

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Filspari 200 mg filmom obložene tablete
Filspari 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 200 mg sparsentana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 42 mg laktoze.

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 400 mg sparsentana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 84 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete ovalnog oblika s utisnutom oznakom „105” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani. Dimenzije tableta iznose približno 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete ovalnog oblika s utisnutom oznakom „021” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani. Dimenzije tableta iznose približno 18 mm × 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Filspari je indiciran za liječenje primarne imunoglobulin A nefropatije (IgA nefropatija, IgAN) u odraslih bolesnika, uključujući one s izlučivanjem proteina u urinu $\geq 1,0$ g dnevno (ili s omjerom proteina i kreatinina u urinu $\geq 0,75$ g/g, vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje sparsentanom treba započeti dozom od 200 mg jedanput dnevno tijekom 14 dana, a zatim povećati dozu na dozu održavanja od 400 mg jedanput dnevno, ovisno o podnošljivosti.

Za titraciju od početne doze od 200 mg jedanput dnevno do doze održavanja od 400 mg jedanput dnevno, dostupne su filmom obložene tablete od 200 mg i 400 mg za postizanje doze održavanja.

Ako bolesnici imaju poteškoće s podnošenjem (sistolički krvni tlak [SKT] ≤ 100 mmHg, dijastolički krvni tlak ≤ 60 mmHg, pogoršanje edema ili hiperkalemija), preporučuje se prilagodba istodobno primjenjivanih lijekova, odnosno privremeno smanjenje doze ili prekidanje primjene sparsentana kao daljnje mjere (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prilikom nastavka liječenja sparsentanom nakon privremenog prekida, može se razmotriti ponavljanje početnog rasporeda doziranja. Prekid liječenja, bilo da mu je prethodilo smanjenje doze sparsentana ili ne, može se razmotriti u slučaju postojane hipotenzije ili promjena u funkciji jetre (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se propusti doza, tu propuštenu dozu potrebno je preskočiti, a sljedeću dozu uzeti u uobičajeno vrijeme prema rasporedu. Ne smije se uzeti dvostruka ili dodatna doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). U starijih bolesnika liječenje sparsentanom treba započeti s dozom od 200 mg jedanput dnevno tijekom 14 dana. Potreban je oprez prilikom povećanja na dozu održavanja od 400 mg jedanput dnevno, ovisno o podnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih podataka nije potrebna prilagodba doze sparsentana u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij A ili B prema Child-Pugh klasifikaciji; vidjeti dio 5.2).

Kliničko iskustvo s primjenom kod umjerenog oštećenja funkcije jetre je ograničeno. Stoga se sparsentan u tih bolesnika mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Sparsentan nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C prema Child-Pugh klasifikaciji), stoga se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Kliničko iskustvo s primjenom kod vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT) većih od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona (GGN) je ograničeno. Stoga se liječenje sparsentanom ne bi trebalo započinjati kod bolesnika s vrijednostima $AST/ALT > 2 \times GGN$ (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom (kronična bubrežna bolest [KBB] 2. stupnja; procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 m²) ili umjerenom (stupanj KBB-a 3a i 3b; eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) bolešću bubrega. Na temelju farmakokinetičkih podataka ne može se preporučiti prilagodba doze za bolesnike s teškom bubrežnom bolešću (KBB 4. stupnja; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.2). Budući da je kliničko iskustvo u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću ograničeno, sparsentan se u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Sparsentan nije ispitivan u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega. Stoga se kod takvih bolesnika sparsentan treba primjenjivati s oprezom.

Lijek sparsentan nije ispitivan u bolesnika koji su na dijalizi. Ne preporučuje se započinjanje primjene sparsentana u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Filspari u djece mlađe od 18 godina koja imaju IgAN nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Primjenjuje se kroz usta.

