto rischio di insufficienza cardiaca congestizia o altri eventi CV devono essere monitorati per valutare la presenza di segni e di sintomi di ritenzione di liquidi.

Se i pazienti manifestano eventi CV durante il trattamento, i benefici e i rischi derivanti dalla prosecuzione o dall'interruzione della terapia con JERAYGO devono essere valutati su base individuale.

Diminuzione dell'emoglobina

In seguito alla somministrazione di ERA si sono verificate diminuzioni della concentrazione di emoglobina e dell'ematocrito che sono state riscontrate anche negli studi clinici con aprocitentan (vedere paragrafo 4.8). Queste diminuzioni sono state attribuite all'espansione del volume plasmatico (emodiluizione). Negli studi clinici con aprocitentan si sono stabilizzate dopo 4 settimane di trattamento, sono rimaste stabili durante il trattamento cronico e sono risultate reversibili entro 4 settimane dalla sospensione.

Non si raccomanda di iniziare il trattamento con JERAYGO in pazienti con anemia severa (< 8 g/dL). Se clinicamente indicato, le concentrazioni di emoglobina devono essere misurate prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento. Se si manifestano segni e sintomi clinicamente rilevanti associati alla diminuzione dell'emoglobina occorre prendere in considerazione l'interruzione di JERAYGO.

Compromissione renale

I pazienti con eGFR inferiore a $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ possono presentare un rischio maggiore di anemia e di edema/ritenzione di liquidi durante il trattamento con JERAYGO. Pertanto, si raccomanda di effettuare il monitoraggio dell'emoglobina e dei segni di ritenzione di liquidi o di insufficienza cardiaca.

Non si ha esperienza clinica sull'uso di aprocitentan in pazienti con ipertensione resistente ed eGFR $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o in pazienti sottoposti a dialisi; pertanto, JERAYGO non è raccomandato in questi pazienti.

Pazienti di età ≥ 75 anni

I pazienti di età ≥ 75 anni possono presentare un rischio maggiore di anemia, edema/ritenzione di liquidi, insufficienza cardiaca ed eventi cerebrovascolari. Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dell'emoglobina e dei segni di ritenzione di liquidi o di insufficienza cardiaca.

Eccipienti con effetti noti

Lattosio monoidrato

JERAYGO contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

JERAYGO contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di aprocitentan

Sulla base del suo profilo farmacocinetico (*pharmacokinetic*, PK), si prevede che l'esposizione ad aprocitentan non venga influenzata da altri medicinali che sono inibitori o induttori di trasportatori e/o di enzimi CYP.

Effetto di aprocitentan sulla farmacocinetica di altri medicinali

Enzimi CYP e substrati della BCRP

In uno studio clinico condotto su soggetti sani, la co-somministrazione di 50 mg di aprocitentan una volta al giorno con midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, non ha influenzato la PK di midazolam, pertanto si conclude che non vi è alcuna interazione con gli enzimi CYP, ad eccezione della potenziale induzione degli enzimi CYP2B6 e CYP1A2 descritta di seguito.

Studi *in vitro* non hanno fornito risultati definitivi in relazione al potenziale di aprocitentan di indurre CYP2B6 e CYP1A2. Non è possibile escludere l'induzione *in vivo*. Si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione di aprocitentan con substrati del CYP1A2 aventi un ristretto indice terapeutico (ad es. tizanidina)

In uno studio clinico condotto su soggetti sani in trattamento con 25 mg di aprocitentan e rosuvastatina, un substrato della BCRP, la somministrazione di aprocitentan una volta al giorno ha aumentato del 40% la C_{max} di rosuvastatina. Tuttavia, l'esposizione totale a rosuvastatina, espressa come $AUC_{0-\infty}$, è rimasta invariata. Pertanto, i substrati della BCRP possono essere somministrati con aprocitentan.

Aprocitentan non influenza la PK dei farmaci la cui PK dipende dal trasporto attivo, ad eccezione dei substrati di OAT3 descritti di seguito.

Substrati di OAT3

In vitro, aprocitentan è un inibitore di OAT3. Di conseguenza, aprocitentan può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali la cui escrezione dipende da OAT3. In assenza di uno studio di interazione dedicato, non si può escludere la possibilità che ciò abbia un effetto clinicamente rilevante sulla PK di substrati di OAT3 co-somministrati. Pertanto, occorre prestare cautela in caso di somministrazione concomitante di substrati di OAT3 con un indice terapeutico ristretto (ad esempio, metotrexato).

Contraccettivi ormonali

La potenziale interazione tra aprocitentan e i contraccettivi ormonali non è stata studiata, pertanto le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in donne in età fertile/Contraccezione femminile

L'uso di JERAYGO è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le donne in età fertile devono essere informate di utilizzare metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento e per un mese dopo l'interruzione del trattamento. Questo perché le donne non devono iniziare una gravidanza durante questo periodo. Non essendo stata studiata la potenziale interazione tra aprocitentan e i contraccettivi ormonali, le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera.

Alle donne in età fertile si raccomanda di eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento, una volta al mese durante il trattamento e un mese dopo l'interruzione del trattamento per

rilevare precocemente eventuali gravidanze. Se viene rilevata una gravidanza, si deve interrompere il trattamento con JERAYGO (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Nella confezione è inclusa una scheda indirizzata alla paziente che contiene informazioni sul rischio di danni al feto, sulla necessità di utilizzare misure contraccettive e la raccomandazione di effettuare test di gravidanza.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di aprocitentan in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. JERAYGO è controindicato durante la gravidanza in quanto gli studi sugli animali con altri ERA hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se aprocitentan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti, aprocitentan veniva escreto nel latte durante l'allattamento.

Il rischio per i lattanti non può essere escluso. JERAYGO è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Analogamente ad altri ERA, dopo il trattamento con aprocitentan è stata osservata una maggiore incidenza di dilatazione dei tubuli testicolari e, come conseguenza a lungo termine, di degenerazione/atrofia tubulare nei ratti maschi. Tuttavia, tali effetti sono stati osservati solo a dosi di aprocitentan molto superiori alla dose massima raccomandata per gli esseri umani e non si sono verificati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Nei pazienti che assumono altri ERA è stata osservata una diminuzione della conta spermatica. Non è noto se aprocitentan possa influire in maniera negativa sulla spermatogenesi negli uomini.

