

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filspari 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Filspari 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Filspari 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 200 mg sparsentaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 42 mg laktoosia.

Filspari 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 400 mg sparsentaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 84 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Filspari 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu merkintä ”105” ja toisella puolella ei ole mitään merkintöjä. Tabletin mitat ovat noin 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu merkintä ”021” ja toisella puolella ei ole mitään merkintöjä. Tabletin mitat ovat noin 18 mm × 8 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Filspari on tarkoitettu primaarista immunoglobuliini A- nefropatiaa (IgA-nefropatiaa) sairastavien aikuisten hoitoon, joilla virtsaan erittyvän proteiinin määrä on $\geq 1,0$ g/vrk (tai virtsan proteiini-kreatiinisuhde on $\geq 0,75$ g/g, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sparsentaanihoito aloitetaan annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen annos suurennetaan ylläpitoannokseen 400 mg kerran vuorokaudessa siedettävyydestä riippuen.

Annoksen sovittamiseen aloitusannoksesta 200 mg kerran vuorokaudessa ylläpitoannokseen 400 mg kerran vuorokaudessa on saatavilla 200 mg:n ja 400 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja ylläpitoannoksen saavuttamiseksi.

Jos potilailla on siedettävyyssongelmia (systolinen verenpaine ≤ 100 mmHg, diastolinen verenpaine ≤ 60 mmHg, edeema pahenee tai hyperkalemia), on suositeltavaa muokata muita samanaikaisia lääkkeitä ja sen jälkeen pienentää sparsentaaniannosta väliaikaisesti tai lopettaa sparsentaanihoito (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos sparsentaanihoito aloitetaan uudelleen hoidon keskeyttämisen jälkeen, voidaan harkita alkuperäisen antoaikataulun toistamista. Jos ilmenee pitkäkestoista hypotensiota tai muutoksia maksan toiminnassa, hoidon keskeyttämistä voidaan harkita joko sparsentaaniannoksen asteittaisen pienentämisen kautta tai ilman sitä (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, unohtunut annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Kaksinkertaisia tai ylimääräisiä annoksia ei pidä ottaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2). Iäkkäillä potilailla sparsentaanihoito tulee aloittaa annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Annoksen suurentaminen ylläpitoannokseen 400 mg kerran vuorokaudessa tulee tehdä varoen, siedettävyyden mukaan (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A tai Child-Pugh-luokka B, ks. kohta 5.2) sairastavien potilaiden sparsentaaniannosta ei tarvitse muuttaa.

Kliinistä kokemusta on vain vähän potilaista, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Siksi sparsentaania on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Sparsentaania ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla, eikä sen käyttämistä näille potilaille siksi suositella.

Kliinistä kokemusta on vain vähän potilaista, joiden aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) / alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvot ovat yli kaksinkertaiset normaalialueen ylärajaan (ULN) nähden. Siksi sparsentaania ei pidä aloittaa potilaille, joiden ASAT/ALAT $> 2 \times$ ULN (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä (vaiheen 2 krooninen munuaistauti [CKD]; arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea (vaiheen 3a ja 3b CKD; eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) munuaistauti. Farmakokineettisten tietojen perusteella annosmuutoksia ei voida suositella potilaille, joilla on vaikea munuaistauti (vaiheen 4 CKD; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaistautia sairastavista potilaista on vain vähän tietoa, joten sparsentaania ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Sparsentaania ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat saaneet munuaissiirteen, joten sparsentaania tulee käyttää tällaisille potilaille varoen.

Sparsentaania ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat dialyysihoitoa. Tällaisille potilaille ei suositella sparsentaanihoitoa.

Pediatriset potilaat

Filsparin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten, IgA-nefropatiaa sairastavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tablettien karvaan maun vuoksi ne on suositeltavaa niellä kokonaisina veden kera. Sparsentaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Angiotensiinireseptorin salpaajien (ARB), endoteliinireseptorin salpaajien (ERA) tai reniiniestäjien samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sparsentaanihoidon saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vasta kun on varmistettu, ettei nainen ole raskaana ja että hän käyttää tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Hypotensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) estäjien, kuten sparsentaanin, käyttöön on liittynyt hypotensiota. Sparsentaanihoidon aikana voi esiintyä hypotensiota, ja sitä on raportoitu enemmän iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on hypotension riski, tulee harkita muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käytön lopettamista tai annoksen muuttamista ja asianmukaisesta nesteytyksestä huolehtimista. Jos hypotensio kehittyy muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteen käytön lopettamisesta tai annoksen pienentämisestä huolimatta, tulee harkita sparsentaaniannoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Ohimenevä hypotensiivinen vaste ei ole vasta-aihe sparsentaanin käytön jatkamiselle. Hoitoa voidaan jatkaa verenpaineen vakautumisen jälkeen.

Jos hypotensio jatkuu verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käytön lopettamisesta tai annoksen pienentämisestä huolimatta, sparsentaaniannos tulee pienentää alkuperäiseen aloitusannokseen, kunnes verenpaine vakautuu. Sparsentaanihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos hypotension oireet jatkuvat vielä 2 viikkoa annoksen pienentämisen jälkeen. Sparsentaania on käytettävä varoen potilaille, joiden systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg (ks. kohta 4.2). Sparsentaaniannosta ei tule suurentaa potilailla, joiden systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg (ks. kohta 4.2).

Munuaistoiminnan häiriöt

RAAS-estäjien, kuten sparsentaanin, käyttöön on liittynyt ohimenevää seerumin kreatiniiniarvon nousua. Seerumin kreatiniiniarvon ohimenevää nousua voi esiintyä etenkin sparsentaanihoidon alussa (ks. kohta 4.8). Riskipotilaiden seerumin kreatiniiniarvoa ja seerumin kaliumarvoa on seurattava

määräajoin. Sparsentaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Potilaista, joiden eGFR on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, on vain vähän tietoa, joten sparsentaania ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Nesteen kertyminen elimistöön

Nesteen kertymistä elimistöön on liittynyt tyypin A endoteliinireseptoria (ET_AR) salpaavien lääkevalmisteiden, kuten sparsentaanin, käyttöön. Nesteen kertymistä elimistöön voi esiintyä sparsentaanihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Jos sparsentaanihoidon aikana ilmenee nesteen kertymistä, diureettihoitoa tai jo käytössä olevien diureettien annoksen suurentamista suositellaan ennen sparsentaaniannoksen muuttamista. Diureettihoitoa voidaan harkita potilaille, joilla on merkkejä nesteen kertymisestä ennen sparsentaanihoidon aloittamista.