Radi izbjegavanja gorkog okusa preporučuje se progutati tablete cijele, s vodom. Sparsentan se može uzimati s hranom ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Istodobna primjena blokatora angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers*, ARB), antagonista endotelinskih receptora (engl. *endothelin receptor antagonists*, ERA) ili inhibitora renina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene reproduktivne dobi

U žena reproduktivne dobi liječenje sparsentanom smije se započeti samo nakon što se isključi trudnoća te uz primjenu učinkovite kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Hipotenzija

S primjenom inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), uključujući sparsentan, povezana je hipotenzija. Tijekom liječenja sparsentanom može doći do hipotenzije, a češće se prijavljuje u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s rizikom od hipotenzije potrebno je razmotriti prekid primjene ili prilagodbu doze drugih antihipertenziva te održavanje odgovarajućeg volumnog statusa. Ako se unatoč prekidu primjene ili smanjenju doze drugih antihipertenziva razvije hipotenzija, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene sparsentana. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za nastavak primjene sparsentana te se liječenje može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Ako je unatoč prekidu primjene ili smanjenju doze antihipertenziva hipotenzija i dalje prisutna, potrebno je smanjiti dozu sparsentana na početnu dok se krvni tlak ne stabilizira. Prekid primjene sparsentana treba razmotriti ako su simptomi hipotenzije i dalje prisutni 2 tjedna nakon smanjenja doze. U bolesnika s vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka ≤ 100 mmHg sparsentan treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.2). Doza sparsentana se ne bi trebala povećavati u bolesnika s vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka ≤ 100 mmHg (vidjeti dio 4.2).

Oštećena funkcija bubrega

S inhibitorima RAAS-a, uključujući sparsentan, povezan je prolazan porast razine kreatinina u serumu. Moguć je prolazan porast razine kreatinina u serumu, osobito na početku liječenja

sparsentanom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s tim rizikom potrebno je periodično provjeravati razine kreatinina i kalija u serumu. U bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije sparsentan treba primjenjivati uz oprez.

Budući da je kliničko iskustvo u bolesnika s eGFR-om $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ograničeno, sparsentan se u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Zadržavanje tekućine

S lijekovima koji antagoniziraju receptor endotelina tipa A (ET_AR), uključujući sparsentan, povezano je zadržavanje tekućine. Tijekom liječenja sparsentanom može doći do zadržavanja tekućine (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom liječenja sparsentanom dođe do zadržavanja tekućine, prije prilagodbe doze sparsentana preporučuje se liječenje diureticima ili povećanje doze diuretika koji se već primjenjuju. U bolesnika s dokazima zadržavanja tekućine prije početka liječenja sparsentanom može se razmotriti liječenje diureticima.

Sparsentan nije ispitan u bolesnika sa zatajenjem srca. Stoga se sparsentan u bolesnika sa zatajenjem srca mora primjenjivati uz oprez.

Funkcija jetre

Kod primjene sparsentana primijećen je porast razine ALT-a ili AST-a od najmanje $3 \times \text{GGN}$ (vidjeti dio 4.8). U bolesnika liječenih sparsentanom nije primijećen istodoban porast razine bilirubina $> 2 \times \text{GGN}$ ni slučajevi zatajenja jetre. Stoga je razinu aminotransferaza u serumu i ukupni bilirubin potrebno pratiti prije početka liječenja i nastaviti praćenje svaka tri mjeseca, kako bi se smanjio rizik od moguće teške hepatotoksičnosti.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova oštećenja jetre. Ako u bolesnika dođe do dugotrajnog, neobjašnjivog, klinički značajnog porasta razine ALT-a i/ili AST-a ili ako je porast popraćen porastom razine bilirubina $> 2 \times \text{GGN}$ ili ako je porast razine ALT-a i/ili AST-a popraćen znakovima ili simptomima oštećenja jetre (npr. žuticom), liječenje sparsentanom potrebno je prekinuti.

Ponovno uvođenje sparsentana može se razmotriti tek kada se razine jetrenih enzima i bilirubina vrate na vrijednosti prije liječenja i samo u bolesnika bez kliničkih simptoma hepatotoksičnosti. Izbjegavajte započinjanje liječenja sparsentanom u bolesnika s povišenom razinom aminotransferaza ($> 2 \times \text{GGN}$) prije početka primjene lijeka (vidjeti dio 4.2).

Kliničko iskustvo s umjerenim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Stoga se sparsentan u tih bolesnika mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.2).

