

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg aprocitentano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 54 mg laktozės monohidrato.

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg aprocitentano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 45,7 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos arba oranžinės spalvos, apvalios, abipus išgaubtos (6 mm skersmens), vienoje pusėje įspaustas užrašas „AN“, kita pusė – lygi.

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos (6 mm skersmens), vienoje pusėje įspaustas užrašas „AN“, kitoje pusėje – „25“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

JERAYGO derinant su mažiausiai trimis antihipertenziniais vaistiniais preparatais skirtas suaugusiųjų atsparios hipertenzijos gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 12,5 mg per burną vieną kartą per parą. Pacientams, kurie toleruoja 12,5 mg dozę ir kuriems reikia griežčiau sureguliuoti kraujospūdį (KS), dozę galima padidinti iki 25 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Jei pacientas praleidžia dozę, jam reikia pasakyti, kad gydymą reikia tęsti kitą parą ir nevartoti dviejų dozių tą pačią parą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Apie vyresnius nei 75 metų pacientus klinikinės patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (įskaitant sunkų sutrikimą, kai apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] yra 15–29 ml/min), dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Aprocitentanas nebuvo tirtas pacientams, kurių aGFG < 15 ml/min, arba pacientams, kuriems atliekama dializė; šiems pacientams JERAYGO vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai Child-Pugh A arba B klasės), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Aprocitentanas nebuvo tirtas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės); šiems pacientams JERAYGO skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Aprocitentano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

JERAYGO galima vartoti valgant arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Plėvele dengtos tabletės neturi vagelės ir yra skirtos praryti nedalytos.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys, nenaudojančios patikimos kontracepcijos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės; su ciroze arba be jos) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisingos moterys, nėščios ir žindančios moterys

JERAYGO draudžiama vartoti nėščioms, žindančioms ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms patikimų kontracepcijos priemonių (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Nėštumo testus rekomenduojama atlikti prieš pradedant gydymą, kas mėnesį gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo, kad būtų galima nustatyti nėštumą (žr. 4.6 skyrių).

Hepatotoksinis poveikis

Žinomas kitų endotelino receptorių antagonistų (ERA) poveikis yra aminotransferazių aktyvumo padidėjimas ir hepatotoksinis poveikis. Apie transaminazių aktyvumo padidėjimą aprocitentano klinikiniuose tyrimuose pranešta nedažnai (žr. 4.8 skyrių).

JERAYGO draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių), ir nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra padidėjęs aminotransferazių aktyvumas (> 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą [VNR]). Prieš skiriant JERAYGO reikia atlikti kepenų fermentų tyrimus.

Rekomenduojama gydymo metu stebėti kepenų fermentus. Jei pasireiškia ilgalaikis, nepaaiškinamas, kliniškai reikšmingas aminotransferazių aktyvumo padidėjimas arba jei kartu padidėja ir bilirubino koncentracija $> 2 \times \text{VNR}$, arba atsiranda klinikinių hepatotoksinio poveikio simptomų, JERAYGO vartojimą reikia nutraukti.

Skysčių susilaikymas

Periferinė edema ir skysčių susilaikymas yra žinomas ERA poveikis, kuris buvo pastebėtas ir klinikinių tyrimų su aprocitentanu metu (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą, pacientus reikia stebėti dėl skysčių susilaikymo požymių, tokių kaip edema ir svorio didėjimas. Jei pasireiškia kliniškai reikšmingas skysčių susilaikymas, prieš pradedant svarstyti apie JERAYGO dozės mažinimą ar vartojimo nutraukimą, pacientą reikia ištirti, kad būtų nustatyta priežastis ir papildomo palaikomojo gydymo poreikis, įskaitant papildomų diuretikų skyrimą arba šiuo metu paskirto diuretikų dozės padidinimą (jei tinkama).

Pacientams, kurie prieš pradedant gydymą JERAYGO buvo gydomi kilpiniais diuretikais, vartojimo pradžioje kilpinio diuretikų negalima keisti mažiau veiksmingu diuretiku.

JERAYGO vartojantiems pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija ($\text{aGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) arba jau anksčiau nustatytas širdies nepakankamumas, skysčių susilaikymo rizika gali būti didesnė; ji taip pat gali būti didesnė senyviems pacientams (> 65 metų), diabetu sergantiems pacientams arba smarkiai nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas [KMI] $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Keičiant dozę į 25 mg, reikia atsižvelgti į skysčių susilaikymo didėjimo riziką šiems pacientams, kuri gali pasunkinti širdies nepakankamumą arba širdies ir kraujagyslių (ŠK) reiškinius.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Aprocitentanas netirtas su pacientais, sergančiais nestabilia ar sunkia širdies liga, pavyzdžiui, nekontroliuojama simptomine aritmija (įskaitant prieširdžių virpėjimą), III–IV stadijos širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos skalę arba II stadijos širdies nepakankamumu su reikšminga vožtuvų liga, kai tų pacientų NT-proBNP koncentracija plazmoje yra $\geq 500 \text{ pg/ml}$ arba jiems neseniai (per 6 mėnesius) pasireiškė nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas, praeinantis išemijos priepuolis ar insultas. Šiems pacientams skirti JERAYGO nerekomenduojama.

Kadangi pacientams, sergantiems atsparia hipertenzija, yra bendra širdies ir kraujagyslių (ŠK) reiškinių rizika, o aprocitentanas gali sukelti skysčių susilaikymą, pacientai, kuriems yra didelė

stazinio širdies nepakankamumo ar kitų ŠK reiškinių išsivystymo rizika, turi būti stebimi dėl skysčių susilaikymo požymių ir simptomų.

JERAYGO vartojimo tęsimo ar nutraukimo naudą ir riziką, jei gydymo metu pacientams pasireiškia ŠK reiškinių, reikia vertinti individualiai.

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas

Vartojant ERA pasireiškė hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimas, kuris buvo stebimas ir klinikinių tyrimų su aprocitentanu metu (žr. 4.8 skyrių). Toks sumažėjimas aiškinamas plazmos tūrio padidėjimu (hemodiliucija). Aprocitentano klinikinių tyrimų metu šie rodikliai stabilizavosi po 4 savaičių gydymo, išliko stabilūs palaikomojo gydymo metu ir atsistatė per 4 savaites po gydymo nutraukimo.

Nerekomenduojama skirti JERAYGO pacientams, kuriems yra sunki anemija (< 8 g/dl). Jei yra klinikinių indikacijų, hemoglobino koncentraciją reikia matuoti prieš pradedant gydymą ir gydymo metu. Pastebėjus kliniškai reikšmingų požymių ir simptomų, susijusių su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti JERAYGO vartojimą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių aGFG yra mažesnis nei $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gydymo JERAYGO metu gali būti didesnė anemijos ir edemos / skysčių susilaikymo rizika. Todėl rekomenduojama stebėti hemoglobino koncentraciją ir ar nėra skysčių susilaikymo ar širdies nepakankamumo požymių.

Nėra klinikinės patirties skiriant aprocitentaną pacientams, kurie serga atsparia hipertenzija ir kurių aGFG $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ arba pacientams, kuriems atliekama dializė, todėl šiems pacientams skirti JERAYGO nerekomenduojama.

