

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten
JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg aprocitentan.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 12,5 mg filmomhulde tablet bevat 54 mg lactose-monohydraat.

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg aprocitentan.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 45,7 mg lactose-monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

Geel tot oranje, rond biconvex (6 mm in diameter), met de inscriptie “AN” aan de ene zijde, en glad aan de andere zijde.

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

Roze, rond biconvex (6 mm in diameter), met de inscriptie “AN” aan de ene zijde, en “25” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

JERAYGO is geïndiceerd voor de behandeling van resistente hypertensie bij volwassen patiënten in combinatie met ten minste drie antihypertensiva (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 12,5 mg oraal eenmaal daags. De dosering kan worden verhoogd naar 25 mg eenmaal daags bij patiënten die de dosis van 12,5 mg verdragen en bij wie een verdere verlaging van de bloeddruk nodig is (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als de patiënt een dosis mist, dient de patiënt de behandeling de volgende dag te hervatten en geen twee doses op dezelfde dag in te nemen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij patiënten ouder dan 65 jaar hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis (waaronder een ernstige functiestoornis met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 15–29 ml/min) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Aprocitentan is niet onderzocht bij patiënten met een eGFR < 15 ml/min of bij patiënten die worden gedialyseerd; JERAYGO wordt bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse A of B) (zie rubriek 5.2).

Aprocitentan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); bij deze patiënten mag niet met JERAYGO worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van aprocitentan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

JERAYGO kan met of zonder maaltijden worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De filmomhulde tabletten hebben geen breukstreep en zijn ontworpen om in hun geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C; met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vrouwen die zwanger kunnen worden, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven

JERAYGO is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen die zwanger zijn, vrouwen die borstvoeding geven en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Zwangerschapstests worden aanbevolen vóór aanvang van de behandeling, maandelijks tijdens de behandeling en één maand na stopzetting van de behandeling, om een zwangerschap vroegtijdig op te sporen (zie rubriek 4.6).

Hepatotoxiciteit

Verhogingen van aminotransferasen en hepatotoxiciteit zijn bekende effecten van andere endothelinereceptorantagonisten (ERA's). Verhogingen van transaminasen zijn soms gemeld in klinische onderzoeken naar aprocitentan (zie rubriek 4.8).

Met het gebruik van JERAYGO mag niet worden gestart bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) en het gebruik wordt niet aanbevolen bij patiënten met verhoogde aminotransferasen ($> 3 \times$ de bovengrens van normaal [*upper limit of normal*, ULN]). Vóór aanvang van het gebruik van JERAYGO dienen leverenzymtests te worden verkregen.

Tijdens de behandeling worden regelmatige controles van de leverenzymen aanbevolen. Indien er aanhoudende, onverklaarde, klinisch relevante verhogingen van aminotransferase optreden, of indien de verhogingen gepaard gaan met een verhoging van bilirubine $> 2 \times$ ULN, of met klinische symptomen van hepatotoxiciteit, dient het gebruik van JERAYGO te worden gestaakt.

Vochtretentie

Perifeer oedeem en vochtretentie zijn bekende effecten van ERA's en werden waargenomen in klinische onderzoeken met aprocitentan (zie rubriek 4.8). Na aanvang van de behandeling dienen de patiënten te worden gecontroleerd op verschijnselen van vochtretentie zoals oedeem of gewichtstoename. Indien er klinisch significante vochtretentie ontstaat, dient de patiënt te worden geëvalueerd om de oorzaak en de noodzaak van aanvullende ondersteunende behandeling te bepalen, waaronder aanvullende diuretica of een verhoging van de dosis van een gelijktijdig voorgeschreven diureticum (indien nodig), voordat een dosisverlaging of stopzetting van JERAYGO wordt overwogen.

Bij patiënten die worden behandeld met lisdiuretica voordat met de behandeling met JERAYGO wordt gestart, mag het lisdiureticum bij de aanvang niet worden vervangen door een minder effectief diureticum.

Patiënten met een onderliggende nierfunctiestoornis ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of reeds bestaand hartfalen die JERAYGO gebruiken, kunnen een hoger risico op het ontstaan van vochtretentie hebben, net zoals oudere patiënten (> 65 jaar), patiënten met diabetes, of ernstig obese patiënten (*body mass index* [BMI] $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Wanneer de patiënt overschakelt naar de dosis van 25 mg, dient men bij deze patiënten rekening te houden met het risico op toenemende vochtretentie, mogelijk verergerend hartfalen of cardiovasculaire voorvallen.

Cardiovasculaire voorvallen

Aprocitentan is niet onderzocht bij patiënten met een instabiele of ernstige hartziekte, zoals onbeheersbare symptomatische aritmie (waaronder atriale fibrillatie), hartfalen in *New York Heart Association* stadium III–IV of stadium II met relevante klepaandoening, met een NT-proBNP-plasmaconcentratie $\geq 500 \text{ pg/ml}$, of met recente (binnen 6 maanden) instabiele angina pectoris, een

myocardinfarct, een transiënte ischemische aanval of een beroerte. Het gebruik van JERAYGO wordt bij deze patiënten niet aanbevolen.

Vanwege het algemene risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met resistente hypertensie en aangezien aprocitentan vochtretentie kan veroorzaken, dienen patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van congestief hartfalen of andere cardiovasculaire voorvallen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van vochtretentie.

Indien patiënten tijdens de behandeling cardiovasculaire voorvallen krijgen dient het voordeel en het risico van voortzetting of stopzetting van het gebruik van JERAYGO bij iedere patiënt afzonderlijk te worden beoordeeld.

Hemoglobine verlaagd

Verlagingen van de hemoglobineconcentratie en hematocriet zijn opgetreden na toediening van ERA's en werden waargenomen in klinische onderzoeken met aprocitentan (zie rubriek 4.8). Deze verlagingen worden toegeschreven aan plasmavolume-expansie (hemodilutie). In de klinische onderzoeken naar aprocitentan stabiliseerden deze verlagingen zich na 4 weken behandeling, bleven stabiel tijdens langdurige behandeling en waren binnen 4 weken na stopzetting reversibel.

Het starten met JERAYGO wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige anemie (< 8 g/dl). Indien klinisch aangewezen, dienen de hemoglobineconcentraties vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling te worden gemeten. Indien er klinisch relevante tekenen en symptomen gerelateerd aan hemoglobineverlaging worden waargenomen, dient stopzetting van het gebruik van JERAYGO te worden overwogen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een eGFR minder dan $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bestaat er een grotere kans dat zij tijdens de behandeling met JERAYGO anemie en oedeem/vochtretentie krijgen. Daarom wordt aanbevolen de hemoglobine te controleren, en te controleren op tekenen van vochtretentie of hartfalen.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van aprocitentan bij patiënten met resistente hypertensie en een eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of bij patiënten die worden gedialyseerd; daarom wordt het gebruik van JERAYGO bij deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten ≥ 75 jaar

Bij patiënten ≥ 75 jaar bestaat er een grotere kans dat zij anemie, oedeem/vochtretentie, hartfalen en cerebrovasculaire voorvallen krijgen. Er wordt aanbevolen de hemoglobine te controleren, en te controleren op tekenen van vochtretentie of hartfalen.