Dvostruka blokada renin-angiotensin-aldosteron sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II (djelomično mehanizam sparsentana) ili inhibitora renina (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se liječenje dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnim, smije se provesti samo pod nadzorom specijaliste i uz učestalo pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Hiperkalemija

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s razinom kalija u serumu $> 5,5 \text{ mmol/l}$. Kao i kod drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, hiperkalemija se može pojaviti tijekom

liječenja sparsentanom, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili zatajenjem srca. Preporučuje se pažljivo praćenje razine kalija u serumu u rizičnih bolesnika. Ako bolesnici dožive klinički značajnu hiperkalemiju, preporučuje se prilagodba istodobno primjenjivanih lijekova ili privremeno smanjivanje doze ili prekid liječenja. Ako je razina kalija u serumu $> 5,5$ mmol/L treba razmotriti prekid liječenja.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena s ARB-ovima, ERA-ma i inhibitorima renina

Kontraindicirana je istodobna primjena sparsentana s ERA-ma kao što su bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaksentan, ARB-ovima kao što su irbesartan, losartan, valsartan, kandesartan, telmisartan ili inhibitorima renina kao što je aliskiren (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena s ACE inhibitorima i inhibitorima mineralokortikoidnih receptora

Očekuje se povezanost istodobne primjene sparsentana i inhibitora mineralokortikoidnih (aldosteron) receptora, kao što su spironolakton i finerenon, s povećanim rizikom od hiperkalemije.

Nema podataka o kombinaciji sparsentana s ACE inhibitorima kao što su enalapril ili lizinopril. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dio 5.1). Sparsentan je u kombinaciji s ACE inhibitorima kao što su enalapril ili lizinopril potrebno primjenjivati uz oprez te pratiti krvni tlak, kalij i funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s nadomjescima kalija i diureticima koji štede kalij

Budući da se u bolesnika liječenih lijekovima koji antagoniziraju receptor angiotenzina II tipa 1 (AT_1R) može pojaviti hiperkalemija (vidjeti dio 4.8), istodobna primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij kao što su spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid, ili zamjena za sol koje sadrže kalij, može povećati rizik od hiperkalemije te se ne preporučuje.

Učinak drugih lijekova na sparsentan

Sparsentan se primarno metabolizira putem citokroma P450 (CYP)3A.

Jaki i umjereni inhibitori CYP3A

Istodobna primjena sparsentana s itrakonazolom (jakim inhibitorom CYP3A) povećala je C_{max} sparsentana za 1,3 puta i AUC_{0-inf} za 2,7 puta. Ne preporučuje se istodobna primjena s jakim inhibitorom CYP3A kao što su boceprevir, telaprevir, klaritromicin, indinavir, lopinavir/ritonavir, itrakonazol, nefazodon, ritonavir, grejp i sok od grejpa.

Istodobna primjena sparsentana s ciklosporinom (umjerenim inhibitorom CYP3A) povećala je $C_{\max}$ sparsentana za 1,4 puta i $AUC_{0-\infty}$ za 1,7 puta. Kod istodobne primjene s umjerenim inhibitorom CYP3A kao što su konivaptan, flukonazol i nelfinavir, potreban je oprez.

Induktori CYP3A

Sparsentan je CYP3A supstrat. Istodobna primjena s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A kao što su rifampicin, efavirenz, deksametazon, karbamazepin, fenitoin i fenobarbital smanjuje izloženost sparsentanu, što može smanjiti djelotvornost sparsentana. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena s umjerenim ili jakim induktorom CYP3A.

Lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline

Na temelju analize populacijske farmakokinetike (PK), istodobna primjena lijekova za smanjenje želučane kiseline tijekom liječenja sparsentanom ne bi imala statistički značajan utjecaj na varijabilnost farmakokinetike sparsentana. Lijekovi koji utječu na pH vrijednost u želucu kao što su antacidi, inhibitori protonske pumpe i antagonisti histaminskih H₂ receptora mogu se primjenjivati istodobno sa sparsentanom.

Učinak sparsentana na druge lijekove

Sparsentan je *in vitro* inhibitor i inducira CYP3A te inducira CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19. Istodobna primjena sparsentana u stanju dinamičke ravnoteže s CYP3A4 supstratom midazolamom nije imala učinka na sistemsku izloženost midazolamu. Istodobna primjena sparsentana u stanju dinamičke ravnoteže s bupropionom koji je supstrat CYP2B6 smanjila je $C_{\max}$ bupropiona za 1,5 puta, a $AUC_{0-\infty}$ za 1,5 puta. Nije potrebna prilagodba doze kada se sparsentan u stanju dinamičke ravnoteže kombinira sa supstratom CYP3A4 ili CYP2B6.

Značaj indukcije CYP2C9 i CYP2C19 sparsentanom nije procijenjen u kliničkom ispitivanju.