Nei ratti femmina, aprocitentan ha aumentato leggermente la perdita di embrioni prima dell'impianto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aprocitentan altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente possono verificarsi reazioni avverse (ad esempio, cefalea o ipotensione) che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate con aprocitentan sono state edema/ritenzione di liquidi (9,1% [12,5 mg] e 18,4% [25 mg]) e diminuzione dell'emoglobina (3,7% [12,5 mg] e 1,2% [25 mg]) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di aprocitentan è stata valutata in uno studio clinico di fase 3 controllato con placebo (vedere paragrafo 5.1). In questo studio, 724 pazienti hanno ricevuto aprocitentan. Di questi, 633 sono stati trattati per almeno 26 settimane, 192 per almeno 47 settimane e 99 per almeno 48 settimane.

La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emoglobina diminuita ^b	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^c	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Non comune
	Rossore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea ^d	Comune
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentata	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema/ritenzione di liquidi ^e	Molto comune
Esami diagnostici	Velocità di filtrazione glomerulare ridotta durante il trattamento iniziale	Non comune
	Peso aumentato durante il trattamento iniziale	Non comune

^a Infezione delle vie respiratorie superiori comprende faringite, rinofaringite.

^b Emoglobina diminuita include anemia.

^c Ipersensibilità include eruzione cutanea, eritema, edema allergico, dermatite allergica.

^d Dispnea include dispnea da sforzo.

^e Edema/ritenzione di liquidi includono principalmente edema periferico, ritenzione di liquidi, edema della faccia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Edema/ritenzione di liquidi

Gli eventi di edema/ritenzione di liquidi sembrano essere dose-dipendenti (9,1% [12,5 mg] e 18,4% [25 mg] durante le 4 settimane di trattamento in doppio cieco (*double-blind* [DB])).

Durante l'intero studio, lo 0,8% dei pazienti ha interrotto il trattamento con apocitentan 25 mg a causa di edema/ritenzione di liquidi.

Le azioni da intraprendere in caso di edema/ritenzione di liquidi sono descritte al paragrafo 4.4.

È stato osservato un aumento medio del peso corporeo di +0,4 kg e +0,6 kg nei pazienti che assumevano rispettivamente apocitentan 12,5 e 25 mg, rispetto a -0,2 kg nei pazienti che assumevano placebo durante le 4 settimane di trattamento DB (parte 1). Questo aumento è scomparso durante il trattamento in singolo cieco (*single-blind*, SB) di 32 settimane (parte 2).

Transaminasi aumentate

Sono stati riportati innalzamenti dell'alanina/aspartato aminotransferasi (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ nello 0% e nello 0,4% dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente JERAYGO 12,5 mg e 25 mg, rispetto allo 0,9% dei pazienti che hanno ricevuto placebo durante le 4 settimane iniziali di trattamento DB (parte 1). Durante il trattamento SB di 32 settimane (parte 2), quando tutti i soggetti hanno ricevuto 25 mg, questi eventi sono stati segnalati dall'1,5% dei pazienti. Durante il trattamento con sospensione in doppio cieco (*double-blind withdrawal*, DB-WD) di 12 settimane (parte 3), questi eventi sono stati segnalati dall'1,3% dei pazienti trattati con 25 mg rispetto all'1,0% trattati con placebo. Nello studio non sono stati segnalati pazienti con ALT e/o AST $> 3 \times \text{ULN}$ e bilirubina totale $> 2 \times \text{ULN}$.

Reazioni di ipersensibilità

I casi di reazioni di ipersensibilità (ad esempio, eruzione cutanea, eritema, edema allergico, dermatite allergica) si sono verificati entro le prime 2 settimane di trattamento e sono stati da lievi a moderati. Ci sono stati 2 pazienti che hanno interrotto il trattamento, 1 dei quali è stato ricoverato in ospedale.

Emoglobina diminuita

L'emoglobina media al basale era di 13,9, 13,9 e 14,1 g/dL rispettivamente per aprocitentan 12,5 mg, 25 mg e placebo. Durante il trattamento DB di 4 settimane (parte 1), è stata segnalata una diminuzione media dell'emoglobina di 0,80 e 0,85 g/dL nei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente aprocitentan 12,5 e 25 mg, rispetto a una diminuzione di 0,4 g/dL nei pazienti che hanno ricevuto placebo. Al termine del trattamento SB di 32 settimane (parte 2), durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto aprocitentan 25 mg, la diminuzione media dell'emoglobina è rimasta invariata a 0,87 g/dL rispetto al basale. Entro 4 settimane dall'interruzione del trattamento è stata osservata la reversibilità dell'effetto.

Una diminuzione della concentrazione di emoglobina dal basale a meno di 10 g/dL è stata riportata nel 6,4% dei pazienti durante le 48 settimane di esposizione ad aprocitentan 25 mg. Tra questi pazienti, l'intervallo di emoglobina al basale era compreso tra 10,3 e 15,4 g/dL.

Le azioni da intraprendere in caso di diminuzione dell'emoglobina sono descritte nel paragrafo 4.4.

Velocità di filtrazione glomerulare ridotta

L'eGFR media al basale era di 76,2, 76,7 e 76,2 mL/min/1,73 m² rispettivamente per aprocitentan 12,5 mg, 25 mg e placebo. Durante il trattamento DB di 4 settimane (parte 1), è stata segnalata una diminuzione media dell'eGFR di 1,2 e 2,4 mL/min/1,73 m² nei pazienti che stavano ricevendo rispettivamente aprocitentan 12,5 mg e 25 mg, rispetto a una diminuzione di 0,6 mL/min/1,73 m² nei pazienti che stavano ricevendo placebo. Al termine delle 32 settimane di trattamento SB (parte 2), la riduzione media dell'eGFR è stata di 2,3 mL/min/1,73 m² ed è rimasta stabile fino alla fine dello studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Aprocitentan è stato somministrato in dose singola fino a 600 mg e in dosi multiple fino a 100 mg al giorno a soggetti sani (rispettivamente 24 e 4 volte la dose massima approvata).