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose-monohydraat

JERAYGO bevat lactose-monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

JERAYGO bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van aprocitentan

Gebaseerd op het farmacokinetische profiel wordt de blootstelling aan aprocitentan naar verwachting niet beïnvloed door andere geneesmiddelen die remmers of inductoren van transporteiwitten en/of CYP-enzymen zijn.

Effect van aprocitentan op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

CYP-enzymen en BCRP-substraten

In een klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen had gelijktijdige toediening van eenmaal daags 50 mg aprocitentan met het gevoelige CYP3A4-substraat midazolam geen invloed op de farmacokinetiek van midazolam, wat leidt tot de conclusie dat er geen interactie is met CYP-enzymen, met uitzondering van mogelijke inductie van de hieronder beschreven CYP2B6- en CYP1A2-enzymen.

In-vitro-onderzoeken zijn niet eenduidig wat betreft het potentieel van aprocitentan om CYP2B6 en CYP1A2 te induceren. *In-vivo*-inductie kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden wanneer aprocitentan gelijktijdig wordt toegediend met CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. tizanidine).

In een klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen die 25 mg aprocitentan en rosuvastatine, een BCRP-substraat, kregen, verhoogde eenmaaldaagse toediening van aprocitentan de $C_{\max}$ van rosuvastatine met 40%; de totale blootstelling aan rosuvastatine uitgedrukt als $AUC_{0-\infty}$ was echter niet veranderd. Daarom kunnen BCRP-substraten worden toegediend met aprocitentan.

Aprocitentan heeft geen invloed op de farmacokinetiek van geneesmiddelen waarvoor de farmacokinetiek afhankelijk is van actief transport, met uitzondering van de hieronder beschreven OAT3-substraten.

OAT3-substraten

In vitro is aprocitentan een OAT3-remmer. Daarom kan aprocitentan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarvoor de excretie afhankelijk is van OAT3. Of dit zou leiden tot een klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende substraten van OAT3 kan niet worden uitgesloten, omdat er geen specifiek interactieonderzoek is uitgevoerd. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig OAT3-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. methotrexaat) worden gegeven.

Hormonale anticonceptiva

De mogelijke interactie tussen aprocitentan en hormonale anticonceptiva is niet onderzocht. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken een barrièremethode toe te voegen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

JERAYGO is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende één maand na de behandeling, omdat vrouwen tijdens deze periode niet zwanger mogen worden. Aangezien de mogelijke interactie tussen aprocitentan en hormonale anticonceptiva niet is onderzocht, dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken een barrièremethode toe te voegen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen een zwangerschapstest uit te voeren vóór aanvang van de behandeling, maandelijks tijdens de behandeling en één maand na stopzetting van de behandeling, om vroegtijdige opsporing van een zwangerschap mogelijk te maken. Indien er een zwangerschap wordt vastgesteld, dient het gebruik van JERAYGO te worden gestaakt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

In de verpakking wordt een kaart gericht aan de patiënt meegeleverd. De kaart bevat informatie over het risico op schade aan het ongeboren kind, de noodzaak om anticonceptiemethoden toe te passen en de aanbeveling om te testen op zwangerschap.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van aprocitentan bij zwangere vrouwen. Aangezien uit dieronderzoek met andere ERA's reproductietoxiciteit is gebleken, is het gebruik van JERAYGO tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of aprocitentan/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Bij ratten werd aprocitentan tijdens de zoogperiode in de moedermelk uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. JERAYGO is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Na behandeling met aprocitentan werd, net zoals met andere ERA's, bij mannetjesratten een verhoogde incidentie van testiculaire tubulaire dilatatie, en, als langetermijengevolg, tubulaire degeneratie/atrofie waargenomen. Dergelijke effecten werden echter alleen waargenomen bij doses aprocitentan die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor mensen, en er traden geen effecten op de vruchtbaarheid op (zie rubriek 5.3).

Een verlaagde spermatelling werd waargenomen bij patiënten die andere ERA's namen. Het is niet bekend of aprocitentan een negatieve invloed op de spermatogenese bij mannen heeft.

Bij vrouwtjesratten verhoogde aprocitentan enigszins pre-implantatieverlies (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aprocitentan heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter af en toe bijwerkingen (bijv. hoofdpijn of hypotensie) optreden die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van aprocitentan waren oedeem/vochttretentie (9,1% [12,5 mg] en 18,4% [25 mg]) en hemoglobine verlaagd (3,7% [12,5 mg] en 1,2% [25 mg]) (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van aprocitentan werd geëvalueerd in één placebogecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek (zie rubriek 5.1). In dit onderzoek kregen 724 patiënten aprocitentan, waarbij 633 patiënten gedurende ten minste 26 weken werden behandeld, 192 patiënten gedurende ten minste 47 weken en 99 patiënten gedurende ten minste 48 weken.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie ^a	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemoglobine verlaagd ^b	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^c	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Soms
	Overmatig blozen	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu ^d	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminase verhoogd	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem/vochtretentie ^e	Zeer vaak
Onderzoeken	Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd in het begin van de behandeling	Soms
	Gewicht verhoogd in het begin van de behandeling	Soms

^a Bovensteluchtweginfectie omvat faryngitis, nasofaryngitis.

^b Hemoglobine verlaagd omvat anemie.

^c Overgevoeligheid omvat rash, erytheem, allergisch oedeem, dermatitis allergisch.

^d Dyspneu omvat inspanningskortademigheid.

^e Oedeem/vochtretentie omvat hoofdzakelijk oedeem perifeer, vochtretentie, gezichtsoedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oedeem/vochtretentie

Voorvallen van oedeem/vochtretentie blijken dosisgerelateerd te zijn (9,1% [12,5 mg] en 18,4% [25 mg] tijdens de 4 weken durende dubbelblinde behandeling).

Gedurende het hele onderzoek stopte 0,8% van de patiënten met de behandeling met apocitentan 25 mg als gevolg van oedeem/vochtretentie.

Acties die moeten worden ondernomen indien er oedeem/vochtretentie optreedt, worden beschreven in rubriek 4.4.

Een gemiddelde toename in het lichaamsgewicht van +0,4 kg en +0,6 kg werd waargenomen bij patiënten die respectievelijk 12,5 en 25 mg apocitentan gebruikten, vergeleken met -0,2 kg bij patiënten die de placebo gebruikten gedurende de 4-weken durende dubbelblinde behandeling (deel 1). Deze toename verdween gedurende de 32 weken durende enkelblinde behandeling (deel 2).