Istodobna primjena sparsentana sa supstratom CYP2C9 kao što su S-varfarin, fenitoin i ibuprofen ili sa supstratima CYP2C19 kao što su omeprazol i fenitoin zahtijeva oprez.

Značaj inhibicije CYP3A4 nakon jednokratne doze sparsentana nije procijenjen u kliničkom ispitivanju. Sparsentan je inhibitor CYP3A4 i stoga bi mogao utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4 kada se započne liječenje sparsentanom. Stoga, uvođenje sparsentana kao istodobno primjenjivanog lijeka uz lijek koji je supstrat CYP3A4 kao što je alfentanil, konivaptan, indinavir, ciklosporin i takrolimus zahtijeva oprez.

Sparsentan je *in vitro* inhibitor prijenosnika P-gp, BCRP, OATP1B3 i OAT3 u relevantnim koncentracijama.

Značaj inhibicije P-gp-a sparsentanom nije procijenjen u kliničkom ispitivanju. Istodobnu primjenu sparsentana sa supstratom podložnim inhibiciji P-gp-a treba provoditi s oprezom ako je poznato da inhibicija P-gp-a ima značajan učinak na apsorpciju.

Istodobna primjena sparsentana s pitavastatinom (supstratom prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) smanjila je $C_{\max}$ pitavastina za 1,2 puta i $AUC_{0-\infty}$ za 1,4 puta. Prilikom kombiniranja sparsentana sa supstratom prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 ili BCRP nije potrebna prilagodba doze. Nije provedeno kliničko ispitivanje kojim bi se ispitivao učinak sparsentana na osjetljivi supstrat prijenosnika OAT3. Međutim, čini se da u dozi od 800 mg sparsentan ne utječe na biomarker 6 β -hidroksikortizol (supstrat OAT3), što ukazuje na to da je klinički učinak najvjerojatnije ograničen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

U žena reproduktivne dobi liječenje sparsentanom smije se započeti samo nakon što se isključi trudnoća. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 1 mjesec nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sparsentana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Filspari je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Fizikalno-kemijski podaci ukazuju da se sparsentan izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Sparsentan se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o učinku sparsentana na plodnost u ljudi. Podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama ne upućuju na smanjenje plodnosti u mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Filspari može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja utjecaja sparsentana na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, potrebno je uzeti u obzir da se prilikom uzimanja sparsentana može javiti omaglica (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji osjećaju omaglicu potrebno je savjetovati da se suzdrže od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su hipotenzija (10,8 %), hiperkalemija (9,6 %), omaglica (7,8 %) i periferni edem (5,4 %). Najčešća prijavljena ozbiljna nuspojava bila je akutno oštećenje bubrega (0,9 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene tijekom aktivnim lijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 2 i faze 3 u bolesnika izloženih sparsentanu u populaciji s kroničnom bubrežnom bolešću, uključujući IgAN i fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS) (N = 446) navedene su u tablici u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskog sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Nuspojave uočene tijekom kliničkih ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		-	Anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperkalemija	-
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica Glavobolja	-

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Ortostatska hipotenzija	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Oštećenje funkcije bubrega Akutno oštećenje bubrega	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Periferni edem Umor	-
Pretrage		Povećanje vrijednosti kreatinina u krvi Povišena razina transaminaza ^a	-

^a Povišena razina transaminaza obuhvaća preporučene pojmove porast vrijednosti alanin aminotransferaze, porast vrijednosti aspartat aminotransferaze, porast vrijednosti gama-glutamilttransferaze i porast razine jetrenih enzima.

Opis odabranih nuspojava

Sniženje razine hemoglobina

U ispitivanju PROTECT, anemija ili snižena razina hemoglobina prijavljena je kao nuspojava u 2 ispitanika (1 %) liječena sparsentanom u usporedbi s 4 ispitanika (2 %) liječena irbesartanom. Sveukupno, hemoglobin ≤ 9 g/dl prijavljen je bilo kada nakon liječenja kod 7 (3 %) ispitanika u skupini koja je primala sparsentan i 4 (2 %) ispitanika u skupini koja je primala irbesartan. Smatra se da je snižavanje dijelom posljedica hemodilucije. Nije bilo prekida liječenja zbog anemije.