Sparsentaania ei ole tutkittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi sparsentaania on käytettävä varoen sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan toiminta

Sparsentaanihoidon yhteydessä on todettu ALAT- tai ASAT-arvojen nousua vähintään tasolle $3 \times \text{ULN}$ (ks. kohta 4.8). Sparsentaanihoitoa saavilla potilailla ei ole todettu samanaikaista bilirubiiniarvon nousua tasolle $> 2 \times \text{ULN}$ eikä maksan vajaatoimintatapauksia. Näin ollen mahdollisesti vakavan maksatoksisuuden riskin pienentämiseksi seerumin aminotransferaasiarvot ja kokonaisbilirubiini on tarkistettava ennen hoidon aloittamista, ja arvoja on seurattava kolmen kuukauden välein.

Potilaita on seurattava maksavaurion merkkien varalta. Jos potilaalla ilmenee pitkäkestoista, selittämätöntä, kliinisesti merkittävää ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousua, tai jos arvojen nousuun liittyy bilirubiiniarvon nousu tasolle $> 2 \times \text{ULN}$, tai jos ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousun yhteydessä esiintyy maksavaurion merkkejä tai oireita (esim. keltaisuutta), sparsentaanihoito on lopetettava.

Sparsentaanihoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita vasta, kun maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot ovat palanneet hoitoa edeltävälle tasolle ja vain, jos potilaalla ei ole maksatoksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita. Sparsentaanihoidon aloittamista tulee välttää, jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat koholla ($> 2 \times \text{ULN}$) ennen lääkkeen käytön aloittamista (ks. kohta 4.2).

Kliinistä kokemusta on vain vähän potilaista, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Siksi sparsentaania on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) tuplasalpaus

On osoitettu, että angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö suurentaa hypotension, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (mukaan lukien munuaisten akuutin vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAAS:n tuplasalpausta ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia (sparsentaanin osittainen vaikutusmekanismi) tai reniinin estäjiä yhdistelemällä ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Jos tuplasalpausta pidetään täysin välttämättömänä, se tulee tehdä ainoastaan erikoislääkärin valvonnassa ja sen yhteydessä tulee seurata tiheästi munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta.

Hyperkalemia

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,5 \text{ mmol/l}$. Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden kohdalla, hyperkalemiaa voi esiintyä sparsentaanihoidon aikana erityisesti munuaisten vajaatoiminnan ja/tai sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. Seerumin kaliumin tarkkaa seuranta suositellaan riskipotilailla. Jos

potilailla ilmenee kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa, suositellaan samanaikaisten lääkevalmisteiden säätämistä tai tilapäistä annoksen pienentämistä tai lopettamista. Jos seerumin kaliumpitoisuus on > 5,5 mmol/l, on harkittava lääkityksen lopettamista.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Angiotensiinireseptorin salpaajien (ARB), endoteliinireseptorin salpaajien (ERA) ja reniininestäjien samanaikainen käyttö

Sparsentaanin samanaikainen käyttö endoteliinireseptorin salpaajien, kuten bosentaanin, ambrisentaanin, masitentaanin, sitaksentaanin, kanssa, angiotensiinireseptorin salpaajien, kuten irbesartaanin, losartaanin, valsartaanin, kandesartaanin, telmisartaanin, kanssa tai reniininestäjien, kuten aliskireenin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sparsentaanin samanaikainen käyttö ACE:n estäjien ja mineralokortikoidireseptorin salpaajien kanssa

Sparsentaanin samanaikaiseen käyttöön mineralokortikoidireseptorin (aldosteronireseptorin) salpaajien, kuten spironolaktonin ja finerenonin, kanssa odotetaan liittyvän hyperkalemian riskin suurenemista.

Sparsentaanin ja ACE:n estäjien, kuten enalapriilin tai lisinopriilin, yhdistelmän käytöstä ei ole tietoja. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) tuplasalpaukseen ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorien salpaajien tai aliskireenin yhdistelmäkäytöllä liittyy suurempi haittavaikutusten, kuten hypotension, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (mukaan lukien munuaisten akuutin vajaatoiminnan) esiintymistiheys kuin käytettäessä yksittäistä RAA-järjestelmään vaikuttavaa lääkeainetta (ks. kohta 5.1).

Sparsentaanin käyttö ACE:n estäjien, kuten enalapriilin tai lisinopriilin, kanssa vaatii varovaisuutta, ja potilaan verenpainetta, kaliumarvoja ja munuaisten toimintaa on seurattava (katso kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö kaliumlisien ja kaliumia säästävien diureettien kanssa

Tyypin 1 angiotensiini II -reseptoria (AT₁R) salpaavia lääkevalmisteita saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa (ks. kohta 4.8). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kuten spironolaktonin, eplerenonin, triamterenin tai amiloridin, kanssa tai kaliumia sisältävien ruokasuolavalmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa hyperkalemian riskiä, joten sitä ei suositella.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sparsentaaniin

Sparsentaani metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 (CYP)3A:n välityksellä.

Voimakkaat ja kohtalaisen voimakkaat CYP3A:n estäjät

Sparsentaanin ja itrakonatsolin (voimakas CYP3A:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi sparsentaanin C_{max}-arvoa 1,3-kertaisesti ja AUC_{0-inf}-arvoa 2,7-kertaisesti. Voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten bosepreviirin, telapreviirin, klaritromysiinin, indinaviirin, lopinaviiri/ritonaviirin, itrakonatsolin, nefatsodonin, ritonaviirin, greipin ja greippimehun, samanaikaista käyttöä ei suositella.

Sparsentaanin ja siklosporiinin (kohtalaisen voimakas CYP3A:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi sparsentaanin C_{max} -arvoa 1,4-kertaisesti ja AUC_{0-inf} -arvoa 1,7-kertaisesti. Kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien, kuten konivaptaanin, flukonatsolin ja nelfinaviirin, samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta.

CYP3A:n indusorit

Sparsentaani on CYP3A:n substraatti. Samanaikainen käyttö kohtalaisen tai voimakkaan CYP3A:n indusorin, kuten rifampisiinin, efavirentsin, deksametasonin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja fenobarbitaalin, kanssa vähentää sparsentaanialtistusta, mikä voi heikentää sparsentaanin tehoa. Sen vuoksi kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusorien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Mahahappoa vähentävät aineet

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella happoa vähentävän aineen samanaikaisella käytöllä sparsentaanihoidon aikana ei pitäisi olla tilastollisesti merkittävää vaikutusta sparsentaanin farmakokineettiseen vaihteluun. Mahalaukun pH-arvoa muuttavia aineita, kuten antasidemia, protonipumpun estäjiä ja histamiinin H_2 -reseptorin antagonistia, saa käyttää samanaikaisesti sparsentaanin kanssa.

Sparsentaanin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro sparsentaani sekä esti että indusoi CYP3A:ta ja indusoi CYP2B6:ta, CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää.

Sparsentaanin vakaassa tilassa CYP3A4:n substraatti midatsolaamin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut midatsolaamin systeemiseen altistukseen. Vakaassa tilassa olevan sparsentaanin ja bupropionin (CYP2B6:n substraatti) samanaikainen käyttö pienensi bupropionin C_{max} -arvoa 1,5-kertaisesti ja AUC_{0-inf} -arvoa 1,5-kertaisesti. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos sparsentaania käytetään vakaassa tilassa samanaikaisesti CYP3A4:n tai CYP2B6:n substraattien kanssa.