≥ 75 metų pacientai

Pacientams, kuriems yra ≥ 75 metai, gali būti didesnė anemijos, edemos / skysčių susilaikymo, širdies nepakankamumo bei širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika. Rekomenduojama stebėti hemoglobino koncentraciją ir ar nėra skysčių susilaikymo ar širdies nepakankamumo požymių.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Laktozė monohidratas

JERAYGO sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

JERAYGO tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis aprocitentano farmakokinetikai

Atsižvelgiant į aprocitentano farmakokinetikos (FK) pobūdį, nesitikima, kad kiti vaistiniai preparatai, kurie yra nešiklių ir (arba) CYP fermentų inhibitoriai arba induktoriai, turės įtakos jo ekspozicijai.

Aprocitentano poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

CYP fermentai ir BCRP substratai

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, 50 mg aprocitentano vartojimas vieną kartą per parą kartu su jautriu CYP3A4 substratu midazolamu neturėjo įtakos midazolamo farmakokinetikai, todėl galima daryti išvadą, kad sąveikos su CYP fermentais nėra, išskyrus galimą CYP2B6 ir CYP1A2 fermentų indukciją, aprašytą toliau.

In vitro tyrimai neleidžia daryti vienareikšmiškų išvadų dėl aprocitentano galimybės indukuoti CYP2B6 ir CYP1A2. *In vivo* indukcijos negalima atmesti. Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kai aprocitentanas vartojamas kartu su CYP1A2 substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., tizanidinu).

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, kuriems buvo skiriama 25 mg aprocitentano ir rozuvastatino, kuris yra krūties vėžio rezistentiškumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas, vieną kartą per parą vartojant aprocitentano dozę, rozuvastatino $C_{\max}$ padidėjo 40 %, tačiau bendra rozuvastatino ekspozicija, išreikšta $AUC_{0-\infty}$, nepakito. Todėl BCRP substratus galima skirti kartu su aprocitentanu.

Aprocitentanas neturi įtakos farmakokinetikai vaistinių preparatų, kurių FK priklauso nuo aktyvios pernašos, išskyrus toliau aprašytus organinių anijonų nešiklio 3 (angl. *organic anion transporter 3*, OAT3) substratus.

OAT3 substratai

In vitro aprocitentanas yra OAT3 inhibitorius. Todėl aprocitentanas gali padidinti koncentraciją plazmoje tų vaistinių preparatų, kurių išskyrimas priklauso nuo OAT3. Negalima atmesti galimybės, jog tai gali padaryti kliniškai reikšmingą poveikį kartu vartojamų OAT3 substratų farmakokinetikai, nes specialaus sąveikos tyrimo neatlikta. Todėl reikia būti atsargiems kartu skiriant OAT3 substratų, kurių terapinis indeksas siauras (pvz., metotreksato).

Hormoniniai kontraceptikai

Atliekant klinikinį tyrimą su sveikais tiriamaisiais, vartojant JERAYGO 25 mg vieną kartą per parą kartu su viena doze geriamojo kontraceptiko (kurio sudėtyje yra 20 µg etinilestradiolio ir 100 µg levonorgestrelio), etinilestradiolio $C_{\max}$ padidėjo vidutiniškai 21 %, o levonorgestrelio $C_{\max}$ ir AUC – atitinkamai vidutiniškai 38 ir 26 %.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vartojimas vaisingoms moterims / moterų kontracepcija

JERAYGO draudžiama vartoti vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Vaisingoms moterims būtina patarti vartoti patikimus kontracepcijos metodus gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo, nes per tą laiką moterys turi saugotis pastoti.

Vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą prieš pradedant gydymą, kas mėnesį gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo, kad būtų galima anksti nustatyti nėštumą. Nustačius nėštumą, JERAYGO vartojimą būtina nutraukti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pakuotėje yra pacientams skirta kortelė. Joje pateikta informacija apie žalos vaisiui riziką, apie būtinybę naudoti kontracepcijos priemones ir rekomendacija tirtis dėl nėštumo.

Nėštumas

Duomenų apie aprocitentano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Kadangi su gyvūnais atlikti tyrimai parodė kitų ERA toksinį poveikį reprodukcijai, JERAYGO draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar aprocitentano ir jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Aprocitentanas laktacijos metu išsiskyrė į žiurkių pieną.

Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. JERAYGO draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Skiriant aprocitentaną, kaip ir kitų ERA, žiurkių patinams padidėjo sėklidžių kanalėlių išsiplėtimo ir, kaip ilgalaikė pasekmė, kanalėlių degeneracijos ir (ar) atrofijos dažnis. Tačiau toks poveikis pasireiškė tik vartojant aprocitentano dozes, kurios buvo daug didesnės už didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms, ir jokio poveikio vaisingumui nepasireiškė (žr. 5.3 skyrių).

Pacientams, vartojantiems kitų ERA, stebėtas sumažėjęs spermatozoidų skaičius. Nežinoma, ar aprocitentanas gali neigiamai paveikti vyrų spermatogenezę.

Žiurkių patelėms aprocitentanas šiek tiek padidino ikiimplantacinio išsimetimo dažnį (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Aprocitentanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tačiau kartais gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (pvz., galvos skausmas ar hipotenzija), kurios gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant aprocitentaną pranešta dažniausiai, buvo edema / skysčių susilaikymas (9,1 % [12,5 mg] ir 18,4 % [25 mg]) ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (3,7 % [12,5 mg] ir 1,2 % [25 mg]) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Aprocitentano saugumas buvo įvertintas viename placebo kontroliuojamame 3 fazės klinikiniame tyrime (žr. 5.1 skyrių). Šiame tyrime aprocitentaną vartojo 724 pacientai, 633 pacientai buvo gydomi mažiausiai 26 savaites, 192 pacientai – mažiausiai 47 savaites ir 99 pacientai – mažiausiai 48 savaites.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ^b	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^c	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija	Nedažnas
	Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą	Nedažnas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys ^d	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Transaminazių aktyvumo padidėjimas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema / skysčių susilaikymas ^e	Labai dažnas
Tyrimai	Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas pradinio gydymo metu	Nedažnas
	Svorio padidėjimas pradinio gydymo metu	Nedažnas

^a Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima faringitą, nazofaringitą.

^b Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas apima anemiją.

^c Padidėjęs jautrumas apima išbėrimą, raudonę (eritemą), alerginę edemą, alerginį dermatitą.

^d Dusulys apima dusulį fizinio krūvio metu.

^e Edema / skysčių susilaikymas daugiausia apima periferinę edemą, skysčių susilaikymą, veido edemą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Edema / skysčių susilaikymas

Edemos / skysčių susilaikymo reiškiniai, remiantis stebėjimais, priklauso nuo dozės (9,1 % [12,5 mg] ir 18,4 % [25 mg] per 4 savaites dvigubai koduoto [DK] gydymo laikotarpį).

Per visą tyrimą 0,8 % pacientų nutraukė gydymą 25 mg aprocitentano doze dėl edemos / skysčių susilaikymo.

Veiksmai, kurių reikia imtis atsiradus edemai / skysčių susilaikymui, aprašyti 4.4 skyriuje.