Transaminasen verhoogd

Verhogingen in alanine/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ werden gemeld bij 0% en 0,4% van de patiënten die respectievelijk 12,5 mg en 25 mg JERAYGO kregen, vergeleken met 0,9% bij de placebopatiënten tijdens de initiële 4 weken durende dubbelblinde behandeling (deel 1). Anderhalf procent (1,5%) van de patiënten meldde deze voorvallen tijdens de 32 weken durende enkelblinde behandeling (deel 2), toen alle proefpersonen 25 mg kregen. Van de patiënten meldde 1,3% deze voorvallen tijdens de 12 weken durende dubbelblinde onttrekkingsbehandeling (DB-OT-

behandeling) (deel 3) met 25 mg, vergeleken met 1,0% bij de placebo. Er waren geen meldingen van patiënten met ALAT en/of ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ en totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ in het onderzoek.

Overgevoeligheidsreacties

Gevallen van overgevoeligheidsreacties (d.w.z. rash, erytheem, allergisch oedeem, dermatitis allergisch) traden op in de eerste 2 weken van de behandeling en waren licht tot matig van aard. Er waren 2 patiënten die met de behandeling stopten, van wie er één in het ziekenhuis werd opgenomen.

Hemoglobine verlaagd

De gemiddelde hemoglobine bij de beginmeting was 13,9, 13,9 en 14,1 g/dl voor respectievelijk 12,5 mg en 25 mg apocitentan en placebo. Tijdens de 4 weken durende dubbelblinde behandeling (deel 1) werd een gemiddelde verlaging in hemoglobine van 0,80 en 0,85 g/dl gemeld bij patiënten die respectievelijk 12,5 en 25 mg apocitentan kregen, vergeleken met een verlaging van 0,4 g/dl bij patiënten die de placebo kregen. Aan het einde van de 32 weken durende enkelblinde behandeling (deel 2), waarin alle patiënten 25 mg apocitentan kregen, bleef de gemiddelde verlaging in hemoglobine onveranderd op 0,87 g/dl vergeleken met de beginmeting. Omkeerbaarheid van het effect werd waargenomen binnen 4 weken na stopzetting.

Een verlaging van de hemoglobineconcentratie naar minder dan 10 g/dl ten opzichte van de beginmeting werd gemeld bij 6,4% van de patiënten tijdens de 48 weken durende blootstelling aan 25 mg apocitentan. Bij deze patiënten lagen de waarden voor hemoglobine bij de beginmeting tussen de 10,3 en 15,4 g/dl.

Acties die moeten worden ondernomen indien er een verlaging van de hemoglobineconcentratie optreedt, worden beschreven in rubriek 4.4.

Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd

Bij de beginmeting was de gemiddelde eGFR 76,2, 76,7 en 76,2 ml/min/1,73 m² voor respectievelijk 12,5 mg en 25 mg apocitentan en placebo. Tijdens de 4 weken durende dubbelblinde behandeling (deel 1) werd een gemiddelde verlaging van de eGFR van 1,2 en 2,4 ml/min/1,73 m² gemeld bij patiënten die respectievelijk 12,5 en 25 mg apocitentan kregen, vergeleken met een verlaging van 0,6 ml/min/1,73 m² bij patiënten die de placebo kregen. Aan het einde van de 32 weken durende enkelblinde behandeling (deel 2) was de gemiddelde verlaging van de eGFR 2,3 ml/min/1,73 m²; deze bleef stabiel tot het einde van het onderzoek.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Apocitentan is toegediend als een enkelvoudige dosis van maximaal 600 mg, en als meervoudige doses van maximaal 100 mg per dag aan gezonde proefpersonen (respectievelijk 24 en 4 keer de maximale aanbevolen dosis).

Er werden bijwerkingen van hoofdpijn, neusverstopping, nausea en bovensteluchtweginfectie waargenomen.

In het geval van een overdosering dienen zo nodig standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen. Vanwege een mogelijke verlenging van het QT-interval bij zeer hoge concentraties (d.w.z. meer dan 22 tabletten apocitentan van 12,5 mg) dient ecg-monitoring te worden overwogen. Dialyse is waarschijnlijk niet effectief omdat apocitentan in hoge mate aan eiwitten wordt gebonden (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, andere antihypertensiva, ATC code: C02KN01

Werkingsmechanisme

Endotheline (ET)-1 medieert via zijn receptoren (ET_A en ET_B) uiteenlopende effecten zoals vasoconstrictie, fibrose, celproliferatie en ontsteking en wordt geüpereguleerd bij hypertensie. Aprocitentan is een duale ERA die de binding van ET-1 aan ET_A- en ET_B-receptoren remt en dus ook de effecten die door deze receptoren worden gemedieerd.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

In een grondig QT-onderzoek bij gezonde proefpersonen verlengde eenmaaldaagse toediening van 25 mg (maximale therapeutische dosis) aprocitentan bij *steady state* het QTc-interval niet wanneer de bovengrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde verandering ten opzichte van de beginmeting in het voor placebo gecorrigeerde QTc-interval minder dan 10 ms was.

Bij vier keer de maximale therapeutische dosis (100 mg) was de bovengrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde verandering ten opzichte van de beginmeting in het voor placebo gecontroleerde QTc-interval 10,4 ms.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van aprocitentan werd geëvalueerd in één gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek.

Patiënten met een onbeheersbare bloeddruk (systolische bloeddruk [SBD] $\geq$ 140 mmHg) ondanks het gebruik van ten minste drie antihypertensiva en na uitsluiting van pseudo-resistente hypertensie (bijv. wittejasseneffect, onjuiste bloeddrukmeting, secundaire oorzaken van hypertensie) werden beschouwd als patiënten met resistente hypertensie.

De patiënten werden overgezet op gestandaardiseerde achtergrondtherapie met antihypertensiva, bestaande uit een angiotensinereceptorblokker (valsartan 160 mg), een calciumkanaalblokker (amlodipine 5 of 10 mg), en een diureticum (hydrochloorthiazide 25 mg) gedurende het hele onderzoek. Patiënten met gelijktijdig gebruik van bètablokkers zetten deze behandeling het hele onderzoek voort, als aanvulling op de gestandaardiseerde achtergrondtherapie met antihypertensiva en de onderzoeksbehandeling.

In totaal 730 patiënten kregen eenmaal daags 12,5 mg aprocitentan, 25 mg aprocitentan of placebo tijdens de initiële 4 weken durende dubbelblinde behandeling (deel 1). Daarna kregen de patiënten eenmaal daags 25 mg aprocitentan tijdens de 32 weken durende enkelblinde behandeling (deel 2). Aan het einde van de 32 weken werden de patiënten opnieuw gerandomiseerd naar eenmaal daags 25 mg aprocitentan of placebo, tijdens de 12 weken durende DB-OT-behandeling (deel 3) (tabel 2).