Sparsentaanin aiheuttaman CYP2C9- ja CYP2C19-induktion merkitystä ei ole arvioitu kliinisessä tutkimuksessa. Sparsentaania ja CYP2C9-substraattia, kuten s-varfariinia, fenytoiinia ja ibuprofeenia, tai CYP2C19-substraattia, kuten omepratsolia ja fenytoiinia, on annettava samanaikaisesti varoen.

Sparsentaanin kerta-annoksen aiheuttaman CYP3A4:n eston merkitystä ei ole arvioitu kliinisessä tutkimuksessa. Sparsentaani on CYP3A4:n estäjä ja voi sen johdosta vaikuttaa sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat CYP3A4-substraatteja, kun sparsentaanihoito aloitetaan.

Sparsentaanin aloittaminen samanaikaisena lääkityksenä CYP3A4-substraatin, kuten alfentaniilin, konivaptaanin, indinaviirin, siklosporiinin ja takrolimuusin, kanssa on tämän takia tehtävä varoen.

Sparsentaani on P-gp-, BCRP-, OATP1B3- ja OAT3- kuljettajaproteiinien estäjä *in vitro*.

Sparsentaanin P-gp:tä estävän vaikutuksen merkitystä ei ole arvioitu kliinisessä tutkimuksessa.

Sparsentaania ja P-gp:tä estävää substraattia on annettava samanaikaisesti varoen, jos tiedetään, että P-gp:n esto vaikuttaa merkittävästi imeytymiseen.

Sparsentaanin ja pitavastatiinin (OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n substraatti) samanaikainen käyttö pienensi pitavastatiinin C_{max} -arvoa 1,2-kertaisesti ja AUC_{0-inf} -arvoa 1,4-kertaisesti. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos sparsentaania käytetään samanaikaisesti OATP1B1:n, OATP1B3:n tai BCRP:n substraattien kanssa.

Kliinisessä tutkimuksessa ei ole tutkittu sparsentaanin vaikutusta herkkään OAT3-substraattiin.

Sparsentaani ei kuitenkaan 800 mg:n annoksella näytä vaikuttavan biomarkkeriin 6 β -hydroksikortisoli (OAT3:n substraatti), mikä osoittaa, että kliininen vaikutus on todennäköisesti rajallinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sparsentaanihoidon saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vasta kun on varmistettu, ettei nainen ole raskaana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja edelleen 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sparsentaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Filspari on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Fysikaalis-kemialliset tiedot viittaavat siihen, että sparsentaani erittyy ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sparsentaania ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja sparsentaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa ei havaittu urosten tai naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Filsparilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tutkimuksia sparsentaanin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. On kuitenkin otettava huomioon, että sparsentaanhoidon aikana voi esiintyä heitehuimausta (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla esiintyy heitehuimausta, on ohjeistettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes oireet ovat laantuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja lääkkeen haittavaikutuksia olivat hypotensio (10,8 %), hyperkalemia (9,6 %), heitehuimaus (7,8 %) ja perifeerinen edeema (5,4 %). Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli akuutti munuaisvaurio (0,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Aktiivikontrolloiduissa vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset sparsentaania saaneilla potilailla, jotka sairastivat kroonista munuaistautia, mukaan lukien IgA-nefropatia ja fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS) (N=446), on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA-järjestelmän mukaisen elin- ja yleisyysluokituksen perusteella seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		-	Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia	-
Hermosto		Heitehuimaus Päänsärky	-
Verisuonisto	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio	-

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta Akuutti munuaisvaurio	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen edeema Väsymys	-
Tutkimukset		Veren kreatiniiniarvon suureneminen Transaminaasiarvojen suureneminen ^a	-

^a Transaminaasiarvojen suureneminen sisältää seuraavat suositellut termit: alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, gammaglutamyyliaminiotransferaasiarvon suureneminen ja maksaentsyymiarvojen suureneminen..

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hemoglobiiniarvon pieneneminen

PROTECT-tutkimuksessa anemiamia tai hemoglobiiniarvon pienenemistä raportoitiin haittavaikutuksena kahdella (1 %) sparsentaania saaneella tutkittavalla ja neljällä (2 %) irbesartaania saaneella tutkittavalla. Yleisesti ottaen hemoglobiiniarvoa ≤ 90 g/l milloin tahansa hoidon jälkeen raportoitiin sparsentaaniryhmässä seitsemällä tutkittavalla (3 %) ja irbesartaaniryhmässä neljällä tutkittavalla (2 %). Tämän laskun uskotaan johtuvan osittain hemodiluutiosta. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa anemian takia.

Maksaan liittyvät haittavaikutukset

PROTECT-tutkimuksessa yhteensä kuudella (3 %) sparsentaania saaneella tutkittavalla ja neljällä (2 %) irbesartaania saaneella tutkittavalla maksan transaminaasiarvot suurensivat yli kolminkertaisiksi normaalialueen ylärajaan verrattuna, ilman kokonaisbilirubiinin suurenemista, kun sparsentaaniryhmän tutkittavat olivat saaneet tutkimuslääkettä 168 päivän ajan ja irbesartaaniryhmän tutkittavat 407 päivän ajan. Mitkään tapahtumista eivät olleet vakavia, ne olivat oireettomia, suurin osa voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä ja kaikki ennalleen palautuvia. Lisäksi transaminaasiarvojen suurenemiselle tunnistettiin myös muita mahdollisia aiheuttavia tai vaikuttavia tekijöitä. Maksavaurion kliinisiä oireita ei havaittu. Sparsentaaniryhmässä tutkimuslääke lopetettiin kolmelta tutkittavalta haittavaikutusten uusiuduttua hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen, kun taas kahdella tutkittavalla sparsentaanihoito aloitettiin uudelleen ilman toistuvia maksaentsyymien kohoamisia.

Akuutti munuaisvaurio (AKI)

PROTECT-tutkimuksessa raportoitiin haittatapahtumana akuutti munuaisvaurio neljällä (2 %) sparsentaania saaneella tutkittavalla ja kolmella (1 %) irbesartaania saaneella tutkittavalla. Neljällä (2 %) sparsentaania saaneella tutkittavalla raportoitiin vakava akuutti munuaisvaurio, jotka olivat kaikki ennalleen palautuvia. Yksikään vakavista akuuteista munuaisvaurioista ei vaatinut dialyysihoitoa. Sparsentaaniryhmässä tutkimuslääkkeen antaminen lopetettiin kolmella tutkittavalla.