Per 4 savaites DK gydymo (1 dalies) pacientams, vartojusiems atitinkamai 12,5 mg ir 25 mg aprocitentano, kūno svoris padidėjo vidutiniškai +0,4 kg ir +0,6 kg, palyginti su -0,2 kg pacientams, vartojusiems placebo. Šis padidėjimas išnyko 32 savaites viengubai koduoto (VK) gydymo (2 dalies) metu.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Pradinio 4 savaites DK gydymo (1 dalies) metu alanino ir aspartato aminotransferazės (ALT/AST) aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$ pasireiškė atitinkamai 0 % ir 0,4 % 12,5 mg ir 25 mg JERAYGO vartojusių pacientų, palyginti su 0,9 % placebo vartojusių pacientų. Šie reiškiniai pasireiškė 1,5 % pacientų 32 savaites VK gydymo (2 dalies) metu, kai visi tiriamieji vartojo 25 mg. Šie reiškiniai pasireiškė 1,3 % pacientų 12 savaites dvigubai koduoto nutraukimo (DK-N) gydymo (3 dalies) metu, vartojant 25 mg, palyginti su 1,0 % vartojusiems placebo. Tyrime nenustatyta pacientų, kuriems ALT ir (arba) AST būtų buvę $> 3 \times \text{VNR}$ ir bendrasis bilirubinas $> 2 \times \text{VNR}$.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcijų (t. y. išbėrimo, eritemos, alerginės edemos, alerginio dermatito) atvejų pasitaikė per pirmąsias 2 gydymo savaites ir jie buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. 2 pacientams gydymą teko nutraukti, 1 iš jų buvo hospitalizuotas.

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas

Pradinės hemoglobino koncentracijos vidurkis buvo 13,9, 13,9 ir 14,1 g/dl atitinkamai 12,5 mg, 25 mg aprocitentano ir placebo grupėse. 4 savaites DK gydymo (1 dalies) metu pacientams, vartojusiems atitinkamai 12,5 ir 25 mg aprocitentano, hemoglobino koncentracija sumažėjo vidutiniškai 0,80 ir 0,85 g/dl, o placebo vartojusiems pacientams ji sumažėjo 0,4 g/dl. Pasibaigus 32 savaites VK (2 dalies) gydymui, kurio metu visi pacientai vartojo 25 mg aprocitentano, vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas išliko nepakitęs ir siekė 0,87 g/dl, palyginti su pradiniu lygiu. Šio poveikio išnykimas buvo nustatytas per 4 savaites po nutraukimo.

Per 48 savaitių aprocitentano 25 mg vartojimą hemoglobino koncentracija nuo pradinio lygio iki mažiau nei 10 g/dl sumažėjo 6,4 % pacientų. Šių pacientų hemoglobino koncentracija tyrimo pradžioje buvo nuo 10,3 iki 15,4 g/dl.

Veiksmai, kurių reikia imtis sumažėjus hemoglobino koncentracijai, aprašyti 4.4 skyriuje.

Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas

Pradinio aGFG vidurkis buvo 76,2, 76,7 ir 76,2 ml/min/1,73 m² atitinkamai 12,5 mg, 25 mg aprocitentano ir placebo grupėse. 4 savaitių DK gydymo (1 dalies) metu pacientams, vartojusiems atitinkamai 12,5 ir 25 mg aprocitentano, aGFG sumažėjo vidutiniškai 1,2 ir 2,4 ml/min/1,73 m², o placebo vartojusiems pacientams jis sumažėjo 0,6 ml/min/1,73 m². 32 savaitių VK gydymo (2 dalies) pabaigoje vidutinis aGFG sumažėjimas buvo 2,3 ml/min/1,73 m²; jis išliko stabilus iki tyrimo pabaigos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems tiriamiesiems buvo skiriama vienkartinė iki 600 mg aprocitentano dozė ir daugkartinės iki 100 mg per parą dozės (atitinkamai 24 ir 4 kartus didesnės už didžiausią patvirtintą dozę).

Stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, nosies užgulimas, pykinimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Perdozavimo atveju reikia imtis standartinių palaikomųjų priemonių, kaip diktuoja aplinkybės. Dėl galimo QT intervalo pailgėjimo esant labai didelei koncentracijai (t. y. suvartojus daugiau kaip 22 aprocitentano tabletes po 12,5 mg) reikia apsvarstyti galimybę stebėti EKG. Tikėtina, kad dializė nebus veiksminga, nes aprocitentanas smarkiai jungiasi su baltymais (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – C02KN01

Veikimo mechanizmas

Endotelinas (ET)-1 per savo receptorių (ET_A ir ET_B) tarpininkauja vykstant įvairiems procesams, tokiems kaip vazokonstrikcija, fibrozė, ląstelių proliferacija bei uždegimas, ir toks poveikis didėja esant hipertenzijai. Aprocitentanas yra dvigubas ERA, kuris slopina ET-1 jungimąsi prie ET_A bei ET_B receptorių ir taip slopina šių receptorių dirginimo sukeltą poveikį.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Atliekant išsamų QT tyrimą su sveikais tiriamaisiais, kai buvo vieną kartą per parą vartojama 25 mg (didžiausia gydomoji dozė) aprocitentano susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, QTc intervalas nepailgėjo, nes viršutinė 90 % pasikliautinojo intervalo riba, rodanti vidutinį placebo koreguoto QTc pokytį nuo pradinio lygio, buvo mažesnė nei 10 ms.

Vartojant keturis kartus didesnę už didžiausią gydymą dozę (100 mg), vidutinio placebo koreguoto QTc pokyčio viršutinė 90 % pasikliautinojo intervalo riba buvo 10,4 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Aprocitentano veiksmingumas buvo įvertintas vienu atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu 3 fazės daugiacentriu tyrimu.

Pacientai, kurių kraujospūdis (KS) nesureguliuotas (sistolinis kraujospūdis [SKS] ≥ 140 mmHg), nepaisant to, kad vartojami bent trys antihipertenziniai vaistiniai preparatai, ir atmetus pseudoatsparios hipertenzijos atvejus (pvz., balto chalato poveikį, netinkamą KS matavimą, antrinės hipertenzijos priežastis), buvo laikomi sergančiais atsparia hipertenzija.

Viso tyrimo metu pacientams buvo taikomas standartizuotas foninis antihipertenzinis gydymas, kurį sudarė angiotenzino receptorių blokatoriai (valsartanas 160 mg), kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas 5 arba 10 mg) ir diuretikas (hidrochlorotiazidas 25 mg). Pacientai, kurie kartu vartojo beta adrenoblokatorių, tęsė šį gydymą viso tyrimo metu greta standartizuoto foninio antihipertenzinio gydymo ir tiriamojo gydymo.

Iš viso 730 pacientų pradinio 4 savaitių DK gydymo (1 dalies) metu vieną kartą per parą vartojo 12,5 mg aprocitentano, 25 mg aprocitentano arba placebo. Paskui 32 savaitių VK gydymo (2 dalies) metu pacientai vartojo 25 mg aprocitentano vieną kartą per parą. 32 savaitių pabaigoje pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu iš naujo suskirstyti vartoti 25 mg aprocitentano arba placebo vieną kartą per parą per 12 savaitių DK-N gydymo (3 dalies) etapą (2 lentelė).