Sono state osservate reazioni avverse di cefalea, congestione nasale, nausea e infezione delle vie respiratorie superiori.

In caso di sovradosaggio, è necessario adottare le misure di supporto standard, come richiesto. A causa del possibile prolungamento dell'intervallo QT a concentrazioni molto elevate (ossia più di 22 compresse di aprocitentan da 12,5 mg), deve essere preso in considerazione un monitoraggio elettrocardiografico. È improbabile che la dialisi sia efficace perché aprocitentan è fortemente legato alle proteine (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, altri antipertensivi, codice ATC: C02KN01

Meccanismo d'azione

L'endotelina (ET)-1, attraverso i suoi recettori (ET_A e ET_B), media una serie di effetti quali vasocostrizione, fibrosi, proliferazione cellulare e infiammazione ed è sovra-regolata nell'ipertensione. Aprocitentan è un ERA duale che inibisce il legame dell'ET-1 ai recettori ET_A ed ET_B e quindi gli effetti mediati da questi recettori.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito sul QT in soggetti sani, la somministrazione una volta al giorno di 25 mg (dose terapeutica massima) di aprocitentan allo stato stazionario non ha prolungato l'intervallo QTc, in quanto il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% della variazione media rispetto al basale del QTc corretto con placebo era inferiore a 10 ms.

Ad una dose quattro volte superiore alla dose terapeutica massima (100 mg), il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% della variazione media del QTc corretto per il placebo rispetto al basale è stato di 10,4 ms.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di aprocitentan è stata valutata in uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

I pazienti con PA non controllata (pressione arteriosa sistolica [PAS] ≥ 140 mmHg) nonostante l'uso di almeno tre medicinali antipertensivi e dopo aver escluso l'eventualità di ipertensione pseudo-resistente (ad esempio, effetto del camice bianco, misurazione inappropriata della PA, cause secondarie di ipertensione) sono stati considerati affetti da ipertensione resistente.

I pazienti sono stati sottoposti a una terapia antipertensiva di base standardizzata, composta da un bloccante dei recettori dell'angiotensina (valsartan 160 mg), un calcio-antagonista (amlodipina 5 o 10 mg) e un diuretico (idroclorotiazide 25 mg) per tutta la durata dello studio. I pazienti con uso concomitante di beta-bloccanti hanno continuato questo trattamento per tutta la durata dello studio, in aggiunta alla terapia antipertensiva di base standardizzata e al trattamento in studio.

Un totale di 730 pazienti ha ricevuto aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg o placebo una volta al giorno durante le 4 settimane iniziali di trattamento DB (parte 1). Successivamente, i pazienti hanno ricevuto aprocitentan 25 mg una volta al giorno durante le 32 settimane di trattamento SB (parte 2). Al termine delle 32 settimane, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere aprocitentan 25 mg o placebo, una volta al giorno, durante le 12 settimane di trattamento DB-WD (parte 3) (Tabella 2).

Tabella 2: Disegno dello studio di Fase 3

	Trattamento	Parte 1 (4 settimane)	Parte 2 (32 settimane)	Parte 3 (12 settimane)
Disegno		DB, controllato con placebo, randomizzato (1:1:1)	SB	DB-WD, controllato con placebo, randomizzato (1:1)
Durata		Settimana 0 - Settimana 4	Settimana 4 - Settimana 36	Settimana 36- Settimana 48

Trattamento come terapia aggiuntiva alla terapia di base*	Aprocitentan 25 mg	N = 243	N = 704	N = 307
	Aprocitentan 12,5 mg	N = 243		
	Placebo	N = 244		

* ARB, CCB e un diuretico.

ARB = bloccante dei recettori dell'angiotensina; CCB = calcio-antagonista; DB = doppio cieco; DB-WD = doppio cieco-sospensione; N = numero di pazienti; SB = singolo cieco.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione della PAS da seduti (*sitting systolic blood pressure*, SiSBP) dal basale alla Settimana 4 durante il trattamento DB (parte 1), misurata al valore minimo con il metodo della misurazione automatizzata della PA in ambulatorio in assenza di personale sanitario (*unattended automated office blood pressure*, uAOBP).

L'endpoint secondario principale era la variazione della SiSBP misurata al valore minimo mediante uAOBP dal basale del DB-WD (Settimana 36) alla Settimana 40 (parte 3).

I pazienti avevano un'età media di 61,7 anni (intervallo da 24 a 84 anni; il 34,1% aveva ≥ 65 e < 75 anni; il 9,9% aveva ≥ 75 anni) e il 59,5% era di sesso maschile. I pazienti erano bianchi (82,9%), afroamericani (11,2%) o asiatici (5,2%). Il peso corporeo medio era di 97,6 kg (intervallo da 46 a 196 kg) e l'IMC medio era di 33,7 kg/m² (intervallo da 18 a 64 kg/m²).

I pazienti presentavano un'anamnesi di diabete mellito di tipo 2 (54,1%), cardiopatia ischemica (30,8%), disturbi vascolari del sistema nervoso centrale (23,0%), malattia renale cronica di stadio 3 e 4 (22,2%; il 19,3% dei pazienti aveva un eGFR di 30–59 mL/min/1,73 m² e il 2,9% un eGFR 15–29 mL/min/1,73 m²), insufficienza cardiaca congestizia (19,6%) e sindrome da apnea notturna (14,1%). Il 63,0% dei pazienti assumeva quattro o più medicinali antipertensivi.

Le popolazioni non studiate nello studio di Fase 3 sono descritte nei paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4.

Le dosi di aprocitentan 12,5 e 25 mg hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della SiSBP alla Settimana 4 rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato coerente per la PA diastolica da seduti (*sitting diastolic blood pressure*, SiDBP) (Tabella 3).