Nuspojave povezane s jetrom

U ispitivanju PROTECT, ukupno 6 (3 %) ispitanika u skupini sa sparsentanom i 4 (2 %) ispitanika u skupini s irbesartanom pokazalo je povećanje jetrenih transaminaza koje je premašilo 3-struku vrijednost gornje granice normale bez povećanja ukupnog bilirubina, nakon primanja ispitivanog lijeka tijekom 168 do 407 dana. Nuspojave nisu bile ozbiljne i bile su asimptomatske, većina je bila blagog ili umjerenog intenziteta, sve su bile reverzibilne, a prepoznati su i drugi razlozi kao potencijalni uzročni faktori ili faktori koji potencijalno doprinose povećanju transaminaza. Klinički simptomi oštećenja jetre nisu primijećeni. U skupini koja je primala sparsentan, davanje ispitivanog lijeka prekinuto je u 3 ispitanika nakon što je *re-challenge* bio pozitivan (ponovno uvođenja lijeka rezultiralo je ponovnom pojavom nuspojave), dok u 2 ispitanika ponovno uvođenje sparsentana nije dovelo i do ponovnog porasta jetrenih enzima.

Akutno oštećenje bubrega (AKI)

U ispitivanju PROTECT, prijavljeno je akutno oštećenje bubrega kao nuspojava kod 4 (2 %) ispitanika u skupini sa sparsentanom i 3 (1 %) ispitanika u skupini s irbesartanom. Četiri ispitanika (2 %) koja su primila sparsentan prijavila su ozbiljno akutno oštećenje bubrega, no svi su bili reverzibilni. Nijedan od ozbiljnih slučajeva akutnog oštećenja bubrega nije zahtijevao dijalizu. U skupini sa sparsentanom, ispitivani lijek je prekinut kod 3 ispitanika.

Hiperkalemija

U ispitivanju PROTECT, hiperkalemija je prijavljena kao nuspojava kod 20 (10 %) ispitanika koji su primali sparsentan u usporedbi sa 16 (8 %) ispitanika koji su primali irbesartan. Nuspojave nisu bile ozbiljne kod ispitanika koji su primali sparsentan, a većina ih je bila blagog do umjerenog intenziteta i sve su bile reverzibilne. Nije bilo prekida liječenja zbog hiperkalemije. Rizik od hiperkalemije povećava se kod bolesnika s nižim eGFR-om.

Hipotenzija

Hipotenzija je prijavljena tijekom liječenja sparsentanom. U ispitivanju PROTECT, sistolički krvni tlak < 100 mmHg ili smanjenje sistoličkog krvnog tlaka veće od 30 mmHg prijavljeno je kod 12 % i 10 % bolesnika koji su primali sparsentan, u usporedbi s 11 % i 10 % onih koji su primali irbesartan. Među ispitanicima liječenima sparsentanom samo je 15 ispitanika (7,4 %) bilo $\geq$ 65 godina. Hipotenzija je prijavljena u 20 (11 %) ispitanika u dobi < 65 godina i u 6 (40 %) ispitanika u dobi od 65 do 74 godine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Sparsentan je primjenjivan u dozama do 1600 mg dnevno u zdravih ispitanika bez dokaza o toksičnosti koja ograničava dozu. Bolesnike u kojih dođe do predoziranja (uz moguće znakove i simptome hipotenzije) potrebno je pažljivo pratiti te primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ATK oznaka: C09XX01

Mehanizam djelovanja

Sparsentan je dvojni antagonist endotelinskih i angiotenzinskih receptora.

To je molekula koja istovremeno djeluje kao antagonist visokog afiniteta i na ET_AR i na AT₁R. Endotelin 1 (putem receptora ET_AR) i angiotenzin II (putem receptora AT₁R) posreduju u procesima koji dovode do progresije IgA nefropatije putem hemodinamskih učinaka i proliferacije mezangijskih stanica, povećane ekspresije i aktivnosti proupalnih i profibrotičkih medijatora, oštećenja podocita i oksidativnog stresa. Sparsentan inhibira aktivaciju obje vrste receptora, i ET_AR i AT₁R, te time smanjuje proteinuriju te usporava progresiju bolesti bubrega.