2 lentelė. 3 fazės tyrimo struktūra

	Gydymas	1 dalis (4 savaitės)	2 dalis (32 savaitės)	3 dalis (12 savaitių)
Struktūra		DK, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių (1:1:1)	VK	DK-N, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių (1:1)
Trukmė		0 savaitė – 4 savaitė	4 savaitė – 36 savaitė	36 savaitė – 48 savaitė
Foninę terapiją papildantis gydymas*	25 mg aprocitentano 12,5 mg aprocitentano Placebas	N = 243 N = 243 N = 244	N = 704	N = 307 N = 307

* ARB, KKB ir diuretikas.

ARB = angiotenzino receptorių blokatoriai; KKB = kalcio kanalų blokatoriai; DK = dvigubai koduotas; DK-N = dvigubai koduotas nutraukimo; N = pacientų skaičius; VK = viengubai koduotas.

Pagrindinė pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sėdimoje padėtyje išmatuoto SKS (SėSKS) pokytis nuo pradinio lygio iki 4 savaitės DK gydymo (1 dalies) metu, matuojant kraujospūdį žemiausiame taške automatizuotu būdu be mediko dalyvavimo (angl. *unattended automated office blood pressure*, uAOBP).

Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo SėSKS pokytis, matuojant žemiausiame taške uAOBP metodu nuo DK-N pradžios (36 savaitė) iki 40 savaitės (3 dalis).

Vidutinis pacientų amžius buvo 61,7 metų (diapazonas nuo 24 iki 84 metų; 34,1 % buvo ≥ 65 ir < 75 metų; 9,9 % buvo ≥ 75 metų) ir 59,5 % buvo vyrai. Pacientai buvo baltaodžiai (82,9 %), afroamerikiečiai (11,2 %) arba azijiečiai (5,2 %). Vidutinis kūno svoris buvo 97,6 kg (diapazonas nuo 46 iki 196 kg), o vidutinis KMI buvo 33,7 kg/m² (diapazonas nuo 18 iki 64 kg/m²).

Pacientai sirgo 2 tipo cukriniu diabetu (54,1 %), išemine širdies liga (30,8 %), centrinės nervų sistemos kraujagyslių sutrikimais (23,0 %), 3 ir 4 stadijos lėtine inkstų liga (22,2 %; 19,3 % pacientų

aGFG buvo 30–59 ml/min/1,73 m², o 2,9 % aGFG buvo 15–29 ml/min/1,73 m²), staziniu širdies nepakankamumu (19,6 %) ir miego apnėjos sindromu (14,1 %). 63,0 % pacientų vartojo keturis ar daugiau antihipertenzinių vaistinių preparatų.

Populiacijos, kurios nebuvo tirtos atliekant 3 fazės tyrimą, aprašytos 4.2, 4.3 ir 4.4 skyriuose.

Aprocitentano 12,5 ir 25 mg dozės, palyginti su placebo, statistiškai reikšmingai sumažino SėSKS 4 savaitę. Gydomo poveikis pasireiškė ir sėdint išmatuotam diastoliniam KS (SėDKS) (3 lentelė).

3 lentelė. Žemiausio KS sėdimoje padėtyje (mmHg) sumažėjimas, kai matuojama buvo uAOBP metodu DK gydymo 4 savaitę

Gydymo grupė	N	Pradinis # Vidurkis	MK vidurkis	Skirtumas lyginant su placebo	
				MK vidurkis	p vertė
SėSKS (pagrindinė pirminė vertinamoji baigtis)			MK vidurkis (97,5 % PR)	MK vidurkis (97,5 % PR)	
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*
Placebas	244	153,3	-11,5 (-13,6, -9,4)	-	-
SėDKS			MK vidurkis (95 % PR)	MK vidurkis (95 % PR)	
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
Placebas	244	87,1	-6,5 (-7,6, -5,3)	-	-

Stebėta pradinė vertė.

* Statistiškai reikšminga 2,5 % lygyje, kaip nurodyta testavimo strategijoje.

KS = kraujospūdis; PR = pasikliautinumo riba; DK = dvigubai koduotas; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; SėDKS = sėdint išmatuotas diastolinis kraujospūdis; SėSKS = sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis; uAOBP = pacientui esant vienam kabinete automatiškai išmatuotas kraujospūdis (angl. *unattended automated blood pressure*).

KS mažinančio aprocitentano poveikio išliekamumas buvo pademonstruotas DK-N gydymo (3 dalies) metu. Pacientams, kurie buvo pakartotinai randomizuoti vartoti placebo, vidutinis SėSKS padidėjo, o pacientams, kurie buvo pakartotinai randomizuoti vartoti 25 mg aprocitentano, vidutinis poveikis SėSKS nepakito, taigi skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Gydomo poveikis pasireiškė ir SėDKS (4 lentelė).

4 lentelė. Išliekantis žemiausio KS sėdimoje padėtyje (mmHg) sumažėjimas, kai matuojama buvo uAOBP metodu DK-N gydymo 40 savaitę

Gydymo grupė	N	DK-N pradinis# Vidurkis	MK vidurkis (95 % PR)	Skirtumas lyginant su placebo	
				MK vidurkis (95 % PR)	p vertė
SėSKS (pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis)					
25 mg	307	135,3	−1,5 (−3,0, 0,0)	−5,8 (−7,9, −3,7)	<0,0001*
Placebas	307	136,4	4,4 (2,9, 5,8)	-	-
SėDKS					
25 mg	307	76,1	−0,5 (−1,5, 0,5)	−5,2 (−6,6, −3,8)	<0,0001
Placebas	307	76,3	4,7 (3,7, 5,7)	-	-

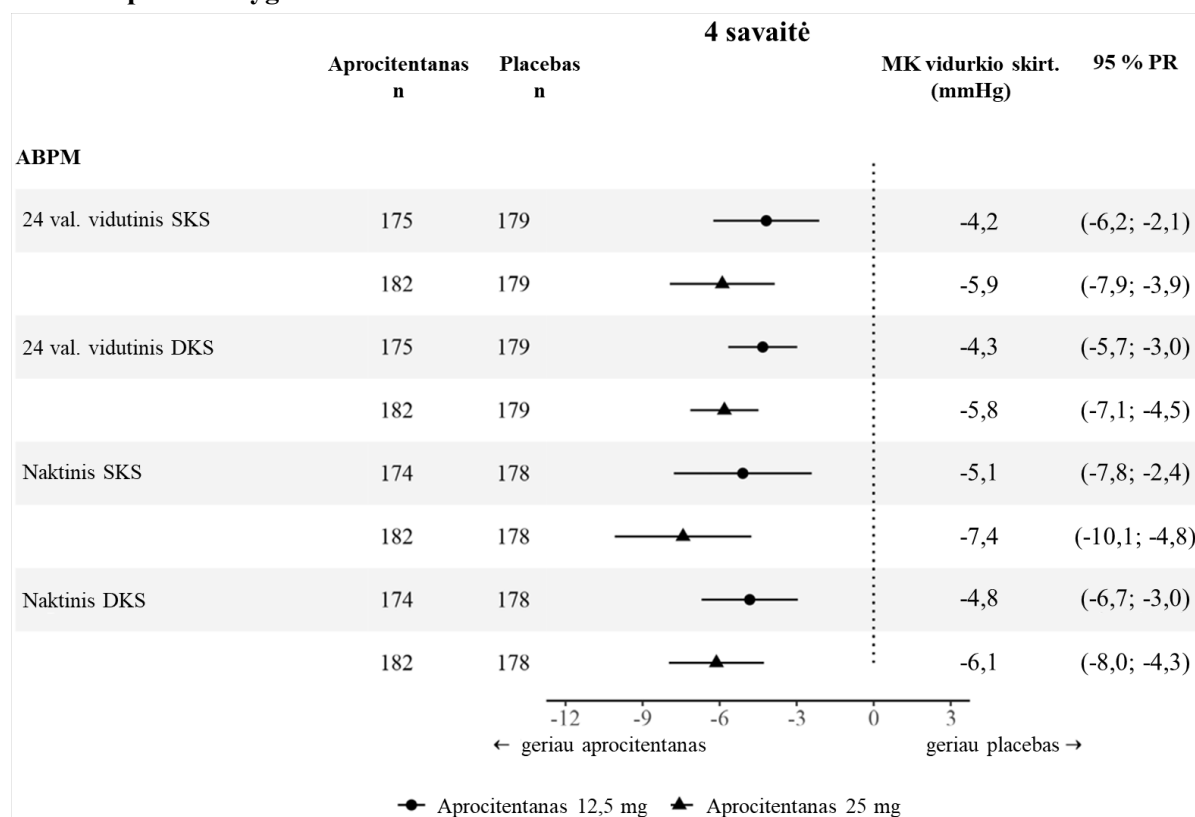
Stebėta pradinė vertė. DK-N pradinis: 36 savaitė.