Tabella 3: Riduzione della PA (mmHg) minima da seduti misurata mediante uAOBP alla Settimana 4 di trattamento DB

Gruppo di trattamento	N	Media al basale [#]	Media LS	Differenza rispetto al placebo	
				Media LS	valore p
SiSBP (endpoint primario)			Media LS (LC al 97,5%)	Media LS (LC al 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)	-	-
SiDBP			Media LS (LC al 95%)	Media LS (LC al 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)	-	-

Valore osservato al basale.

* Statisticamente significativo al livello del 2,5% come prestabilito nella strategia di analisi.

LC = limite di confidenza; DB = doppio cieco; DB-WD = doppio cieco-sospensione; Media LS (*least squares*) = media dei minimi quadrati; SiDBP = pressione arteriosa diastolica da seduti; SiSBP = pressione arteriosa sistolica da seduti.

La persistenza dell'effetto di riduzione della PA di aprocitentan è stata dimostrata nel trattamento DB-WD (parte 3). Nei pazienti nuovamente randomizzati al placebo, la SiSBP media è aumentata, mentre nei pazienti nuovamente randomizzati ad aprocitentan 25 mg l'effetto medio sulla SiSBP è rimasto

stabile, con una differenza statisticamente significativa. L'effetto del trattamento è stato coerente per la SiDBP (Tabella 4).

Tabella 4: Riduzione mantenuta della PA(mmHg) minima da seduti misurata mediante uAOPP alla Settimana 40 di trattamento DB-WD

Gruppo di trattamento	N	Media al basale del DB-WD [#]	Media LS (LC al 95%)	Differenza rispetto al placebo	valore p
				Media LS (LC al 95%)	
SiSBP (endpoint secondario principale)					
25 mg	307	135,3	−1,5 (−3,0; 0,0)	−5,8 (−7,9; −3,7)	<0,0001*
Placebo	307	136,4	4,4 (2,9; 5,8)	-	-
SiDBP					
25 mg	307	76,1	−0,5 (−1,5; 0,5)	−5,2 (−6,6; −3,8)	<0,0001
Placebo	307	76,3	4,7 (3,7; 5,7)	-	-

[#] Valore osservato al basale. Basale del DB-WD: Settimana 36.

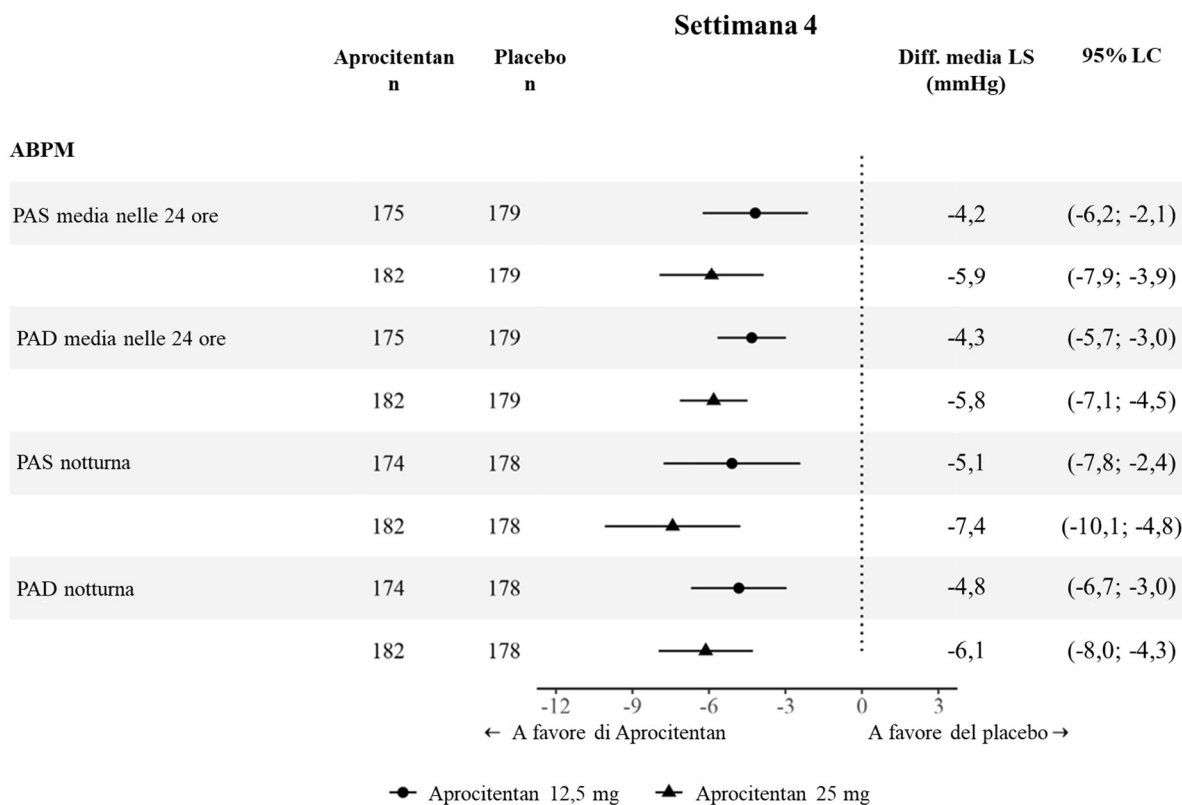
* Statisticamente significativo al livello del 5% come prestabilito nella strategia di analisi.

LC = limite di confidenza; DB-WD = doppio cieco-sospensione; Media LS = media dei minimi quadrati;

SiDBP = pressione arteriosa diastolica da seduti; SiSBP = pressione arteriosa sistolica da seduti.

L'effetto è stato anche coerente tra la PAS e la PAD misurate mediante monitoraggio ambulatoriale della PA (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) e valutate durante il giorno, durante la notte e nelle 24 ore alla Settimana 4 (Figura 1) e alla Settimana 40.