Farmakodinamički učinci

U randomiziranom, aktivnim lijekom i placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika, sparsentan je uzrokovao blago produženje QTcF-a s vršnim učinkom od 8,8 ms (90 % CI: 5,9; 11,8) pri dozi od 800 mg i 8,1 ms (5,2; 11,0) pri dozi od 1600 mg. U dodatnom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, pri izloženosti sparsentanu koja je premašila izloženost pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude više od 2 puta, vršni učinak iznosio je 8,3 (6,69; 9,90) ms. Stoga je malo vjerojatno da sparsentan ima klinički značajan učinak na produženje QT intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost sparsentana, neimunosupresivnog lijeka, procijenjene su u ispitivanju PROTECT u bolesnika s IgA nefropatijom.

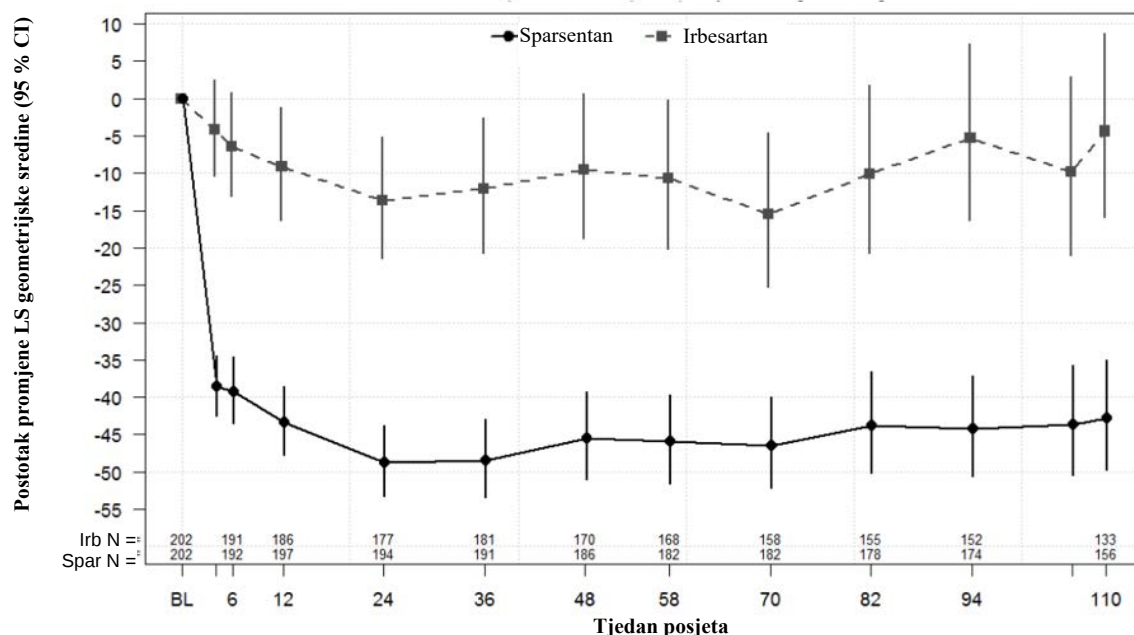
PROTECT je randomizirano, dvostruko slijepo (110 tjedana), aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično, globalno ispitivanje faze 3 u bolesnika s IgA nefropatijom. U ispitivanje su uključeni bolesnici u dobi ≥ 18 godina, uključujući 15 (7,4 %) bolesnika liječenih sparsentanom u dobi ≥ 65 godina, s eGFR-om ≥ 30 ml/min/1,73 m² i ukupnim izlučivanjem proteina u urinu $\geq 1,0$ g dnevno. Prije uključivanja u ispitivanje bolesnici su najmanje 3 mjeseca primali maksimalnu dozu ACE inhibitora i/ili ARB-a koju su mogli podnijeti. Liječenje ACE inhibitorom i/ili ARB-om prekinuto je prije početka liječenja sparsentanom. Bolesnici s početnom vrijednošću kalija većom od 5,5 mmol/L bili su isključeni.

Ukupno su 404 bolesnika randomizirana za primanje sparsentana (n = 202) ili irbesartana (n = 202). Liječenje je započeto sparsentanom od 200 mg jedanput dnevno ili irbesartanom od 150 mg jedanput dnevno. Nakon 14 dana doza je titrirana, ovisno o podnošljivosti, na preporučenu dozu sparsentana od 400 mg jedanput dnevno ili irbesartana od 300 mg jedanput dnevno. Dobra podnošljivost doze definirana je kao sistolički krvni tlak > 100 mmHg i dijastolički krvni tlak > 60 mmHg nakon 2 tjedna i odsutnost nuspojava (npr. pogoršanje edema) ili pogoršanja laboratorijskih nalaza (npr. kalij u serumu $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). Inhibitori RAAS-a ili endotelinskog sustava bili su zabranjeni tijekom ispitivanja. Druge klase antihipertenziva bile su dopuštene po potrebi za postizanje ciljnog krvnog tlaka. Liječenje imunosupresivnim lijekovima tijekom ispitivanja bilo je dopušteno u skladu s procjenom istraživača.