* Statistiškai reikšminga 5 % lygyje, kaip nurodyta testavimo strategijoje.

KS = kraujospūdis; PR = pasikliautinumo riba; DK-N = dvigubai koduotas nutraukimo; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; SėDKS = sėdint išmatuotas diastolinis kraujospūdis; SėSKS = sėdint išmatuotas sistolinis kraujospūdis; uAOBP = pacientui esant vienam kabinete automatiškai išmatuotas kraujospūdis (angl. *unattended automated blood pressure*).

Poveikis SKS ir DKS taip pat fiksuotas ir matuojant ambulatorinio KS stebėjimo (angl. *ambulatory BP monitoring, ABPM*) būdu, kai buvo vertinami dienos, nakties ir 24 val. laikotarpiai 4 savaitę (1 pav.) ir 40 savaitę.

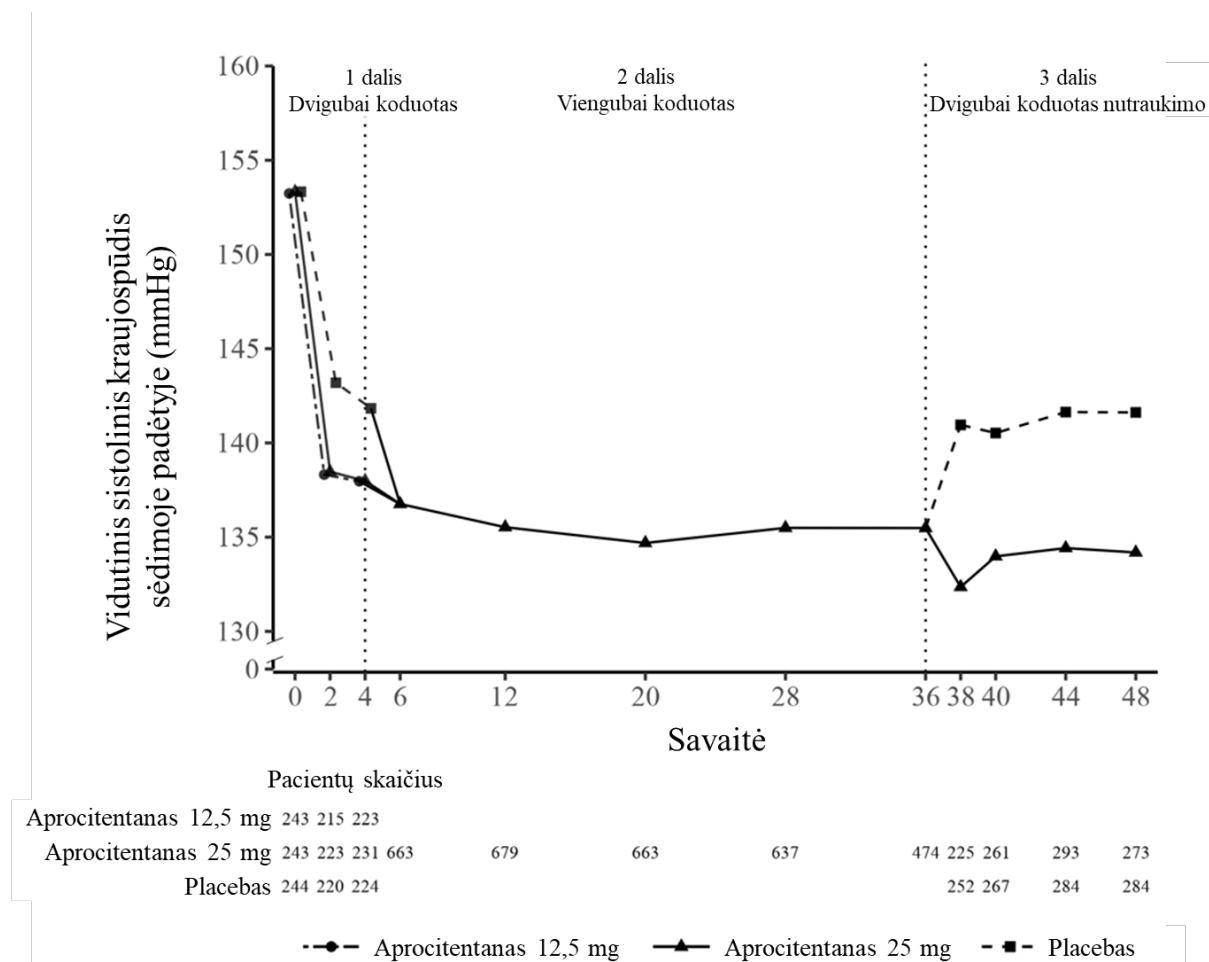
1 pav. Placebu koreguoti sistolinio ir diastolinio KS, išmatuoto ABPM būdu, pokyčiai nuo pradinio lygio iki 4 savaitės



ABPM = ambulatorinis kraujospūdžio stebėjimas; KS = kraujospūdis; PR = pasikliautinumo ribos; DKS = diastolinis kraujospūdis; MK vidurkio skirt. = mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas, palyginti su placebo; SKS = sistolinis kraujospūdis.

Didelė dalis (t. y. mažiausiai 90 %) KS mažinančio poveikio pasireiškė per pirmąsias dvi gydymo aprocitentanu savaites.

2 pav. Vidutinis sistolinis KS sėdimoje padėtyje, matuotas uAOBP metodu 48 savaites



Aprocitentano poveikis buvo vienodas pogrupiuose pagal amžių (įskaitant ≥ 75 metų pacientus), lytį, rasę (įskaitant juodaodžius arba afroamerikiečių kilmės pacientus), KMI, pradinį albumino ir kreatinino santykį šlapime (AKSŠ), pradinį aGFG bei diabeto anamnezę ir atitiko poveikį visoje populiacijoje.