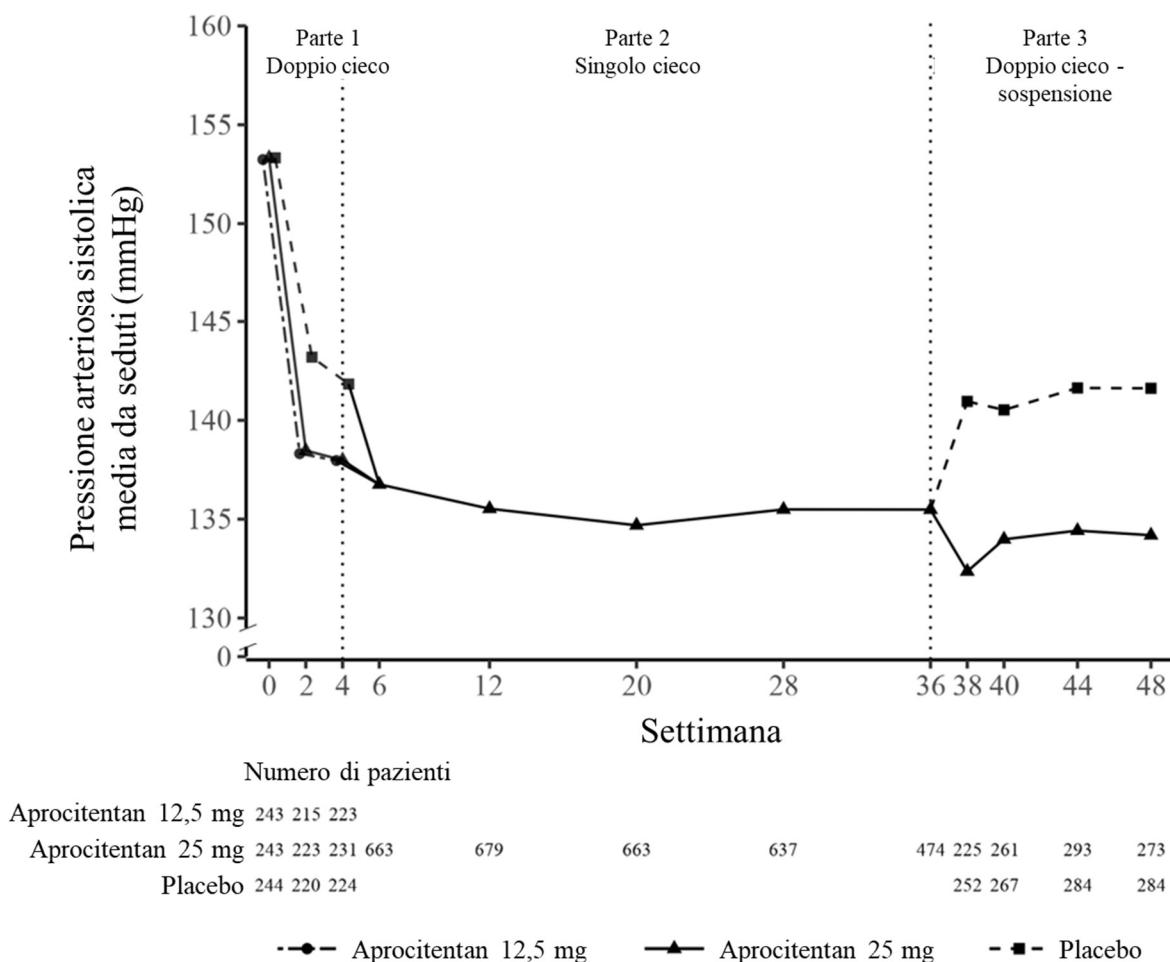
Figura 1: Variazioni corrette per il placebo rispetto al basale della PAS e PAD misurata mediante ABPM alla Settimana 4



ABPM = monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; PA = pressione arteriosa; LC = limite di confidenza; PAD= pressione arteriosadiastolica; Diff. media LS = differenza della media dei minimi quadrati rispetto al placebo; PAS = pressione arteriosa sistolica.

Una parte sostanziale (es. almeno il 90%) dell'effetto di riduzione della PA è stata osservata entro le prime due settimane di trattamento con aprocitentan.

Figura 2: PA sistolica media da seduti misurata con uAOBP in 48 settimane



L'effetto di aprocitentan è stato coerente tra i sottogruppi di età (compresi i pazienti di età ≥ 75 anni), sesso, etnia (compresi i pazienti di origine nera o afroamericana), IMC, rapporto albumina/creatinina nelle urine al basale (*urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR), eGFR al basale e anamnesi di diabete, ed è stato coerente con l'effetto nella popolazione complessiva.

Effetti su UACR/eGFR

A 4 settimane è stata osservata una riduzione dell'UACR del 30% (limiti di confidenza al 95% del 20-39%) e del 34% (limiti di confidenza al 95% del 25-42%) rispettivamente con aprocitentan 12,5 e 25 mg, rispetto ai soggetti randomizzati al placebo. Questo effetto è scomparso con l'interruzione del trattamento. Per quanto riguarda l'eGFR, nelle prime 4 settimane di trattamento si è verificata una diminuzione media di $-1,2 \text{ mL/min / } 1,73 \text{ m}^2$ per aprocitentan 12,5 mg e di $-2,4 \text{ mL/min / } 1,73 \text{ m}^2$ per aprocitentan 25 mg (contro $-0,6 \text{ mL/min / } 1,73 \text{ m}^2$ per il placebo), seguita da una stabilizzazione dell'eGFR, anche nei pazienti con valori bassi ($< 60 \text{ mL/min}$) al basale, fino alla fine dello studio. L'effetto di aprocitentan sulla protezione degli organi bersaglio non è stato studiato.

Effetti sulla mortalità e sulla morbidità cardiovascolare

Gli effetti di aprocitentan sulla mortalità e sulla morbidità cardiovascolare non sono stati studiati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con aprocitentan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica massima ($C_{\max}$) di aprocitentan è stata raggiunta tra 4 e 5 ore dopo la somministrazione di 25 mg. Le concentrazioni nel plasma sono aumentate in modo proporzionale alla dose dopo la somministrazione di 5 mg, 25 mg e 100 mg una volta al giorno. La biodisponibilità assoluta dopo la somministrazione orale non è nota.