Tabel 2: Opzet van het fase 3-onderzoek

	Behandeling	Deel 1 (4 weken)	Deel 2 (32 weken)	Deel 3 (12 weken)
Opzet		DB, placebogecontroleerd, gerandomiseerd (1:1:1)	EB	DB-OT, placebogecontroleerd, gerandomiseerd (1:1)

Duur		Week 0 – week 4	Week 4 – week 36	Week 36 – week 48
Behandeling als aanvulling op achtergrondtherapie*	Aprocitentan 25 mg	N = 243	N = 704	N = 307
	Aprocitentan 12,5 mg	N = 243		
	Placebo	N = 244		

* ARB, CKB en een diureticum.

ARB = angiotensinereceptorblokker; CKB = calciumkanaalblokker; DB = dubbelblind; DB-OT = dubbelblind-onttrekking; N = aantal patiënten; EB = enkelblind.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in de systolische bloeddruk in zittende houding (SiSBD) vanaf de beginmeting tot week 4 gedurende de dubbelblinde behandeling (deel 1), gemeten bij de dalconcentratie door middel van automatische bloeddrukmeting in de praktijk zonder aanwezigheid van een arts (*unattended automated office blood pressure*, uAOBD).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was de verandering in de SiSBD, gemeten bij de dalconcentratie door middel van uAOBD vanaf de DB-OT-beginmeting (week 36) tot week 40 (deel 3).

De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 61,7 jaar (spreiding 24 tot 84 jaar; 34,1% was ≥ 65 en < 75 jaar; 9,9% was ≥ 75 jaar) en 59,5% was man. De patiënten waren Kaukasisch (82,9%), Afro-Amerikaans (11,2%) of Aziatisch (5,2%). Het gemiddelde lichaamsgewicht was 97,6 kg (spreiding 46 tot 196 kg) en de gemiddelde BMI was 33,7 kg/m² (spreiding 18 tot 64 kg/m²).

De patiënten hadden een medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus type 2 (54,1%), ischemische hartziekte (30,8%), vaatandoeningen in het centrale zenuwstelsel (23,0%), chronische nierziekte stadium 3 en 4 (22,2%; 19,3% van de patiënten had een eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² en 2,9% had een eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²), congestief hartfalen (19,6%) en slaapapneusyndroom (14,1%). Drieënzestig procent (63,0%) van de patiënten had vier of meer antihypertensiva.

Populaties die niet zijn onderzocht in het fase 3-onderzoek, worden beschreven in rubriek 4.2, 4.3 en 4.4.

Doses aprocitentan van 12,5 en 25 mg lieten in week 4 een statistisch significante daling t.o.v. placebo in de SiSBD zien. Het behandelingseffect was consistent voor de diastolische bloeddruk in zittende houding (SiDBD) (tabel 3).

Tabel 3: Daling in de bloeddruk in zittende houding (mmHg) bij de dalconcentratie gemeten d.m.v. uAOBD in week 4 van de DB-behandeling

Behandelingsgroep	N	Beginmeting [#] Gemiddelde	LS-gemiddelde	Verskil ten opzichte van placebo	
				LS-gemiddelde	p-waarde
SiSBD (primair eindpunt)			LS-gemiddelde (97,5%-BL)	LS-gemiddelde (97,5%-BL)	
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)	-	-
SiDBD			LS-gemiddelde (95%-BL)	LS-gemiddelde (95%-BL)	
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)	-	-

[#] Waargenomen beginwaarde.

* Statistisch significant op het 2,5%-niveau zoals vooraf gespecificeerd bij de teststrategie.

BL = betrouwbaarheidslimiet; DB = dubbelblind; DB-OT = dubbelblind-onttrekking; LS-gemiddelde = kleinstekwadratengemiddelde; SiDBD = diastolische bloeddruk in zittende houding; SiSBD = systolische bloeddruk in zittende houding.

Het aanhouden van het bloeddrukverlagende effect van aprocitentan werd aangetoond in de DB-OT-behandeling (deel 3). Bij patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar de placebo, steeg de gemiddelde SiSBD, terwijl het gemiddelde effect op de SiSBD bij patiënten die opnieuw werden gerandomiseerd naar 25 mg aprocitentan stabiel was, wat leidde tot een statistisch significant verschil. Het behandelingseffect was consistent voor de SiDBD (tabel 4).

Tabel 4: Aanhoudende daling in de bloeddruk in zittende houding (mmHg) bij de dalconcentratie gemeten d.m.v. uAOBD in week 40 van de DB-OT-behandeling

Behandelingsgroep	N	DB-OT- beginmeting [#] Gemiddelde	LS-gemiddelde (95%-BL)	Verskil ten opzichte van placebo	
				LS-gemiddelde (95%-BL)	p-waarde
SiSBD (belangrijkste secundaire eindpunt)					
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)	-	-
SiDBD					
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)	-	-

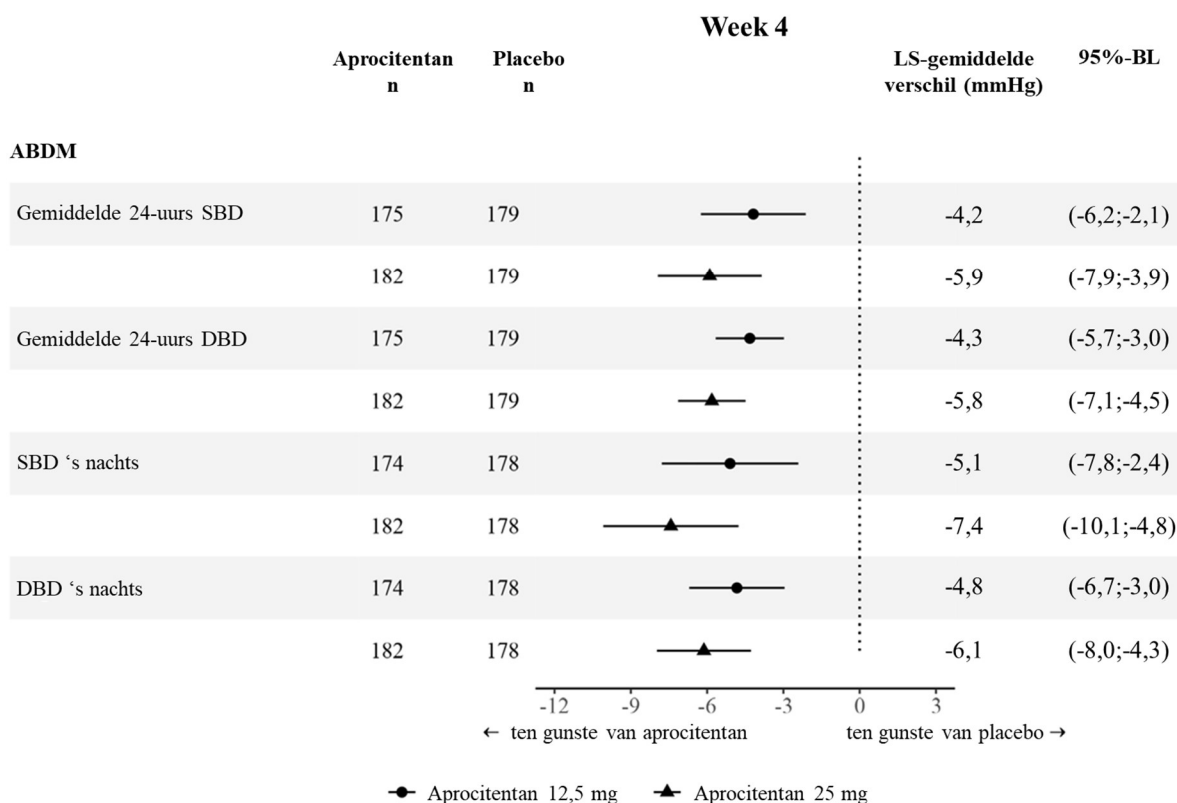
[#] Waargenomen beginwaarde. DB-OT-beginmeting: week 36.