Poveikis AKSŠ / aGFG

Po 4 savaičių AKSŠ sumažėjo 30 % (95 % pasikliautinumo ribos 20–39 %) ir 34 % (95 % pasikliautinumo ribos 25–42 %), atitinkamai vartojant 12,5 ir 25 mg aprocitentano, palyginti su tiriamaisiais, kurie buvo randomizuoti vartoti placebą. Nutraukus gydymą, šis poveikis išnyko. Vertinant aGFG, nustatytas vidutinis $-1,2 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ sumažėjimas vartojant 12,5 mg aprocitentano ir vidutinis $-2,4 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ sumažėjimas vartojant 25 mg aprocitentano per pirmąsias 4 gydymo savaites (plg. su $-0,6 \text{ ml/min / } 1,73 \text{ m}^2$ sumažėjimu vartojant placebą), o paskui aGFG stabilizavosi iki pat tyrimo pabaigos, įskaitant pacientus, kurių pradinė vertė buvo maža ($< 60 \text{ ml/min}$). Aprocitentano poveikis organų-taikinių apsaugai netirtas.

Poveikis mirtingumui ir sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis

Aprocitentano poveikis mirtingumui ir sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis netirtas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti aprocitentano tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipertenzijos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Maksimali aprocitentano koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) buvo pasiekta praėjus 4–5 val. po 25 mg pavartojimo. Vartojant 5 mg, 25 mg ir 100 mg vieną kartą per parą, koncentracija plazmoje didėjo proporcingai dozei. Absoliutus biologinis prieinamumas po vartojimo per burną nėra žinomas.

Vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija susidarė 8 dieną, o akumuliacija, palyginti su 1-ąja diena, buvo maždaug 3 kartus didesnė.

Maisto poveikis

Kai sveiki tiriamieji vartojo kapsulių farmacinės formos preparatą (naudotą ankstyvuosiuose klinikiniuose tyrimuose) valgydami daug riebalų ir kalorijų turintį maistą, aprocitentano laiko iki $C_{\max}$ mediana ($t_{\max}$) buvo pasiekta maždaug viena valanda anksčiau, ir $C_{\max}$ buvo maždaug 1,7 karto didesnė nei nevalgius. Bendra ekspozicija, išreikšta kaip $AUC_{0-\infty}$, buvo maždaug 1,2 karto didesnė nei nevalgius. Maisto poveikis plėvele dengtai tabletei atskirai netirtas. Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu plėvele dengtos aprocitentano tabletės buvo vartojamos nepriklausomai nuo to, ar tiriamasis buvo pavalgęs, ar ne. Valgio įtakos aprocitentano absorbcijai nesitikima.

Pasiskirstymas

Aprocitentano tariamasis pasiskirstymo tūris buvo maždaug 20 l, didžioji jo dalis jungėsi prie plazmos baltymų (> 99 %). Kraujo ir plazmos santykis buvo 0,63.

Biotransformacija

Beveik visas aprocitentanas plazmoje buvo aptinkamas nepakitęs.

Pagrindiniai aprocitentano metabolizmo būdai buvo sulfamido dalies N-gliukozidacija, kuri katalizuoja gliukuroniltransferazės UGT1A1 ir UGT2B7, ir sulfamido dalies hidrolizė iki atitinkamo aminopirimidino. Hidrolizė buvo daugiausiai nefermentinė.

Eliminacija

Suvartojus radioaktyviai žymėtą aprocitentano dozę, maždaug 52 % su vaistu susijusios radioaktyviosios medžiagos pasišalino su šlapimu, o 25 % pasišalino su išmatomis. Iš viso 0,2 % ir 6,8 % suvartotos dozės buvo rasta atitinkamai šlapime ir išmatose kaip nepakitęs aprocitentanas.

Tariamasis organizmo klirensas pavartojus per burną yra 0,30 l/val. Aprocitentano galutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 46 val.

Farmakokinetika atskirose populiacijose

Amžius (18–84 metai), lytis, kūno svoris ar rasė kliniškai reikšmingos įtakos aprocitentano farmakokinetikai neturėjo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Bendra aprocitentano ekspozicija (AUC) pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 15–29 ml/min), palyginti su sveikais tiriamaisiais, padidėjo vidutiniškai 40 %. Šis padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu (žr. 4.2 skyrių). Inkstų funkcija neturėjo įtakos aprocitentano jungimuisi prie plazmos baltymų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Bendra aprocitentano ekspozicija (AUC) pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasės), palyginti su sveikais tiriamaisiais, padidėjo vidutiniškai

23 %. Šis padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu (žr. 4.2 skyrių). Kepenų funkcija neturėjo įtakos apocitentanų jungimuisi prie plazmos baltymų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir fototoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, histologiniai radiniai (degeneraciniai kepenų pokyčiai, radiniai nosies ertmėje ir sėklidžių pakitimai) buvo pastebėti tik tada, kai ekspozicija pakankamai viršijo didžiausią leistiną ekspoziciją žmogui, todėl jų klinikinė reikšmė yra maža.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Po kartotinių dozių pavartojimo žiurkėms ir šunims buvo stebėta sėklidžių kanalėlių degeneracija, kai saugos ribos buvo atitinkamai 8 (20,6) ir 4,9 (16,6) karto didesnės už bendrą (laisvą) ekspoziciją, kuri būna vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui. Tačiau poveikio žiurkių patinų vaisingumui ar spermatogenezei nepastebėta.

Žiurkių patelėms minimaliai padaugėjo ikiimplantacinių išsimetimų (sumažėjo *corpora lutea*, implantacijos vietų ir gyvų embrionų skaičius), esant 11 (29) kartų didesnei bendrai (laisvai) ekspozicijai už tą, kuri būna vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui. Poveikio poravimosi elgsenai ir reprodukcinėms charakteristikoms nepastebėta.

Tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ir triušėmis metu apocitentanų nesukėlė teratogeninio poveikio, kai saugumo ribos buvo atitinkamai 2 (6) ir 14 (3) kartų didesnės už bendrą (laisvą) ekspoziciją, kuri būna vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui. Tačiau nustatyta, kad ERA kaip klasė yra teratogeniški žiurkėms ir triušiams, o pastebėtos įgimtos formavimosi ydos rodo rimtą poveikį vystymosi procesams ankstyvuoju vaikingumo laikotarpiu (nervų keteros ląstelių migracijai). Kadangi apocitentanų teratogeninis potencialas buvo tiriamas tik su ekspozicijomis, kurios buvo šiek tiek didesnės už ekspoziciją, kuri būna vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, nežinoma, kokia ekspozicija gali sukelti neigiamą poveikį žmogaus embriono ir vaisiaus vystymuisi.

Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimus, nuo vėlyvojo vaikingumo iki laktacijos gydomų žiurkių patelių jauniklių išgyvenamumas buvo mažesnis, ir tų palikuonių reprodukcinės savybės pablogėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Hidroksipropilceliuliozė
Trietilo citratas
Talkas
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje (DTPE buteliuke arba lizdinėse plokštelėse), kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės (šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama).

DTPE buteliukus laikyti sandarius, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Baltas, nepermatomas DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir indukcinio sandarinimo įdėklų, kuriame yra silikagelio sausiklis ir 30 plėvele dengtų tablečių.

Perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, sudarytos iš šalto formavimo aliuminio plokštelės su sausikliu ir dengiamąja išstumiamąja aliuminio folija, kuriose yra 10 × 1 plėvele dengtų tablečių.

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

Baltas, nepermatomas DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir indukcinio sandarinimo įdėklų, kuriame yra silikagelio sausiklis ir 30 plėvele dengtų tablečių.

Perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, sudarytos iš šalto formavimo aliuminio plokštelės su sausikliu ir dengiamąja išstumiamąja aliuminio folija, kuriose yra 10 × 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/001
EU/1/24/1818/002

EU/1/24/1818/003
EU/1/24/1818/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2024 m. birželio 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama JERAYGO, visi pacientai, kurie gali vartoti JERAYGO, galėtų susipažinti / gautų toliau nurodytą mokomąją medžiagą.

- Paciento kortelė

Paciento kortelėje, skirtoje pacientams, kuriems išrašytas JERAYGO, turi būti šie pagrindiniai elementai / instrukcijos:

Teratogeniškumas:

- JERAYGO gali pakenkti negimusio kūdikio vystymuisi.
- Nėščiosioms draudžiama vartoti JERAYGO.
- Vaisingos moterys turi naudoti patikimą apsaugojimo nuo nėštumo priemonę (kontracepciją).

- Rekomenduojama atlikti nėštumo testą prieš pradedant vartoti JERAYGO, kas mėnesį gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo.
- Apie nustatytą nėštumą būtina nedelsiant pranešti gydančiam gydytojui.

Kepenų pažeidimas:

- Rekomenduojama reguliariai stebėti kepenų funkciją, nes JERAYGO, kaip ir kiti tos pačios klasės vaistai, gali sukelti kepenų pažeidimą.
 - Požymių, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus, aprašymas.
 - Apie požymius, kurie gali reikšti kepenų sutrikimus, būtina pranešti gydančiam gydytojui.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Intervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant išsamiau apibūdinti aprocitentano ilgalaikį saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai sergant atsparia hipertenzija, registruotojas turi atlikti atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamą tyrimą su suaugusiais pacientais, sergančiais atsparia hipertenzija, ir pateikti jo rezultatus pagal sutartą protokolą.	Galutinė ataskaita: 2031 m. gegužės 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BUTELIUKAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

aprocitentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg aprocitentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

JERAYGO 12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

aprocitentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg aprocitentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BUTELIUKAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

aprocitentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg aprocitentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

JERAYGO 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

aprocitentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg aprocitentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖ PLOKŠTELĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

aprocitentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg aprocitentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

10 × 1 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

JERAYGO 12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 12,5 mg tabletės

aprocitentanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Idorsia

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (LIZDINĖ PLOKŠTELĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

aprocitentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg aprocitentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

10 × 1 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1818/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

JERAYGO 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

JERAYGO 25 mg tabletės

aprocitentanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Idorsia

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Paciento kortelė

PACIENTO KORTELĖ JERAYGO (aproцитentanas)

Atsparaus padidėjusio kraujospūdžio (hipertenzijos) gydymui

Šioje kortelėje pateikiama svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti vartodami JERAYGO.

Parodykite šią kortelę visiems Jus gydantiems gydytojams.

LT

Svarbu, kad gydymo JERAYGO metu pastebėję kepenų sutrikimų požymių arba pastoję nedelsdami praneštumėte apie tai JERAYGO išrašiusiam gydytojui.

Išrašiusiojo gydytojo vardas ir pavardė:

Išrašiusiojo gydytojo telefono numeris:

Nėštumas

JERAYGO gali pakenkti negimusio kūdikio vystymuisi. Todėl JERAYGO draudžiama vartoti, jei esate nėščia, taip pat draudžiama pastoti vartojant JERAYGO.

Jums rekomenduojama atlikti nėštumo testą prieš pradedant gydymą JERAYGO, kartą per mėnesį gydymo metu ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo, net jei manote, kad nesate nėščia.

Kontracepcija

Kol vartojate JERAYGO ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo turite naudoti patikimą apsisaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) priemonę.

Kontracepcijos metodą ir visus Jums kilusius klausimus būtinai aptarkite su gydytoju.

Kepenų sutrikimai

JERAYGO gali sukelti kepenų sutrikimų. Prieš Jums pradedant vartoti JERAYGO ir gydymo metu gydytojas Jums darys kraujo tyrimus kepenims patikrinti. Požymiai, rodantys, kad Jūsų kepenys veikia netinkamai, gali būti šie:

- pykinimas (šleikštulys) arba vėmimas
- karščiavimas
- skausmas viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje

- odos ir akių baltymų pageltimas (gelta)
- tamsios spalvos šlapimas
- odos niežėjimas
- neįprastas nuovargis arba išsekimas (letargija arba nuovargis)
- apetito praradimas

Jei pastebėtumėte bet kuriuos iš šių požymių, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės aprocitentanai

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Kartu su šiuo lapeliu vaisto dėžutėje taip pat yra paciento kortelė. Šioje kortelėje pateikta svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydytis šiuo vaistu, gydymo metu ir po gydymo nutraukimo.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra JERAYGO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant JERAYGO
3. Kaip vartoti JERAYGO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti JERAYGO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra JERAYGO ir kam jis vartojamas

JERAYGO sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos aprocitentanu, kuri priklauso vaistų, vadinamų „endotelino receptorių antagonistais“, grupei.

Šis vaistas vartojamas hipertenzijai (aukštam kraujospūdžiui) gydyti suaugusiems, kurių kraujospūdis nepavyksta tinkamai sureguliuoti mažiausiai trimis kitais vaistais (ši būklė vadinama atsparia hipertenzija).

Šis vaistas veikia neleisdamas kraujagyslėms susitraukti, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

2. Kas žinotina prieš vartojant JERAYGO

JERAYGO vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija aprocitentanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei esate nėščia, planuojate pastoti arba galite pastoti, nes nenaudojate patikimų apsisaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) priemonių. Žr. 2 skyrių, „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“;
- jei žindote. Žr. 2 skyrių, „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“;
- jei sergate sunkia kepenų liga. Žr. 2 skyrių, „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jei Jums yra bet kuri iš toliau išvardytų būklių prieš pradedant gydymą arba jei vartojant šį vaistą Jums pasireiškia kurie nors iš toliau išvardytų požymių.

Kepenų sutrikimai

JERAYGO, kaip ir kiti tos pačios klasės vaistai, gali sukelti kepenų pažeidimą. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų kepenys veikia tinkamai, taip pat gali jas tikrinti gydymo metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireikštų kepenų sutrikimų simptomai, kurie gali būti:

- pykinimas (šleikštulys) arba vėmimas;
- karščiavimas;
- skausmas viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje;
- gelta (odos ir akių baltymų pageltimas);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežėjimas;
- neįprastas nuovargis arba išsekimas;
- apetito praradimas.

Edema (tinimas / skysčių susilaikymas)

Jei vartojant šį vaistą Jums atsiranda edemos požymių, pavyzdžiui, neįprastas svorio padidėjimas arba kulkšnių, pėdų ar kojų patinimas, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jis padės Jums suvaldyti šį šalutinį poveikį.