Hyperkalemia

PROTECT-tutkimuksessa raportoitiin haittatapahtumana hyperkalemiaa 20:lla (10 %) sparsentaania saaneella tutkittavalla ja 16:lla (8 %) irbesartaania saaneella tutkittavalla. Yksikään sparsentaania saaneiden tutkittavien tapahtumista ei ollut vakava, suurin osa oli voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä, ja kaikki olivat ennalleen palautuvia. Hyperkalemiaa johtuvia keskeytyksiä ei tehty. Hyperkalemian riski on suurentunut potilailla, joiden eGFR on alhainen.

Hypotensio

Sparsentaanihoidon yhteydessä on raportoitu hypotensiota. PROTECT-tutkimuksessa raportoitiin 12 %:lla sparsentaania saavista tutkittavista systolisen verenpaineen arvoa ≤ 100 mmHg ja 10 %:lla systolisen verenpaineen laskua yli 30 mmHg, kun irbesartaania saavilla tutkittavilla vastaavat arvot olivat 11 % ja 10 %. Sparsentaania saaneista tutkittavista vain 15 (7,4 %) oli ≥ 65 -vuotiaita.

Hypotensiota raportoitiin 20:llä (11 %) < 65-vuotiaalla tutkittavalla ja 6:llä (40 %) 65–74-vuotiaalla tutkittavalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Sparsentaania on annettu terveille henkilöille enintään 1 600 mg:n vuorokausiannoksina ilman näyttöä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Yliannostuksen (mahdollisesti hypotension merkkien ja oireiden) ilmetessä potilasta on seurattava tiiviisti ja hänelle on annettava asiaankuuluvaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: C09XX01

Vaikutusmekanismi

Sparsentaani on sekä endoteliini- että angiotensiinireseptorien salpaaja.

Se on yksittäinen molekyyli, joka toimii kaksoisvaikutteisena suuren affiniteetin ET_AR- ja AT₁R-salpaajana. Endoteliini 1 (ET_AR:n kautta) ja angiotensiini II (AT₁R:n kautta) toimivat IgA-nefropatian etenemiseen johtavien prosessien välittäjinä hemodynaamisten vaikutusten ja mesangiaalisten solujen lisääntymisen, proinflammatoristen ja profibroottisten välittäjäaineiden lisääntyneen ekspression ja aktiivisuuden, podosyyttien vaurioitumisen sekä oksidatiivisen stressin kautta. Sparsentaani estää sekä ET_AR:n että AT₁R:n aktivaatiota ja siten vähentää proteinuriaa ja hidastaa munuaistaudin etenemistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella ja plasebolla kontrolloidussa tutkimuksessa terveillä tutkittavilla sparsentaani aiheutti vähäistä QTcF-ajan pidentymistä, 8,8 millisekuntia (90 %:n CI: 5,9 - 11,8) annoksella 800 mg ja 8,1 millisekuntia (5,2 - 11,0) annoksella 1 600 mg. Toisessa tutkimuksessa terveillä tutkittavilla sparsentaanialtistus, joka ylitti ihmisen enimmäisannossuosituksen yli 2-kertaisesti, muutos oli 8,3 millisekuntia (6,69 - 9,90). Siten on epätodennäköistä, että sparsentaanilla olisi kliinisesti olennaista vaikutusta QT-ajan pitenemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sparsentanin, joka ei ole immunosuppressiivinen lääke, tehoa ja turvallisuutta on arvioitu IgA-nefropatiaa sairastavilla potilailla tehdyssä PROTECT-tutkimuksessa.

PROTECT on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu (110 viikkoa), aktiivikontrolloitu, maailmanlaajuinen vaiheen 3 monikeskustutkimus IgA-nefropatiaa sairastavilla potilailla. Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, mukaan lukien 15 (7,4 %) ≥ 65 -vuotiaasta sparsentaanihoitoa saanutta potilasta, joiden eGFR oli ≥ 30 ml/min/1,73 m² ja virtsaan erittyneen proteiinin kokonaismäärä $\geq 1,0$ g/vrk.

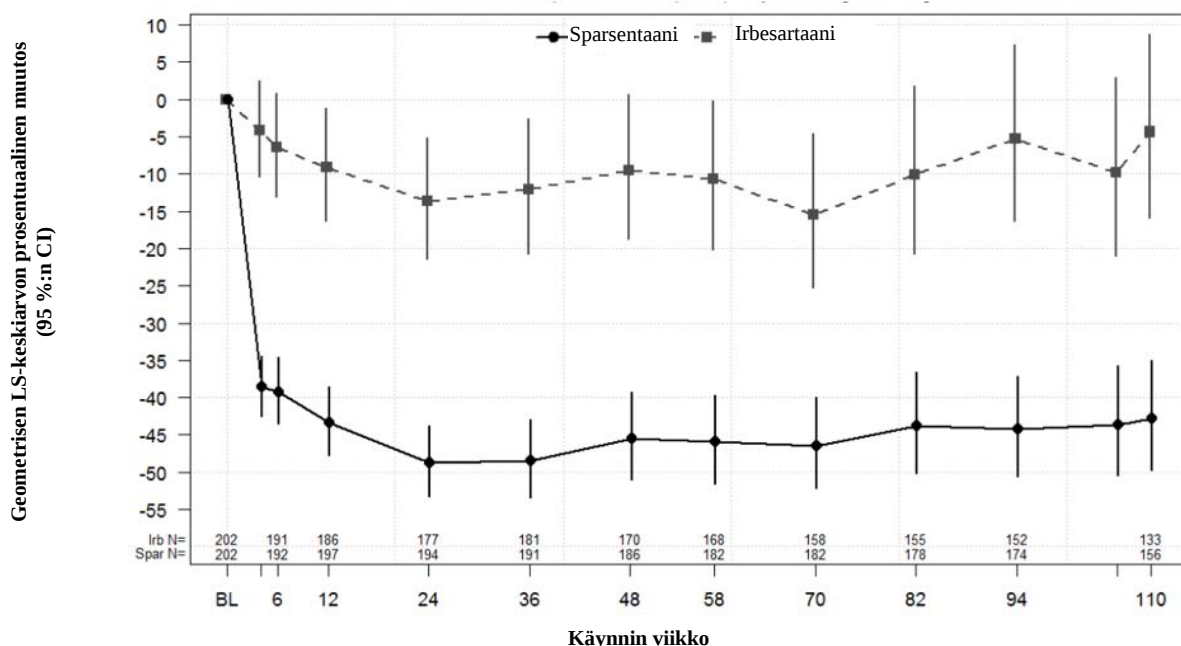
Ennen tutkimukseenottoa potilaat olivat saaneet suurinta siedettyä ACE:n estäjän ja/tai angiotensiinireseptorin salpaajan annosta vähintään 3 kuukauden ajan. ACE:n estäjän ja/tai angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö lopetettiin ennen sparsentaanihoidon aloittamista. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden kaliumarvo oli lähtötilanteessa yli 5,5 mmol/l.