* Statistisch significant op het 5%-niveau zoals vooraf gespecificeerd bij de teststrategie.

BL = betrouwbaarheidslimiet; DB-OT = dubbelblind-onttrekking; LS-gemiddelde = kleinstekwadratengemiddelde; SiDBD = diastolische bloeddruk in zittende houding; SiSBD = systolische bloeddruk in zittende houding.

Het effect was ook consistent bij de SBD en DBD gemeten met ambulante bloeddrukmeting (ABDM) en beoordeeld als overdag, 's nachts en 24-uursperiode in week 4 (figuur 1) en week 40.

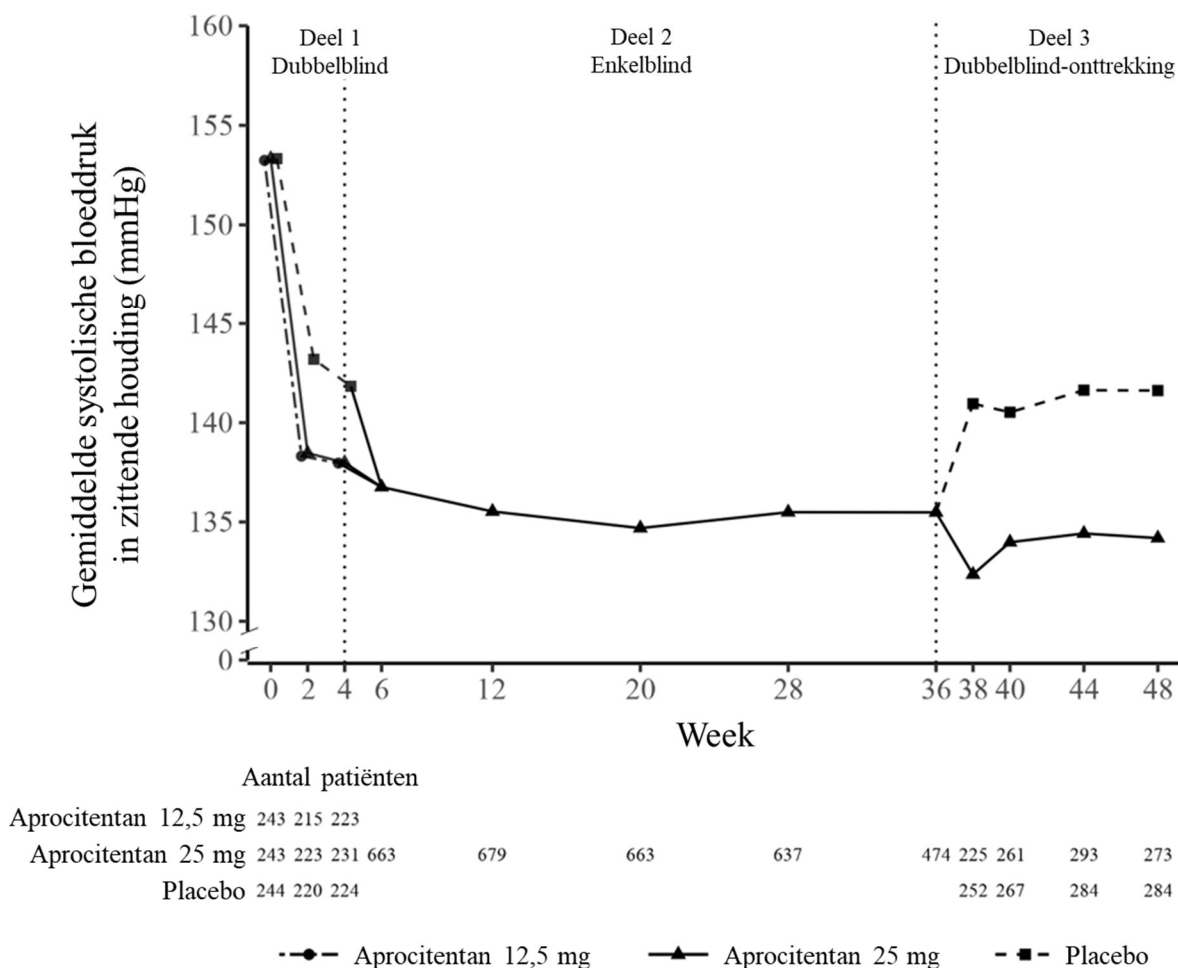
Figuur 1: Voor placebo gecorrigeerde veranderingen ten opzichte van de beginmeting in systolische en diastolische bloeddruk, gemeten met ABDM in week 4



ABDM = ambulante bloeddrukmeting; BL = betrouwbaarheidslimiet; DBD = diastolische bloeddruk; LS-gemiddelde verschil = verschil in kleinstkwadrantengemiddelde versus placebo; SBD = systolische bloeddruk.

Een aanzienlijk percentage (d.w.z. ten minste 90%) van het bloeddrukverlagende effect werd waargenomen in de eerste twee weken van de behandeling met aprocitentan.

Figuur 2: Gemiddelde systolische bloeddruk in zittende houding gemeten d.m.v. uAOBD gedurende 48 weken



Het effect van aprocitentan kwam overeen in alle subgroepen voor de leeftijd (waaronder patiënten ≥ 75 jaar), het geslacht, het ras (waaronder patiënten van Afrikaanse of Afro-Amerikaanse origine), de BMI, de albumine/creatinine-ratio in de urine (*urine albumin-to-creatinine ratio*, UACR) bij de beginmeting, de eGFR bij de beginmeting en een medische voorgeschiedenis van diabetes, en kwam overeen met het effect in de totale populatie.