Con la somministrazione una volta al giorno, sono state raggiunte le condizioni di stato stazionario entro il Giorno 8 e l'accumulo rispetto al Giorno 1 è stato di circa 3 volte.

Effetto del cibo

Quando i soggetti sani hanno assunto una formulazione in capsule (utilizzata negli studi clinici iniziali) con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie, il tempo mediano richiesto da aprocitentan per raggiungere $C_{\max}$ ($t_{\max}$) è stato di circa un'ora inferiore, con una $C_{\max}$ circa 1,7 volte superiore rispetto a quanto ottenuto nella condizione di digiuno. L'esposizione totale espressa come $AUC_{0-\infty}$ è stata di circa 1,2 volte quella osservata nella condizione di digiuno. L'effetto del cibo non è stato studiato nello specifico per la compressa rivestita con film. Nello studio cardine di Fase 3, le compresse di aprocitentan rivestite con film sono state somministrate indipendentemente dall'assunzione di cibo. L'assorbimento di aprocitentan non dovrebbe essere influenzato dai pasti.

Distribuzione

Aprocitentan presentava un volume di distribuzione apparente di circa 20 L ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99%). Il rapporto sangue-plasma era pari a 0,63.

Biotrasformazione

Aprocitentan è stato rilevato quasi esclusivamente immutato nel plasma.

Le principali vie metaboliche di aprocitentan sono state la N-glucosidazione della parte sulfamidica, catalizzata dalle glucuronil-transferasi UGT1A1 e UGT2B7, e l'idrolisi della parte sulfamidica alla corrispondente amminopirimidina. L'idrolisi è stata per lo più non enzimatica.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose radiomarcata di aprocitentan, circa il 52% del materiale radioattivo legato al farmaco è stato eliminato con le urine e il 25% con le feci. Un totale dello 0,2% e del 6,8% della dose somministrata è stato recuperato, rispettivamente, nelle urine e nelle feci come aprocitentan immutato.

La clearance corporea apparente dopo somministrazione orale è di 0,30 L/ora. L'emivita plasmatica terminale di aprocitentan è di circa 46 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti di età (18–84 anni), sesso, peso corporeo o etnia sulla farmacocinetica di aprocitentan.

Compromissione renale

L'esposizione totale ad apocitentan (AUC) nei pazienti con insufficienza renale severa (eGFR 15-29 mL/min) rispetto ai soggetti sani è aumentata in media del 40%. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.2). Il legame di apocitentan con le proteine plasmatiche non è stato influenzato dalla funzione renale.

Compromissione epatica

L'esposizione totale ad apocitentan (AUC) in pazienti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) rispetto ai soggetti sani è aumentata in media del 23%. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.2). Il legame di apocitentan con le proteine plasmatiche non è stato influenzato dalla funzione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza; tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fototossicità.

I riscontri istologici negli studi di tossicità a dosi ripetute (alterazioni degenerative del fegato, riscontri della cavità nasale e alterazioni testicolari) sono stati osservati solo a esposizioni abbondantemente superiori alla massima esposizione negli esseri umani, il che indica una rilevanza limitata per l'uso clinico.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Dopo somministrazione ripetuta nei ratti e nei cani è stata osservata degenerazione dei tubuli dei testicoli con margini di sicurezza rispettivamente di 8 (20,6) e 4,9 (16,6) volte l'esposizione totale (libera) alla dose massima raccomandata per gli esseri umani. Tuttavia, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità o sulla spermatogenesi nei ratti maschi.

Nei ratti femmina è stato osservato un minimo aumento della perdita di feti pre-impianto (minor numero di corpi lutei, siti di impianto ed embrioni vivi) a un'esposizione totale (libera) pari a 11 (29) volte la dose massima raccomandata per gli esseri umani. Non sono stati rilevati effetti sul comportamento di accoppiamento e sulle prestazioni riproduttive.

Apocitentan non ha indotto teratogenicità in studi condotti su ratti e coniglie gravide con margini di sicurezza rispettivamente di 2 (6) e 14 (3) volte l'esposizione totale (libera) alla dose massima raccomandata per gli esseri umani. Tuttavia, gli ERA come classe hanno mostrato teratogenicità nei ratti e nei conigli, dove le malformazioni osservate indicano gravi effetti sui processi di sviluppo nelle prime fasi della gravidanza (migrazione delle cellule della cresta neurale). Poiché il potenziale teratogeno di apocitentan è stato studiato solo a esposizioni leggermente superiori all'esposizione alla dose massima raccomandata per gli esseri umani, non è noto quali esposizioni possano provocare effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale.

Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale, le femmine di ratto trattate dalla tarda gravidanza fino all'allattamento hanno mostrato una ridotta sopravvivenza dei cuccioli e una compromissione della capacità riproduttiva della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica

Idrossipropilcellulosa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

Polivinil alcol
Idrossipropilcellulosa
Trietil citrato
Talco
Silice, colloidale idrata
Diossido di titanio
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale (flacone in HDPE o blister) per proteggere il medicinale dall'umidità (non sono necessarie particolari condizioni di temperatura di conservazione).

Tenere i flaconi in HDPE ben chiusi per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE bianco, opaco, con chiusura a prova di bambino e sacchetto con sigillo a induzione contenente gel di silice essiccante e 30 compresse rivestite con film.

Blister divisibili per dose unitaria in film di alluminio formato a freddo con essiccante e foglio di copertura in alluminio a spinta contenente 10 × 1 compresse rivestite con film.

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE bianco, opaco, con chiusura a prova di bambino e sacchetto con sigillo a induzione contenente gel di silice essiccante e 30 compresse rivestite con film.

Blister divisibili per dose unitaria in film di alluminio formato a freddo con essiccante e foglio di copertura in alluminio a spinta contenente 10 × 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che in ogni Stato membro in cui JERAYGO è commercializzato, tutti i pazienti che si prevede utilizzeranno JERAYGO abbiano accesso a/ricevano il seguente materiale educativo:

- Scheda per il paziente

La scheda per il paziente, destinata ai pazienti a cui è stato prescritto JERAYGO, deve includere i seguenti elementi/istruzioni chiave:

Teratogenicità:

- JERAYGO può danneggiare lo sviluppo del nascituro.
- Le donne in gravidanza non devono assumere JERAYGO.
- Le donne in età fertile devono utilizzare una forma affidabile di controllo delle nascite (contraccezione).
- La raccomandazione di eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con JERAYGO, una volta al mese durante il trattamento e un mese dopo l'interruzione del trattamento.
- La necessità di riferire immediatamente al medico curante eventuali nuove gravidanze.