Yhteensä 404 potilasta satunnaistettiin saamaan sparsentaania (n = 202) tai irbesartaania (n = 202). Hoito aloitettiin sparsentaaniannoksella 200 mg kerran vuorokaudessa tai irbesartaaniannoksella 150 mg kerran vuorokaudessa. Kun hoito oli kestänyt 14 vuorokautta, annosta titrattiin siedettävyyden mukaan suositusannokseen 400 mg sparsentaania kerran vuorokaudessa tai 300 mg irbesartaania kerran vuorokaudessa. Annoksen siedettävyys määriteltiin systoliseksi verenpaineeksi > 100 mmHg ja diastoliseksi verenpaineeksi > 60 mmHg 2 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen sekä haittatapahtumien (esim. turvotuksen pahenemisen) ja poikkeavien laboratoriolöydösten (esim. seerumin kalium > 5,5 mEq/l [5,5 mmol/l]) puuttumiseksi. RAAS- tai endoteliinijärjestelmän estäjien käyttö oli kiellettyä tutkimuksen aikana. Muiden luokkien verenpainelääkkeet olivat sallittuja siinä määrin kuin niiden käyttö oli tarpeellista tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi. Immunosuppressiivisten aineiden käyttö oli sallittua tutkimuksen aikana tutkijan harkinnan mukaan.

Lähtötilanteen eGFR- ja proteinuriaominaisuudet olivat vertailukelpoisia hoitoryhmien välillä. Kokonaispopulaatiossa eGFR:n keskiarvo (keskihajonta) oli 57 (24) ml/min/1,73 m² ja virtsan proteiini-kreatiniinisuhteen (UP/C) mediaani oli 1,24 g/g (kvartiilien välinen alue: 0,83 - 1,77). Keski-ikä oli 46 vuotta (vaihteluväli 18–76 vuotta); 70 % oli miehiä, 67 % valkoihoisia, 28 % aasialaisia, 1 % tummaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 3 % muiden rotujen edustajia.

Proteinurian ensisijainen analyysi tehtiin 36 viikon kuluttua noin 280 tutkittavan satunnaistamisesta sen määrittämiseksi, onko tehon ensisijainen päätetapahtuma eli UP/C-suhteen muutos lähtötilanteesta viikolla 36 tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma eli UP/C-suhteen muutos lähtötilanteesta viikolla 36 saavutettiin. Geometrisen keskiarvo UP/C viikolla 36 oli 0,62 g/g sparsentaanihaarassa ja 1,07 g/g irbesartaanihaarassa. UP/C-suhteen pienimmän neliösumman geometrisen keskiarvon prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 36 oli -49,8 % (95 %:n luottamusväli [CI]: -54,98; -43,95) sparsentaaniryhmässä vs. -15,1 % (95 %:n CI: -23,72; -5,39) irbesartaaniryhmässä (p < 0,0001). Lopullisessa analyysissä sparsentaani osoitti nopean ja yli 2 vuotta kestäväntä antiproteinurisen hoitotehon. UP/C:n geometrisen keskiarvo viikolla 110 oli 0,64 g/g sparsentaanihaarassa ja 1,09 g/g irbesartaanihaarassa. Se siis pieneni sparsentaaniryhmässä keskimäärin 42,8 % (95 % CI: -49,75, -34,97) lähtötilanteesta, kun irbesartaaniryhmässä vain 4,4 % (95 % CI: -15,84, 8,70). Sparsentaaniryhmässä todettiin johdonmukaisesti parannusta proteinurian vähenemisessä jo 4 viikon kohdalla, ja parannukset säilyivät viikolle 110 asti (kuva 1).

Kuva 1: Käyntikohtainen prosentuaalinen muutos lähtötilanteen virtsan proteiini/kreatiniini -suhteesta (PROTECT)



Huomautukset: UP/C:n pienimmän neliösumman mukautettu geometrinen keskiarvo lähtötilanteeseen nähden perustui longitudinaaliseen toistomittausmalliin, joka stratifioitiin seulontajakson eGFR-arvon ja proteinurian mukaan ja raportoitui prosentuaalisena muutoksena 95 %:n luottamusvälillä. Analyysi sisältää kaksoissokkoutetun jakson UP/C-tiedot kaikista potilaista, jotka satunnaistettiin ja jotka saivat vähintään 1 annoksen tutkimuslääkettä. Lähtötilanne määriteltiin viimeiseksi vahvistetuksi havainnoksi ennen lääkkeenannon aloittamista, aloitushetki mukaan lukien. Lyhenteet: CI = luottamusväli; eGFR = arvioitu glomerulusten suodatusnopeus; LS = pienin neliösumma; UP/C = virtsan proteiini-kreatiinisuhte.

Arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR)

Vahvistavan analyysissä sparsentaanin parannus irbesartaaniin verrattuna oli kahden vuoden eGFR:n pitkäaikaisessa käyrässä (eli kuudesta viikosta eteenpäin) 1,1 ml/min/1,73 m² vuodessa (95 %:n CI: 0,07 - 2,12; p = 0,037). Vastaava kahden vuoden eGFR-käyrä parani kokonaisuudessaan (eli lähtötasosta eteenpäin) 1,0 ml/min/1,73 m² vuodessa (95 %:n CI: -0,03 - 1,94; p = 0,058). EGFR:n absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kahden vuoden kuluttua oli - 5,8 ml/min/1,73 m² (95 %:n CI: -7,38 - 4,24) sparsentaanilla ja -9,5 ml/min/1,73 m² (95 %:n CI: -11,17 - -7,89) irbesartaanilla.

Lisätietoa

ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttämistä yhdistelmänä on tutkittu kahdessa suuressa satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa, jotka olivat ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). ONTARGET-tutkimuksessa tutkittavilla oli aiempi sydän- ja verisuonisairaus tai aivoverisuonisairaus tai tyypin 2 diabetes mellitus, johon liittyi näyttöä pääte-elimien vauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa tutkittavilla oli tyypin 2 diabetes mellitus ja diabeettinen nefropatia. Kumpikaan tutkimus ei osoittanut merkitseviä suotuisia vaikutuksia munuaisia ja/tai sydäntä ja verisuonia koskevissa tuloksissa tai kuolevuudessa. Sen sijaan hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin suurentuneen monoterapiaan verrattuna. Samankaltaisten farmakodynaamisten ominaisuuksien vuoksi nämä tulokset ovat relevantteja myös muiden ACE:n estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien osalta. Sen vuoksi potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää yhtä aikaa ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia. ALTITUDE-tutkimuksessa (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) selvitettiin, millaista hyötyä olisi aliskireenin lisäämisestä standardihoitoon ACE:n estäjällä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajalla potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus sekä joko krooninen munuaistauti tai sydän- ja verisuonitauti tai molemmat. Tutkimus lopetettiin ennenaikaisesti haitallisten tulosten suurentuneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat molemmat numeerisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin plaseboryhmässä, ja aliskireeniryhmässä raportoitui kiinnostuksen kohteena olevia haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia (hyperkalemiaa, hypotensiota ja munuaisten vajaatoimintaa) useammin kuin plaseboryhmässä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Filspari-valmisteen käytöstä immunoglobuliini A -nefropatian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sparsentaanin suun kautta annetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 3 tuntia.