Effecten op de UACR/eGFR

In vergelijking met de proefpersonen die naar de placebo waren gerandomiseerd, werd in week 4 een daling in de UACR van 30% (95%-betrouwbaarheidslimieten 20–39%) en 34% (95%-betrouwbaarheidslimieten 25–42%) waargenomen met respectievelijk 12,5 en 25 mg aprocitentan. Dit effect verdween bij stopzetting van de behandeling. Wat de eGFR betreft, trad er een gemiddelde daling van $-1,2$ ml/min / $1,73$ m² op voor 12,5 mg aprocitentan en van $-2,4$ ml/min / $1,73$ m² voor 25 mg aprocitentan gedurende de eerste 4 weken van de behandeling (vs. $-0,6$ ml/min / $1,73$ m² voor placebo), gevolgd door een stabilisering van de eGFR, ook bij patiënten met lage (< 60 ml/min) beginwaarden, tot het einde van het onderzoek. Het effect van aprocitentan op eindorgaanbescherming is niet onderzocht.

Effecten op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit

De effecten van aprocitentan op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met aprocitentan in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) van aprocitentan werd bereikt tussen 4 en 5 uur na toediening van 25 mg. De concentraties in het plasma stegen op een dosisproportionele manier na eenmaaldaagse toediening van 5 mg, 25 mg en 100 mg. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is niet bekend.

Bij eenmaaldaagse toediening werden *steady-state* omstandigheden bereikt op dag 8 en was de accumulatie ongeveer 3 keer hoger dan op dag 1.

Effect van voeding

Wanneer een capsuleformulering (gebruikt in vroege klinische onderzoeken) werd ingenomen met een vetrijke, calorierijke maaltijd door gezonde proefpersonen, werd de mediane tijd tot $C_{\max}$ ($t_{\max}$) van aprocitentan ongeveer één uur eerder bereikt, waarbij de $C_{\max}$ ongeveer 1,7 keer hoger was dan in nuchtere toestand. De totale blootstelling, uitgedrukt als $AUC_{0-\infty}$, was ongeveer 1,2 keer groter dan werd waargenomen in nuchtere toestand. Het effect van voedsel is niet specifiek onderzocht voor de filmomhulde tablet. In het fase 3-hoofdonderzoek werden aprocitentan filmomhulde tabletten toegediend zonder rekening te houden met voedselinname. Naar verwachting wordt de absorptie van aprocitentan niet beïnvloed door maaltijden.

Distributie

Aprocitentan had een schijnbaar distributievolume van ongeveer 20 l en werd in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (> 99%). De bloed/plasma-ratio was 0,63.

Biotransformatie

Aprocitentan werd vrijwel uitsluitend onveranderd in plasma teruggevonden.

De belangrijkste metabole routes van aprocitentan waren N-glycosylering van het sulfamidedeel gekatalyseerd door de glucuronosyltransferasen UGT1A1 en UGT2B7, en hydrolyse van het sulfamidedeel tot de bijbehorende aminopyrimidine. De hydrolyse was grotendeels niet enzymatisch.

Eliminatie

Na toediening van een radioactief gelabelde dosis aprocitentan werd ongeveer 52% van het aan het radioactieve geneesmiddel gerelateerde materiaal uitgescheiden via de urine en 25% via de feces. In totaal werd er 0,2% en 6,8% van de toegediende dosis als onveranderd aprocitentan teruggevonden in respectievelijk de urine en de feces.

De schijnbare orale lichaamsklaring is 0,30 l/uur. De terminale plasmahalfwaardetijd van aprocitentan is ongeveer 46 uur.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Er waren geen klinisch relevante effecten van de leeftijd (18–84 jaar), het geslacht, het lichaamsgewicht of het ras op de farmacokinetiek van aprocitentan.

Nierfunctiestoornis

De totale blootstelling aan aprocitentan (AUC) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15–29 ml/min) lag gemiddeld 40% hoger dan bij gezonde proefpersonen. Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.2). De binding van aprocitentan aan plasma-eiwitten werd niet beïnvloed door de nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

De totale blootstelling aan aprocitentan (AUC) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) lag gemiddeld 23% hoger dan bij gezonde proefpersonen. Deze stijging wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.2). De binding van aprocitentan aan plasma-eiwitten werd niet beïnvloed door de leverfunctie.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel en fototoxiciteit.

Histologische bevindingen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering (degeneratieve leververanderingen, bevindingen in de neusholte en testiculaire veranderingen) werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger zijn dan de maximale blootstelling bij de mens, wat wijst op weinig relevantie bij klinisch gebruik.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Testiculaire tubulaire degeneratie werd waargenomen na herhaalde toediening bij ratten en honden met veiligheidsmarges van respectievelijk 8 (20,6) en 4,9 (16,6) keer de totale (vrije) blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Er werden echter geen effecten op de vruchtbaarheid of spermatogenese bij mannetjesratten waargenomen.

Bij vrouwtjesratten werd minimaal toegenomen pre-implantieverlies (lager aantal corpora lutea, implantatieplaatsen en levende embryo's) waargenomen bij 11 (29) keer de totale (vrije) blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Er werden geen effecten op het paargedrag en het reproductievermogen waargenomen.

Aprocitentan induceerde geen teratogeniciteit in onderzoeken bij drachtige ratten en konijnen met veiligheidsmarges van 2 (6) en 14 (3) keer de totale (vrije) blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Voor ERA's als klasse is echter teratogeniciteit aangetoond bij ratten en konijnen, waarbij de waargenomen misvormingen wijzen op ernstige effecten op de ontwikkelingsprocessen vroeg in de zwangerschap (migratie van neurale lijstcellen). Aangezien het teratogene potentieel van aprocitentan alleen werd onderzocht bij blootstellingen iets boven de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens, is het niet bekend welke blootstellingen ongewenste effecten op de embryo-foetale ontwikkeling kunnen veroorzaken.

In onderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkeling vertoonden vrouwtjesratten die werden behandeld van de late dracht tot en met de zoogperiode een verminderde overleving van de jongen en een vermindering van het reproductievermogen van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumcroscarmellose
Hydroxypropylcellulose
Lactose-monohydraat
Magnesiumstearaat
Cellulose, microkristallijn

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol)
Hydroxypropylcellulose
Tri-ethylcitraat
Talk
Siliciumdioxide, colloïdaal gehydrateerd
Titaandioxide
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (HDPE-fles of blisterverpakkingen) ter bescherming tegen vocht. Er zijn geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur vereist.

De HDPE-flessen zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, ondoorzichtige HDPE-fles met kindveilige sluiting en inductieafsluiting, met silicagel droogmiddel en 30 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in koudvormende aluminiumfolie met droogmiddel en aluminium doordrukafsluitfolie met 10 × 1 filmomhulde tabletten.