Lesioni epatiche:

- La raccomandazione di eseguire un monitoraggio regolare della funzionalità del fegato in quanto, come altri farmaci della stessa classe, JERAYGO può causare danni al fegato.
 - La descrizione dei segni che possono manifestarsi in caso di problemi al fegato.
 - La necessità di riferire al medico curante eventuali segni potenzialmente legati a problemi al fegato.
-
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza cardiovascolare a lungo termine di aprocitentan in pazienti con ipertensione resistente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione è tenuto a condurre e presentare i risultati di uno studio randomizzato, controllato vs. farmaco attivo in pazienti adulti con ipertensione resistente, in accordo con un protocollo concordato.	Relazione finale: 31 marzo 2031

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (FLACONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

aprocitentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di aprocitentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1818/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

aprocitentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di aprocitentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1818/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO (FLACONE)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

aprocitentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg di aprocitentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1818/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

aprocitentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg di aprocitentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1818/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO (BLISTER)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

aprocitentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di aprocitentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

10 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nei blister originali per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1818/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

JERAYGO 12,5 mg compresse

aprocitentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Idorsia

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO (BLISTER)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

aprocitentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg di aprocitentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

10 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nei blister originali per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1818/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

JERAYGO 25 mg compresse

aprocitentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Idorsia

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Scheda per il paziente

SCHEMA PER IL PAZIENTE

JERAYGO (aprocitentan)

Per il trattamento dell'ipertensione resistente

Questa scheda contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui è necessario essere a conoscenza durante il trattamento con JERAYGO.

Mostri questa scheda a tutti i medici che la assistono.

IT

Se durante il trattamento con JERAYGO nota segni di problemi al fegato oppure inizia una gravidanza, è importante che lo comunichi immediatamente al medico che ha prescritto questo medicinale.

Nome del medico che ha prescritto il medicinale:

Numero di telefono del medico che ha prescritto il medicinale:

Gravidanza

JERAYGO può danneggiare lo sviluppo del nascituro. Pertanto, non deve assumere JERAYGO se è in gravidanza e non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con JERAYGO.

Si raccomanda di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con JERAYGO, una volta al mese durante il trattamento e un mese dopo l'interruzione del trattamento, anche se ritiene di non essere in gravidanza.

Contraccezione

Durante l'assunzione di JERAYGO e per un mese dopo l'interruzione del trattamento è necessario utilizzare una forma affidabile di controllo delle nascite (contraccezione).

Discuta con il medico dei metodi contraccettivi e in caso di dubbi.

Problemi al fegato

JERAYGO potrebbe causare problemi al fegato. Prima di iniziare ad assumere JERAYGO e durante il trattamento, il medico potrebbe chiederle di sottoporsi a un esame del sangue per controllare il fegato. I segni che il fegato potrebbe non funzionare correttamente includono:

- nausea o vomito
- febbre
- dolore all'addome (parte superiore destra dello stomaco)

- ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio (ittero)
- urina di colore scuro
- prurito della pelle
- stanchezza o spossatezza insolita (letargia o affaticamento)
- perdita di appetito

Se nota uno di questi segni, **informi immediatamente il medico.**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film aprocitentan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Oltre a questo foglio illustrativo, nella confezione di questo medicinale è inclusa una scheda per il paziente. Questa scheda contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui è necessario essere a conoscenza prima, durante e dopo il trattamento con questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è JERAYGO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere JERAYGO
3. Come prendere JERAYGO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare JERAYGO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è JERAYGO e a cosa serve

JERAYGO contiene il principio attivo aprocitentan, che appartiene alla classe di medicinali chiamati "antagonisti del recettore delle endoteline".

Questo medicinale viene utilizzato per il trattamento dell'ipertensione (pressione del sangue elevata) negli adulti in cui la pressione del sangue non può essere adeguatamente controllata con almeno altri tre medicinali (condizione nota come "ipertensione resistente").

Questo medicinale agisce bloccando il restringimento dei vasi sanguigni; di conseguenza, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue si abbassa.

2. Cosa deve sapere prima di prendere JERAYGO

Non prenda JERAYGO

- se è allergico ad aprocitentan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se potrebbe iniziare una gravidanza in quanto non sta utilizzando una forma affidabile di controllo delle nascite (contraccezione). Vedere il paragrafo 2 "Gravidanza e allattamento"
- se sta allattando. Vedere il paragrafo 2 "Gravidanza e allattamento"

- se soffre di una grave malattia al fegato. Vedere il paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico se soffre di una delle seguenti condizioni prima dell’inizio del trattamento o se manifesta uno dei seguenti sintomi durante l’assunzione di questo medicinale.

Problemi al fegato

Come altri medicinali della stessa classe, JERAYGO potrebbe causare danni al fegato. Prima di iniziare il trattamento, il medico la sottoporrà ad esami del sangue per verificare il corretto funzionamento del fegato ed è possibile che siano necessari ulteriori controlli anche durante il trattamento. Si rivolga immediatamente al medico se si manifestano sintomi di problemi al fegato, tra cui:

- nausea o vomito;
- febbre;
- dolore alla pancia (parte superiore destra dell’addome);
- ittero (ingiallimento della pelle e della parte bianca dell’occhio);
- urina di colore scuro;
- prurito alla pelle;
- stanchezza o spossatezza insolita;
- perdita di appetito.

Edema (gonfiore/ritenzione idrica)

Se durante l’uso di questo medicinale si manifestano segni di edema, come un insolito aumento di peso o gonfiore alle caviglie, ai piedi o alle gambe, soprattutto nelle prime settimane di trattamento, informi immediatamente il medico, che la aiuterà a gestire questi effetti indesiderati.