Sparsentaanin suun kautta annetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen geometrinen C_{max}-keskiarvo on 6,97 µg/ml ja AUC-keskiarvo 83 µg × h/ml. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa, eikä altistuksen kertymistä tapahdu suositellulla annostuksella.

Kun sparsentaania annetaan 400 mg vuorokaudessa suun kautta, vakaan tilan geometrinen C_{max}-keskiarvo on 6,47 µg/ml ja AUC-keskiarvo 63,6 µg × h/ml.

Ruoan vaikutus

Enintään 400 mg:n annoksia käytettäessä runsaasti rasvaa sisältävällä aterialla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sparsentaanialtistukseen. Sparsentaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 61,4 l.

Sparsentaani sitoutuu suuressa määrin (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin, voimakkaimmin albumiiniin ja kohtalaisessa määrin happamaan α 1-glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Sparsentaani metaboloituu pääosin CYP3A4-välitteisesti mutta siihen osallistuvat vähäisessä määrin myös CYP2C8, 2C9 ja 3A5. Kanta-aine on tärkein ihmisen plasmassa oleva entiteetti, ja sitä oli noin 90 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta. Eräs vähäisempi hydroksyloitunut metaboliitti oli plasmassa ainoa metaboliitti, jonka osuus oli > 1 % kokonaisradioaktiivisuudesta (noin 3 %). Sparsentaanin tärkein metaboliareitti oli oksidaatio ja dealkylaatio, ja ihmisen ulosteesta, plasmasta ja virtsasta tunnistettiin 9 metaboliittia.

Eliminaatio

Sparsentaanin puhdistuma riippuu ajasta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näennäinen puhdistuma on 3,88 l/h, ja se suurenee vakaassa tilassa tasolle 5,11 l/h.

Sparsentaanin puoliintumisaika vakaassa tilassa on arviolta noin 9,6 tuntia.

Yhden 400 mg:n radiomerkityn sparsentaaniannoksen jälkeen 82 % annoksen radioaktiivisuudesta mitattiin 10 vuorokauden keräysjakson aikana seuraavasti: 80 % ulosteesta, josta 9 % erittyi muuttumattomassa muodossa, ja 2 % virtsasta, johon vain vähäinen määrä erittyi muuttumattomassa muodossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sparsentaanin $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurenevät vähemmän kuin suhteessa annokseen 200–1 600 mg:n kerta-annosten antamisen jälkeen. Sparsentaanin farmakokinetiikan todettiin olevan riippuvainen ajasta, eikä vakaassa tilassa tapahtunut $C_{\max}$:n kertymistä mutta AUC-arvo laski annoksilla 400–800 mg vuorokaudessa.

Eritvisryhmät

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi plasman sparsentaanialtistukseen. Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2). Sparsentaania ei ole tutkittu yli 75-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Nimenomaan maksan vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa systeeminen altistus yhden 400 mg:n sparsentaaniannoksen jälkeen oli samaa luokkaa potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai Child-Pugh-luokka B), ja potilailla, joiden maksa toimi normaalisti. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Sparsentaania tulee käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja, eikä sparsentaanin käyttöä näille potilaille (Child-Pugh-luokka C) siksi suositella (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaistauti. Sen perusteella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta farmakokinetiikkaan verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min). Loppuvaiheen munuaistautia (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja.

Saatavilla olevien vähäisten tietojen perusteella annosmuutoksia ei voida suositella potilaille, joilla on vaikea munuaistauti (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², ks. kohta 4.2). Sparsentaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaistauti tai jotka saavat dialyysihoitoa, joten sparsentaania ei suositella näille potilaille. Sparsentaania ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat saaneet munuaissiirteen, joten tässä potilasryhmässä sparsentaania tulee käyttää varoen (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan iällä, sukupuolella tai rodulla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sparsentaanin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta ja poikasten kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa molemmilla lajeilla havaittiin kehitystoksisuutta. Rotilla annoksesta riippuvia teratogeenisiä vaikutuksia, kuten kraniofasiaalisia epämuodostumia, luuston poikkeavuuksia, alkio- ja sikiökuolleisuuden lisääntymistä ja sikiöiden painon pienenemistä todettiin kaikilla testatuilla sparsentaaniannoksilla, joissa altistukset olivat 8-kertaisia ihmisten altistukseen annoksella 800 mg/vrk ja 13-kertaisia ihmisten altistukseen annoksella 400 mg/vrk. Kaniineilla ei esiintynyt sikiöiden epämuodostumia eikä alkioiden ja sikiöiden elinkelpoisuuteen tai sikiönkasvuun kohdistuneita vaikutuksia, mutta luuston poikkeavuuksia (ylimääräisiä servikaalisia kylkiluita) esiintyi altistuksilla, jotka olivat noin 0,10–0,2-kertaisia ihmisten annoksilla 800 mg/vrk ja 400 mg/vrk saavutettuihin AUC-arvoihin nähden.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa emoon kohdistuvaa toksisuutta ja myös kuolemia havaittiin noin 8-kertaisilla ja 13-kertaisilla altistuksilla. Emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin noin 2-kertaisilla ja 3-kertaisilla altistuksilla ihmisten annoksilla 800 mg/vrk ja 400 mg/vrk saavutettuihin AUC-arvoihin nähden. Poikaskuolemien lisääntymistä ja kasvun heikentymistä esiintyi noin 8-kertaisilla ja 13-kertaisilla altistuksilla ja kasvun heikentymistä noin 2-kertaisilla ja 3-kertaisilla altistuksilla ihmisten annoksilla 800 mg/vrk ja 400 mg/vrk saavutettuihin AUC-arvoihin nähden.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Nuorilla rotilla tehdyissä tutkimuksissa osoitettiin, ettei yleisiä toksikologisia haittavaikutuksia esiintynyt enintään 10 mg/kg/vrk annoksin eikä uroksilla tai naarailla esiintynyt lisääntymistoksisuutta enintään 60 mg/kg/vrk annoksin, kun lääkkeenanto aloitettiin postnataalisena päivänä (PND) 14 (vastaa 1-vuotiaita lapsia). Vaskulaarista toksisuutta esiintyi annoksilla ≥ 3 mg/kg/vrk, kun lääkkeenanto aloitettiin PND-päivänä 7 (vastaa vastasyntyneitä vauvoja).

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Sparsentaania koskevien tutkimusten päätelmät osoittavat, että sparsentaania ei pidetä hitaasti hajoavana, biokertyvänä ja myrkyllisenä eikä erittäin hitaasti hajoavana ja erittäin voimakkaasti biokertyvänä. Sparsentaanin lääkemääräyksen mukaisen käytön ei odoteta aiheuttavan riskiä jätevedenpuhdistamolle, pinta- ja pohjavedelle, sedimentille eikä maaperälle (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosi
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi)
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa lapsiturvallinen polypropeenikorkki.