Širdies liga

JERAYGO nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems nestabilia ar sunkia širdies liga. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kurie iš išvardytų simptomų:

- dusulys;
- prabudimas naktį kamuojant dusuliui;
- greitai pavargstate po lengvos fizinės veiklos, pavyzdžiui, ėjimo;
- greitas svorio didėjimas;
- kulkšnių ar pėdų tinimas;
- krūtinės skausmas ir diskomfortas.

Anemija (mažakraujystė - mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius)

Vartojant šį vaistą ir kitų endotelino receptorių antagonistų, sumažėjo hemoglobino (raudonosios kraujo ląstelės esančio baltymo, kuris perneša deguonį organizme) kiekis ir hematokrito (kraujo, sudaryto iš raudonųjų kraujo ląstelių, kiekio) rodiklis, todėl gali pasireikšti anemija. Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu Jums pasireikštų anemijos simptomų:

- galvos svaigimas;
- nuovargis / negalavimas / silpnumas;
- greitas širdies plakimas, stiprus juntamas širdies plakimas;
- blyškumas.

Inkstų sutrikimai

Pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai nusilpusi, gydymo metu gali padidėti edemos ir anemijos atsiradimo rizika. Pacientų, kurių inkstų funkcija nusilpusi smarkiai, gydyti JERAYGO nerekomenduojama.

75 metų ir vyresni pacientai

Jei Jums yra 75 metai ar daugiau, gydymo metu gali būti didesnė edemos, anemijos ir širdies bei kraujagyslių ligų atsiradimo rizika. Todėl gydytojas turėtų stebėti Jūsų hemoglobino kiekį ir bet kokius edemos ar širdies ligos simptomus.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes JERAYGO šioje amžiaus grupėje netirtas.

Kiti vaistai ir JERAYGO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei taip pat vartojate metotreksato (vaisto, vartojamo vėžiui, reumatoidiniam artritui ar psoriazei gydyti) arba tizanidino (vaisto, vartojamo raumenų spazmams gydyti). JERAYGO gali trikdyti šių vaistų poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai nevartokite šio vaisto.

Būsimi kūdikiai, gimdoje paveikti JERAYGO, gali patirti žalą.

- **Nevartokite** šio vaisto, jei esate nėščia arba planuojate pastoti.
- Jei pastojote arba manote, kad galėjote pastoti, kol vartojote šį vaistą arba netrukus po jo vartojimo nutraukimo (iki vieno mėnesio), **nedelsdama kreipkitės į gydytoją**.
- Jei esate galinti pastoti moteris, kol vartojate šį vaistą ir vieną mėnesį po gydymo nutraukimo naudokite patikimą apsisaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) priemonę. Aptarkite tai su gydytoju.
- Jei esate galinti pastoti moteris, gydytojas rekomenduos atlikti nėštumo testą prieš pradėdant vartoti šį vaistą, kiekvieną mėnesį, kol vartojate šį vaistą, ir vieną kartą tą mėnesį, kuris bus po vaisto vartojimo pabaigos.

Ši informacija apibendrinta paciento kortelėje, kuri yra įdėta į šio vaisto pakuotę.

Jei pastojote, nebevartokite šio vaisto (žr. 2 skyrių, „JERAYGO vartoti draudžiama“).

Nežinoma, ar JERAYGO išsiskiria į motinos pieną. Kol vartojate šį vaistą, nežindykite (žr. 2 skyrių, „JERAYGO vartoti draudžiama“). Aptarkite tai su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

JERAYGO gali sukelti tokius šalutinio poveikio reiškinius kaip galvos skausmas ar žemas kraujospūdis (hipotenzija) (išvardyti 4 skyriuje), kurie gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

JERAYGO sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra angliavandenių, vadinamo laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti JERAYGO

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

JERAYGO dozę, kurią turite vartoti, nustatys gydytojas. Rekomenduojama dozė yra viena 12,5 mg tabletė vieną kartą per parą. Vėliau dozę galima padidinti iki vienos 25 mg tabletės vieną kartą per parą, jei Jums nepasireiškia atitinkamas šalutinis poveikis ir jei gydytojas nusprendžia, kad kraujospūdį Jums reikia toliau mažinti.

Tabletė skirta praryti visa. Šį vaistą galite vartoti valgio metu arba ne valgio metu.

Ką daryti pavartojus per didelę JERAYGO dozę?

Jei pavartojote per didelę šio vaisto dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti JERAYGO

Jei pamiršote pavartoti šio vaisto, vartokite savo įprastą dozę kitą dieną ir nevartokite dvigubos dozės norėdami kompensuoti praleistą dozę. Negalima vartoti dviejų dozių tą pačią dieną.

Nustojus vartoti JERAYGO

Turite nenutraukti šio vaisto vartojimo, kad aukštas kraujospūdis (hipertenzija) ir toliau būtų sureguliuotas. Nenustokite vartoti JERAYGO, nebent būtumėte dėl to sutarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Edema (patinimas, pavyzdžiui, kulkšnių ir pėdų) / skysčių susilaikymas (žr. 2 skyrių, „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Anemija (mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius arba sumažėjęs hemoglobino kiekis) (žr. 2 skyrių, „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“)
- Padidėjęs jautrumas (alerginės reakcijos)
- Dispėja (dusulys)
- Galvos skausmas
- Viršutinių kvėpavimo takų (nosies ir gerklės) infekcijos

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Hipotenzija (žemas kraujospūdis)
- Padidėję kepenų tyrimų rodikliai
- Karščio pylimas (veido ir kaklo odos paraudimas)
- Inkstų filtravimo greičio sumažėjimas pradėjus gydymą
- Svorio padidėjimas pradėjus gydymą

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti JERAYGO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ar pakuotės (buteliuko arba lizdinės plokštelės) etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje (buteliuke arba lizdinėse plokštelėse), kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandari, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

JERAYGO sudėtis

Veiklioji medžiaga yra aprocitentanas.

JERAYGO 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg aprocitentano.

JERAYGO 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg aprocitentano.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdys: kroskarmeliozės natrio druska (žr. „JERAYGO sudėtyje yra laktozės ir natrio“ 2 skyriuje), hidroksipropilceliuliozė, laktozė monohidratas (žr. „JERAYGO sudėtyje yra laktozės ir natrio“ 2 skyriuje), magnio stearatas ir mikrokristalinė celiuliozė.

Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis (E1203), hidroksipropilceliuliozė (E463), trietilo citratas, talkas (E553b), hidratuotas koloidinis silicio dioksidas (E551), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

JERAYGO išvaizda ir kiekis pakuotėje

JERAYGO 12,5 mg tiekiamas kaip geltonos arba oranžinės spalvos, apvali, abipus išgaubta (6 mm skersmens) plėvele dengta tabletė (tabletė), kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „AN“, kita pusė – lygi.

JERAYGO 25 mg tiekiamas kaip rausvos spalvos, apvali, abipus išgaubta (6 mm skersmens) plėvele dengta tabletė (tabletė), kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „AN“, kitoje pusėje – „25“.

JERAYGO (12,5 mg ir 25 mg) tiekiamas buteliukais po 30 plėvele dengtų tablečių ir lizdinių plokštelių pakuotėmis po 10 × 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.