Malattia cardiaca:

JERAYGO non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia grave o instabile. Si rivolga immediatamente al medico se si manifesta uno dei seguenti sintomi:

- mancanza di respiro;
- risveglio notturno con respiro affannoso;
- facile affaticamento dopo un’attività fisica leggera, come camminare;
- rapido aumento di peso;
- caviglie o piedi gonfi;
- dolore e fastidio al petto.

Anemia (numero basso di globuli rossi)

Con questo medicinale e altri antagonisti dei recettori delle endoteline si sono verificate diminuzioni dell’emoglobina (la proteina dei globuli rossi che trasporta l’ossigeno nell’organismo) e dell’ematocrito (la quantità di sangue costituita da globuli rossi), che possono provocare anemia. Si rivolga al medico se durante il trattamento si manifestano sintomi di anemia, tra cui:

- capogiri;
- affaticamento/malessere/debolezza;
- battito cardiaco accelerato, palpitazioni;
- pallore.

Problemi ai reni

I pazienti con moderata riduzione della funzionalità renale possono avere un rischio maggiore di sviluppare edema e anemia durante il trattamento. Il trattamento con JERAYGO non è raccomandato nei pazienti con grave riduzione della funzionalità renale.

Pazienti di età pari o superiore a 75 anni

Se ha un’età pari o superiore a 75 anni, durante il trattamento potrebbe avere un rischio maggiore di sviluppare edema, anemia e condizioni cardiovascolari. Di conseguenza, il medico deve monitorare i livelli di emoglobina e gli eventuali sintomi di edema o di malattie cardiache.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è indicato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, perché JERAYGO non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e JERAYGO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È molto importante informare il medico in caso di assunzione anche di metotrexato (medicinale utilizzato per il trattamento di cancro, artrite reumatoide o psoriasi) o tizanidina (medicinale utilizzato per il trattamento degli spasmi muscolari).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno non assuma questo medicinale.

I bambini esposti a JERAYGO nel grembo materno possono subire danni.

- **Non assumere** questo medicinale in caso di gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- In caso di gravidanza o se sospetta di essere in gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale o poco dopo la sua interruzione (fino a un mese), **consulti immediatamente il medico.**
- Se è una donna in età fertile, usi una forma affidabile di controllo delle nascite (contraccezione) durante l'assunzione di questo medicinale e per un mese dopo l'interruzione del trattamento. Questo medicinale potrebbe ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto si raccomanda di aggiungere un metodo di barriera. Discuta di questa questione con il medico.
- Se è una donna in età fertile, il medico le consiglierà di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare l'assunzione di questo medicinale, ogni mese durante l'assunzione del medicinale e una volta nel mese successivo all'interruzione del trattamento.

Queste informazioni sono riassunte nella scheda per il paziente inclusa nella confezione di questo medicinale.

In caso di gravidanza, interrompa l'assunzione di questo medicinale (vedere paragrafo 2 "Non prenda JERAYGO").

Non è noto se JERAYGO passi nel latte materno. Non allatti al seno durante l'assunzione di questo medicinale (vedere paragrafo 2 "Non prenda JERAYGO"). Discuta di questa questione con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

JERAYGO può causare effetti indesiderati come mal di testa o abbassamento della pressione sanguigna (ipotensione) (elencati al paragrafo 4), che possono influire sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

JERAYGO contiene lattosio e sodio

Questo medicinale contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere JERAYGO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico stabilirà la dose di JERAYGO che lei dovrà assumere. La dose raccomandata è una compressa da 12,5 mg una volta al giorno. Successivamente, se non si verificano effetti indesiderati

rilevanti e se il medico ritiene che la pressione sanguigna debba essere ulteriormente ridotta, la dose può essere aumentata a una compressa da 25 mg una volta al giorno.

Le compresse devono essere deglutite intere. Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.

Se prende più JERAYGO di quanto deve

Se prende una quantità di medicinale superiore al dovuto, si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di prendere JERAYGO

Se dimentica di prendere questo medicinale, prenda la dose abituale il giorno successivo e non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata. Non si devono assumere due dosi nello stesso giorno.

Se interrompe il trattamento con JERAYGO

È necessario continuare a prendere questo medicinale per tenere sotto controllo la pressione del sangue elevata (ipertensione). Non interrompa l'assunzione di JERAYGO se non lo ha concordato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- edema (gonfiore, ad esempio, delle caviglie e dei piedi) / ritenzione idrica (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni")

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- anemia (basso numero di globuli rossi o emoglobina ridotta) (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni")
- ipersensibilità (reazioni allergiche)
- dispnea (mancanza di respiro)
- mal di testa
- infezioni delle vie respiratorie superiori (naso e gola)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- ipotensione (bassa pressione del sangue)
- aumento dei valori negli esami del fegato
- arrossamento
- diminuzione della velocità di filtrazione renale all'inizio del trattamento
- aumento di peso all'inizio del trattamento

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare JERAYGO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla confezione (flacone o blister) dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale (flacone o blister) per proteggere il medicinale dall’umidità. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene JERAYGO

Il principio attivo è aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 12,5 mg di aprocitentan.

JERAYGO 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di aprocitentan.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 “JERAYGO contiene lattosio e sodio”), idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “JERAYGO contiene lattosio e sodio”), magnesio stearato e cellulosa microcristallina.

Film di rivestimento: polivinil alcol (E1203), idrossipropilcellulosa (E463), trietil citrato, talco (E553b), silice colloidale idrata (E551), diossido di titanio (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell’aspetto di JERAYGO e contenuto della confezione

JERAYGO 12,5 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film (compresse) di colore da giallo ad arancione, rotonde, biconvesse (diametro 6 mm), con la dicitura “AN” impressa su di un lato e lisce sull’altro lato.

JERAYGO 25 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film (compresse) di colore rosa, rotonde, biconvesse (6 mm di diametro), con la dicitura “AN” impressa su di un lato e “25” sull’altro lato.

JERAYGO (12,5 mg e 25 mg) è disponibile in flaconi da 30 compresse rivestite con film e in blister da 10 × 1 compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.