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

Witte, ondoorzichtige HDPE-fles met kindveilige sluiting en inductieafsluiting, met silicagel droogmiddel en 30 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in koudvormende aluminiumfolie met droogmiddel en aluminium doordrukafsluitfolie met 10 × 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar JERAYGO in de handel wordt gebracht, alle patiënten die naar verwachting JERAYGO gaan gebruiken toegang hebben tot het volgende voorlichtingsmateriaal of het verstrekt krijgen:

- Waarschuwingskaart voor de patiënten

De waarschuwingskaart die is gericht aan patiënten die JERAYGO voorgeschreven hebben gekregen, dient de volgende belangrijke elementen/instructies te bevatten:

Teratogeniciteit:

- JERAYGO kan schadelijk zijn voor de ontwikkeling van het ongeboren kind.
- Zwangere vrouwen mogen JERAYGO niet gebruiken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een betrouwbaar voorbehoedsmiddel (anticonceptie) gebruiken.
- De aanbeveling voor een zwangerschapstest vóór aanvang van het gebruik van JERAYGO, maandelijks tijdens de behandeling en één maand na stopzetting van de behandeling.
- De noodzaak om een eventueel optredende zwangerschap onmiddellijk aan de behandelend arts te melden.

Leverletsel:

- Regelmatige controle van de leverfunctie wordt aanbevolen omdat JERAYGO, net zoals andere geneesmiddelen van dezelfde klasse, leverletsel kan veroorzaken.
 - Beschrijving van de verschijnselen die kunnen optreden in het geval van leverproblemen.
 - De noodzaak om eventuele verschijnselen die het gevolg van leverproblemen kunnen zijn, aan de behandelend arts te melden.
-
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): om de cardiovasculaire veiligheid van aprocitentan op lange termijn verder te karakteriseren bij patiënten met resistente hypertensie, dient de vergunninghouder een gerandomiseerd, actief-gecontroleerd onderzoek uit te voeren bij volwassen patiënten met resistente hypertensie in overeenstemming met een overeengekomen protocol, en de resultaten ervan in te dienen.	Eindrapport: 31 mei 2031

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (FLES)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

aprocitentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg aprocitentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1818/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

aprocitentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg aprocitentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1818/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (FLES)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

aproциттан

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg aprocиттан

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1818/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

aprocitentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg aprocitentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1818/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING (BLISTERVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

aprocitentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg aprocitentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakkingen ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1818/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

JERAYGO 12,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 12,5 mg tabletten

aprocitentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Idorsia

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING (BLISTERVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

aprocitentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg aprocitentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakkingen ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1818/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

JERAYGO 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JERAYGO 25 mg tabletten

aprocitentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Idorsia

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Waarschuwingskaart voor patiënten

WAARSCHUWINGSKAART VOOR PATIËNTEN

JERAYGO (aprocitentan)

Voor de behandeling van resistente hoge bloeddruk
(hypertensie)

Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u
op de hoogte moet zijn wanneer u met JERAYGO wordt
behandeld.

**Laat deze kaart zien aan iedere arts die bij uw medische
zorg betrokken is.**

NL

**Het is belangrijk dat als u klachten krijgt van
leverproblemen of zwanger wordt tijdens uw behandeling
met JERAYGO, u dit direct aan uw voorschrijvende arts
meldt.**

Naam voorschrijvend arts:

Telefoonnummer voorschrijvend arts:

Zwangerschap

JERAYGO kan slecht zijn voor de ontwikkeling van de baby in
uw buik. Daarom mag u JERAYGO niet innemen als u zwanger
bent. U mag ook niet zwanger worden terwijl u JERAYGO
inneemt.

Het advies is om een zwangerschapstest te doen voordat u met
de behandeling met JERAYGO begint, 1 keer per maand tijdens
de behandeling en na 1 maand nadat u bent gestopt met de
behandeling. Dit moet ook als u denkt dat u niet zwanger bent.

Anticonceptie

U moet een voorbehoedsmiddel (anticonceptie) gebruiken dat goed werkt terwijl u JERAYGO inneemt en 1 maand lang nadat u met de behandeling bent gestopt.

Besprek de anticonceptiemethode en eventuele vragen met uw arts.

Leverproblemen

JERAYGO kan leverproblemen veroorzaken. Uw arts doet een bloedonderzoek om uw lever te controleren voordat u met het innemen van JERAYGO begint en tijdens de behandeling.

Klachten die u kunt krijgen als uw lever niet goed werkt zijn:

- misselijk zijn of overgeven
- koorts
- pijn in uw rechterbovenbuik

- uw huid en oogwit worden geel (geelzucht)
- donkere urine
- jeukende huid
- erg moe of uitgeput zijn
- geen zin in eten

Krijgt u een van deze klachten? **Vertel dat dan direct aan uw arts.**

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten aprocitentan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Er zit een waarschuwingskaart voor patiënten bij de bijsluiter in de doos van dit geneesmiddel. Daar staat belangrijke veiligheidsinformatie op. Dit moet u weten vóór, tijdens en na de behandeling met dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is JERAYGO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is JERAYGO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

JERAYGO bevat de werkzame stof aprocitentan. Die hoort bij de groep geneesmiddelen die ‘endothelinereceptorantagonisten’ heten.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk (hypertensie). Het wordt gebruikt bij volwassenen van wie de bloeddruk niet genoeg onder controle kan worden gehouden met minimaal 3 andere geneesmiddelen (dit heet resistente hypertensie).

Dit geneesmiddel werkt door ervoor te zorgen dat bloedvaten niet smaller worden. Daardoor ontspannen de bloedvaten zich en wordt de bloeddruk lager.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor aprocitentan of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, wilt zwanger worden, of u kunt zwanger worden omdat u geen goed voorbehoedsmiddel (anticonceptie) gebruikt. Zie rubriek 2, ‘Zwangerschap en borstvoeding’.
- U geeft borstvoeding. Zie rubriek 2, ‘Zwangerschap en borstvoeding’.
- U heeft een erge leverziekte. Zie rubriek 2, ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts als u een van de volgende ziekten heeft voordat u met de behandeling begint. Of als u de volgende klachten krijgt terwijl u dit geneesmiddel inneemt.

Leverproblemen

Net zoals geneesmiddelen van dezelfde groep kan JERAYGO schade aan de lever veroorzaken. Uw arts moet bloedonderzoek doen om te controleren of uw lever goed werkt voordat met de behandeling wordt begonnen. Uw arts kan uw lever ook tijdens de behandeling controleren. Vertel het uw arts direct als u klachten van leverproblemen krijgt, zoals:

- misselijk zijn of overgeven;
- koorts;
- pijn in uw rechterbovenbuik;
- uw huid en oogwit worden geel (geelzucht);
- donkere urine;
- jeukende huid;
- erg moe of uitgeput zijn;
- geen zin in eten hebben.