Pakkauskoko 30 kalvopäällysteistä tablettia tai monipakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/23/1788/001
EU/1/23/1788/002
EU/1/23/1788/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 huhtikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Filsparin käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineiden jakelutavat, sekä kaikista muista ohjelman osista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Filsparia markkinoidaan, kaikki potilaat, joiden odotetaan käyttävän Filsparia, ovat nähneet seuraavan koulutusmateriaalin:

Potilaskortti:

- kuvaus Filspari-valmisteseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä
- ohjeistus, ettei Filspari-valmistetta saa ottaa raskauden aikana tai raskautta suunniteltaessa
- suositus tehokkaiden ehkäisymenetelmien käytöstä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- ohjeistus tehdä raskaustesti ennen Filspari-hoidon aloittamista
- ohjeistus ottaa yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos potilas tulee tai epäilee tullessa raskaaksi
- ohjeistus maksan toiminnan (seerumin aminotransferaasiarvojen ja kokonaisbilirubiinin) säännöllisestä seurannasta
- lääkkeen aiheuttaman maksavaurion merkit ja oireet sekä ohjeet siitä, milloin on hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filspari 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sparsentaani

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sparsentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1788/001– 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Filspari 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filspari 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

sparsentaani

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sparsentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vifor France

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1788/001– 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filspari 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
sparsentaani

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sparsentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/23/1788/002 – 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Filspari 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS (MONIPAKKAUS) – 90 (KOLME 30 TABLETIN PAKKAUSTA)
KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA (BLUE BOXIN KANSSA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filspari 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
sparsentaani

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sparsentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/23/1788/003 –90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Filspari 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN SISÄKOTELO (ILMAN BLUE BOXIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filspari 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
sparsentaani

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sparsentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkauksen osa. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/23/1788/003 – 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Filspari 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filspari 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
sparsentaani

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sparsentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällystetty
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vifor France

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/23/1788/002 – 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/23/1788/003 – 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Potilaskortti

Sivu 4 (takasivu)

Hoitopaikka: _____
Lääkkeen määränneen lääkärin nimi: _____
Lääkkeen määränneen lääkärin puhelinnumero: _____
Jos haluat lisätietoja Filspari-valmisteesta, lue pakkausseloste huolellisesti. Jos sinulla on kysyttävää hoidosta, käänny lääkärin puoleen.
Vifor France

Sivu 1 (etusivu)

Potilaskortti - Filspari Tärkeitä turvallisuustietoja Filspari-valmistetta käyttäville potilaille Tämä kortti sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen Filspari-hoidon aikana. Pidä tämä kortti aina mukanas ja näytä se kaikille sinua hoitaville lääkäreille. Jos tulet tai epäilet tullesasi raskaaksi Filspari-hoidon aikana tai pian Filspari-hoidon lopettamisen jälkeen (1 kuukauden kuluessa), tai jos sinulla esiintyy maksan toimintahäiriön merkkejä, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Sivu 2 (vasen sisäsivu)

Raskaus Älä ota Filspari-valmistetta, jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Filspari saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta. Ehkäisy Jos raskaaksi tuleminen on mahdollista, käytä luotettavaa ehkäisyä Filspari-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele tästä lääkärin kanssa. Raskaustesti Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Filspari-hoidon aloittamista.
--

Sivu 3 (oikea sisäsivu)

Maksan toiminnan seuranta Lääkäri tarkistaa maksasi toiminnan ennen Filspari-hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana ja keskeyttää hoidon tarvittaessa. On tärkeää, että käyt näissä lääkärin määräämissä kokeissa. Maksan toimintahäiriön merkkejä: pahoinvointi (oksettava olo), oksentelu, kuume (korkea ruumiinlämpö), vatsakipu, keltaisuus (ihon tai silmävalkuaisten keltaisuus), virtsan tumma väri, ihon kutina, voimattomuus tai väsymys (epätavallinen uupumus), flunssan kaltainen oireyhtymä (nivel- ja lihaskipu ja kuume) Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä välittömästi lääkärille.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Filspari 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Filspari 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen
sparsentaani

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Pakkaus sisältää myös potilaskortin. Lue se huolellisesti, sillä se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen Filspari-hoitoa ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Filspari on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Filspari-valmistetta
3. Miten Filspari-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Filspari-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Filspari on ja mihin sitä käytetään

Filspari-valmisteen vaikuttava aine on sparsentaani. Filspari vaikuttaa siten, että se salpaa kahden munuaistoiminnan säätelyyn vaikuttavan hormonin eli endoteliinin ja angiotensiinin reseptoreja.

Filspari-valmistetta käytetään primaarisen immunoglobuliini A -nefropatian (IgA-nefropatian) hoitoon aikuisille, joilla virtsaan erittyvän proteiinin määrä on $\geq 1,0$ g/vrk (tai virtsan proteiini-kreatiinisuhde on $\geq 0,75$ g/g).

Primaarinen IgA-nefropatia on sairaus, joka johtuu siitä, että immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) tuottaa virheellisen version immunoglobuliini A:ksi (IgA) kutsutusta vasta-aineesta, joka kertyy munuaisten pieniin verisuonikimppuihin, joita kutsutaan munuaiskeräsiiksi ja jotka suodattavat verta. Tämä kertymä vaurioittaa munuaiskeräsiä, mikä aiheuttaa veren ja proteiinin vuotamista virtsaan.

Filspari estää kahden hormonin, endoteliinin ja angiotensiinin, kohdereseptoreita, joilla on merkitystä munuaisissa tapahtuvien prosessien, kuten tulehduksen, säätelyssä ja jotka johtavat munuaisvaurion etenemiseen. Estämällä näitä reseptoreita Filspari vähentää virtsaan vuotavan proteiinin määrää ja auttaa siten hidastamaan taudin etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Filspari-valmistetta

Älä ota Filspari-valmistetta, jos

- olet allerginen sparsentaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemista. (Ks. kohta 2 ”Raskaus ja imetys”).
- otat mitä tahansa seuraavista lääkkeistä, joita käytetään pääasiassa korkean verenpaineen hoitoon:
 - o angiotensiinireseptorin salpaajat (kuten irbesartaani, losartaani, valsartaani, kandesartaani, telmisartaani)
 - o endoteliinireseptorin salpaajat (kuten bosentaani, ambrisentaani, masitentaani, sitaksentaani) tai
 - o reniinin estäjät (kuten aliskireeni).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Filspari-valmistetta, jos:

- sinulla on matala verenpaine (hypotensio). Matalaa verenpainetta saattaa esiintyä useammin iäkkäillä potilailla – lääkäri saattaa tarkistaa verenpaineesi hoidon aikana ja muuttaa Filspari-annosta tai keskeyttää Filspari-hoidon tarvittaessa
- munuaistesi toiminta on heikentynyt – lääkäri saattaa tehdä lisätutkimuksia munuaistesi toiminnan seuraamiseksi (määrittämällä veren kreatiniini- ja kaliumpitoisuudet)
- sinulla ilmenee käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotusta, joka johtuu nesteen kertymisestä elimistöön – lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan lisäksi nesteenpoistolääkkeitä tai muuttaa Filspari-annosta
- sinulla on maksaongelmia – lääkäri ottaa sinulta verikokeita ennen Filspari-hoitoa ja säännöllisesti sen aikana maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Tarvittaessa lääkäri voi keskeyttää Filspari-hoidon. Maksan toimintahäiriön merkkejä ovat: pahoinvointi (oksettava olo), oksentelu, kuume (korkea ruumiinlämpö), vatsakipu, keltaisuus (ihon tai silmävalkuaisten keltaisuus), virtsan tumma väri, ihon kutina, voimattomuus tai väsymys (epätavallinen uupumus), flunssan kaltaiset oireet (nivel- ja lihaskipu ja kuume). Jos huomaat jonkin näistä oireista, **kerro siitä välittömästi lääkärille.**

Lapset ja nuoret

Filspari-valmistetta ei suositella alle 18 vuoden ikäisille lapsille, sillä sitä ei ole tutkittu tällä ikäryhmällä.

Muut lääkevalmisteet ja Filspari

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä korkean verenpaineen hoitoon. Älä ota Filspari-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä: angiotensiinireseptorin salpaajat, endoteliinireseptorin salpaajat ja reniinin estäjät (aliskireeniä sisältävät lääkkeet). (ks. kohta 2 ”Älä ota Filspari-valmistetta”)

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos käytät mitä tahansa seuraavista lääkkeistä:

Filsparin ja seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä haittavaikutuksia:

- enalapriili tai lisinopriili (tai samankaltaiset ACE:n estäjä-lääkkeet), joita käytetään yleensä korkean verenpaineen hoitoon tai jostakin muusta syystä. Haittavaikutuksia voivat olla matala veripaine makuulta tai istumalta noustessa, korkea veren kaliumpitoisuus ja munuaisten toiminnan heikkeneminen.
- spironolaktoni tai eplerenoni (tai samankaltaiset MRA-lääkkeet), joita käytetään yleensä nesteenpoistoon tai sydänsairauksien hoitoon. Ne voivat suurentaa veren kaliumpitoisuutta.
- kaliumlisät, kaliumia säästävät lääkkeet (kuten nesteenpoistolääkkeet eli diureetit) tai kaliumia sisältävät ruokasuolavalmisteet. Ne voivat suurentaa veren kaliumpitoisuutta.
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten itrakonatsoli, flukonatsoli).

- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten klaritromysiini, erytromysiini).

Filsparin vaikutusta voivat vähentää esimerkiksi seuraavat lääkkeet:

- rifampisiini, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon.
- jotkin HIV-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirentsi.
- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali.
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), jota käytetään masennukseen ja muihin sairauksiin.
- kortikosteroidit, kuten deksametasoni, joita käytetään pääasiassa tulehdusten hoitoon.

Filsparin vaikutusta voivat lisätä sellaiset lääkkeet kuin:

- bosepreviiri tai telapreviiri, joita käytetään hepatiitti C:n hoidossa
- konivaptaani, jota käytetään veren matalan natriumpitoisuuden hoitoon
- jotkin HIV-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri
- nefatsodoni, jota käytetään masennuksen hoitoon.
- lääkkeet, jotka estävät immuunijärjestelmän toimintaa ja estävät elinsiirron hylkimistä, kuten siklosporiini ja takrolimuusi.

Filspari ruuan ja juoman kanssa

Filspari-valmistetta käyttävien ei pidä syödä greippiä eikä juoda greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greippi ja greippimehu yhdessä Filsparin kanssa voivat aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Älä ota Filspari-valmistetta, jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Filspari saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Filspari-hoidon aloittamista.

- Jos raskaaksi tuleminen on mahdollista, käytä luotettavaa ehkäisyä Filspari-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele tästä lääkärin kanssa.
- Jos tulet tai epäilet tulles raskaaksi Filspari-hoidon aikana tai pian Filspari-hoidon lopettamisen jälkeen (1 kuukauden kuluessa), ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Ei tiedetä, erittyykö Filspari rintamaitoon. Älä imetä Filspari-hoidon aikana. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Filspari saattaa aiheuttaa heitehuimauksen kaltaisia haittavaikutuksia, joilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4). Odota, että nämä oireet menevät ohi, ennen kuin ajat tai käytät koneita.

Filspari sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Filspari sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Filspari-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suosittelun aloitusannos on yksi 200 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. 14 vuorokauden kuluttua lääkäri suurentaa annoksen 400 mg:aan (kaksi 200 mg Filsparia sisältävää tablettia tai yksi 400 mg Filsparia sisältävä tabletti) otettuna kerran vuorokaudessa ottaen huomioon, miten elimistösi sietää Filspari-hoitoa.

Tämän lääkkeen ottaminen

Tabletti on karvaan makuinen, joten nielaise se kokonaisena vesilasillisen kera.

Jos otat enemmän Filspari-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinulle on määrätty, sinulla voi esiintyä matalan verenpaineen merkkejä ja oireita.

Jos otat liian monta tablettia, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Filspari-valmistetta

Jätä unohtunut annos väliin. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- matala verenpaine (hypotensio)

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- huimauksen tai pyörrytyksen tunne seisomaan tai istumaan noustessa verenpaineen laskun vuoksi (ortostaattinen hypotensio)
- heitehuimaus
- veren suuri kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- nesteen kertyminen elimistöön (edeema eli turvotus), etenkin nilkoissa ja jalkaterissä
- väsymys (uupumus)
- heikentynyt munuaistoiminta (etenkin hoidon alussa; munuaisten vajaatoiminta)
- äkillinen munuaisten vajaatoiminta (etenkin hoidon alussa; äkillinen munuaisvaurio)
- veren kreatiniiniarvon suureneminen (lihaksissa syntyvä hajoamistuote, jota munuaiset poistavat)
- päänsärky
- verikokeissa näkyvät muutokset maksan toiminnassa.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- vähäinen punasolujen määrä (anemia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Filspari-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Filspari sisältää

- Vaikuttava aine on sparsentaani: Yksi Filspari 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sparsentaania. Yksi Filspari 400 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sparsentaania.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, laktoosi (ks. kohta 2 ”Filspari sisältää laktoosia”), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (ks. kohta 2 ”Filspari sisältää natriumia”), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, polyvinyylialkoholi, makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Filspari 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on merkitty toiselle puolelle numero ”105”. Tabletin mitat ovat noin 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on merkitty toiselle puolelle numero ”021”. Tabletin mitat ovat noin 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävässä pullossa. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävässä pullossa sekä monipakkauksessa, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 kalvopäällysteisen tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>