Zwelling/opgeven van vocht (oedeem)

Krijgt u klachten van oedeem als u dit geneesmiddel gebruikt (zoals ongewoon zwaarder worden of zwelling van de enkels, voeten of benen, vooral in de vroege weken van de behandeling)? Vertel dat dan direct aan uw arts. Uw arts helpt u deze bijwerking te behandelen.

Hartziekte

JERAYGO wordt niet aanbevolen bij patiënten met een onstabiele of erge hartziekte. Vertel het uw arts direct als u een van de volgende klachten krijgt:

- benauwd zijn;
- benauwd wakker worden in de nacht;
- snel moe worden na lichte lichamelijke inspanning, zoals wandelen;
- snel zwaarder worden;
- gezwollen enkels of voeten;
- pijn en ongemak op de borst.

Bloedarmoede, weinig rode bloedcellen (anemie)

Minder hemoglobine (het eiwit in rode bloedcellen die zuurstof door uw lichaam vervoert) en hematocriet (het aantal rode bloedcellen in uw bloed), waardoor u anemie kan krijgen. Dit is gebeurd met dit geneesmiddel en andere endothelinereceptorantagonisten. Vertel het uw arts als u tijdens de behandeling verschijnselen van anemie krijgt, zoals:

- duizelig zijn;
- moe zijn/zich ziek of niet lekker voelen/zich zwak voelen;
- snelle hartslag, hartkloppingen;
- bleek zijn.

Nierproblemen

Patiënten van wie de nieren minder goed werken kunnen een verhoogd risico hebben op het krijgen van oedeem en anemie tijdens de behandeling. Behandeling met JERAYGO wordt niet aanbevolen bij patiënten van wie de nieren slecht werken.

Patiënten van 75 jaar en ouder

Bent u 75 jaar of ouder? Dan kunt u een hoger risico hebben op het krijgen van oedeem, anemie, hartziekten en vaatziekten tijdens de behandeling. Daarom moet uw arts controleren hoeveel hemoglobine in uw bloed zit. Uw arts moet ook controleren op mogelijke klachten van oedeem of een hartziekte.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van JERAYGO in deze leeftijdsgroep is niet onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast JERAYGO nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ook methotrexaat (geneesmiddel dat wordt gebruikt om kanker, reumatoïde artritis of psoriasis te behandelen) of tizanidine (geneesmiddel dat wordt gebruikt om spierspasmen te behandelen) neemt. JERAYGO kan namelijk van invloed zijn op de werking van deze geneesmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dit geneesmiddel dan niet in.

JERAYGO kan slecht zijn voor baby's in de baarmoeder als ze ermee in contact komen.

- **Neem** dit geneesmiddel **niet in** als u zwanger bent of als u zwanger wilt worden.
- Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn terwijl u dit geneesmiddel inneemt of kort nadat u ermee bent gestopt (maximaal een maand)? **Ga dan direct naar uw arts.**
- Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Gebruik dan een goed voorbehoedsmiddel (anticonceptie) terwijl u dit geneesmiddel inneemt. Blijf dit 1 maand lang doen nadat u met de behandeling bent gestopt. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat hormonale anticonceptiemiddelen minder goed werken. Daarom wordt aanbevolen om ook een barrièremethode (zoals een condoom) te gebruiken. Praat hierover met uw arts.
- Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan adviseert uw arts om een zwangerschapstest te doen voordat u met het innemen van dit geneesmiddel begint, elke maand terwijl u dit geneesmiddel inneemt en na een maand nadat u met het innemen van dit geneesmiddel bent gestopt.

Deze informatie is samengevat op uw waarschuwingskaart voor patiënten. Deze zit aan de verpakking van dit geneesmiddel vast.

Als u zwanger wordt, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel (zie rubriek 2, 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Het is niet bekend of JERAYGO in de moedermelk komt. Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel inneemt (zie rubriek 2, 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'). Praat hierover met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

JERAYGO kan bijwerkingen zoals hoofdpijn of een lage bloeddruk (hypotensie) veroorzaken (vermeld in rubriek 4). Dit kan van invloed zijn op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

JERAYGO bevat lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat een suiker die lactose wordt genoemd. Als u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts bepaalt de dosis JERAYGO die u moet innemen. De aanbevolen dosering is 1 tablet van 12,5 mg per dag. Daarna kan de dosis worden verhoogd naar 1 tablet van 25 mg per dag, als u geen bijwerkingen heeft en als uw arts vindt dat uw bloeddruk nog lager moet zijn.

De tabletten zijn gemaakt om heel te worden doorgeslikt. U kunt dit geneesmiddel met of zonder maaltijden innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten dit middel in te nemen, neem uw normale dosis dan de volgende dag in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem niet twee doses op dezelfde dag in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet dit geneesmiddel blijven innemen om uw hoge bloeddruk (hypertensie) onder controle te houden. Stop niet met het innemen van JERAYGO, behalve als u dit met uw arts heeft overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen ontstaan met dit geneesmiddel:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling, bijvoorbeeld van de enkels en de voeten / vasthouden van vocht (oedeem) (zie rubriek 2, 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?')

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Weinig rode bloedcellen of minder hemoglobine (anemie) (zie rubriek 2, 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?')
- Overgevoeligheid (allergische reacties)
- Moeite met ademen (dyspneu)
- Hoofdpijn
- Infecties van de bovenste luchtwegen (neus en keel)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Verhoogde levertests
- Te veel blozen (rode huid)
- Langzame nierfiltratie bij het begin van de behandeling
- Zwaarder worden bij het begin van de behandeling

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de verpakking (fles of blisterverpakking) na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (fles of blisterverpakkingen) ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is aprocitentan.

JERAYGO 12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 12,5 mg aprocitentan.

JERAYGO 25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 25 mg aprocitentan.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: natriumcroscarmellose (zie rubriek 2 "JERAYGO bevat lactose en natrium"), hydroxypropylcellulose, lactose monohydraat (zie rubriek 2 "JERAYGO bevat lactose en natrium"), magnesiumstearaat en microkristallijne cellulose.

Filmomhulling: poly(vinylalcohol) (E1203), hydroxypropylcellulose (E463), triethylcitraat, talk (E553b), colloïdale gehydrateerde siliciumdioxide (E551), titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide zwart (E172).

Hoe ziet JERAYGO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

JERAYGO 12,5 mg wordt geleverd als gele tot oranje, ronde dubbelbolle (6 mm in diameter) filmomhulde tablet (tablet), met de inscriptie "AN" aan 1 kant, en glad aan de andere kant.

JERAYGO 25 mg wordt geleverd als roze, ronde dubbelbolle (6 mm in diameter) filmomhulde tablet (tablet), met de inscriptie "AN" aan 1 kant, en "25" aan de andere kant.

JERAYGO (12,5 mg en 25 mg) is verkrijgbaar in flessen van 30 filmomhulde tabletten en in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 10 × 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.