Početna obilježja eGFR-a i proteinurije u terapijskim skupinama bila su usporediva. Ukupna populacija imala je srednju vrijednost (SD) eGFR-a 57 (24) ml/min/1,73 m² te medijan omjera proteina i kreatinina u urinu (UP/C) 1,24 g/g (interkvartilni raspon: 0,83; 1,77). Srednja vrijednost za dob bila je 46 godina (raspon od 18 do 76 godina), 70 % bolesnika bili su muškarci, 67 % bijelci, 28 % Azijci, 1 % crnci ili Afroamerikanci, a 3 % bolesnika bilo je druge rase.

Primarna analiza proteinurije provedena je nakon 36 tjedana od randomizacije u otprilike 280 ispitanika kako bi se utvrdilo je li učinak liječenja u smislu postizanja primarne mjere ishoda, tj. promjene od početnih vrijednosti u UP/C-u u 36. tjednu, statistički značajan. U ispitivanju je postignuta primarna mjera ishoda, tj. promjena omjera UP/C u odnosu na početnu vrijednost u 36. tjednu. Geometrijska sredina UP/C u 36. tjednu iznosila je 0,62 g/g u skupini koja je primala sparsentan, u usporedbi s 1,07 g/g u skupini koja je primala irbesartan. Postotak promjene geometrijske sredine dobiven metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*) za omjer UP/C u 36. tjednu u odnosu na početnu vrijednost bila je -49,8 % (95 %-tni interval pouzdanosti [CI]: -54,98; -43,95) u skupini koja je primala sparsentan u odnosu na -15,1 % (95 % CI: -23,72; -5,39) u skupini koja je primala irbesartan ($p < 0,0001$). U konačnoj je analizi sparsentan pokazao brz i trajan učinak antiproteinuričkog liječenja tijekom 2 godine, s geometrijskom sredinom za UP/C u 110. tjednu od 0,64 g/g u skupini koja je primala sparsentan u usporedbi s 1,09 g/g u skupini koja je primala irbesartan, što predstavlja srednju vrijednost smanjenja od 42,8 % u odnosu na početnu vrijednost (95 % CI: -49,75; -34,97) u usporedbi sa samo 4,4 % za irbesartan (95 % CI: -15,84; 8,70). Poboljšanje u vidu smanjenja proteinurije dosljedno je uočavano uz sparsentan već nakon 4 tjedna i održalo se do kraja 110. tjedna (slika 1).

Slika 1: Postotna promjena u odnosu na početni omjer proteina i kreatinina u urinu, prikazano po posjetima (PROTECT)



Napomene: Prilagođena LS geometrijska sredina omjera UP/C u odnosu na početnu vrijednost temeljila se na modelu longitudinalnih ponovljenih mjerenja stratificiranom prema eGFR-u i proteinuriji na probiru, prijavljenih kao postotna promjena zajedno s odgovarajućim 95-postotnim intervalom pouzdanosti. Analiza uključuje podatke o UP/C tijekom dvostruko slijepog razdoblja za sve bolesnike koji su bili randomizirani i primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Početna vrijednost definirana je kao posljednje opažanje za koje je zabilježena vrijednost (engl. *non-missing observation*) prije početka i uključujući početak primjene lijeka.

Kratice: CI = interval pouzdanosti; eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije; LS mean (engl. *least squares mean*) = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; UP/C = omjer proteina i kreatinina u urinu.

Procijenjeni GFR

U vrijeme potvrdne analize, poboljšanje u 2-godišnjoj kroničnoj krivulji eGFR-a (od 6. tjedna nadalje) iznosilo je 1,1 ml/min/1,73 m² godišnje sa sparsentanom u usporedbi s irbesartanom (95 % CI: 0,07; 2,12; p = 0,037), a pripadajuće poboljšanje u 2-godišnjoj ukupnoj krivulji eGFR-a (od početka liječenja nadalje) bilo je 1,0 ml/min/1,73 m² godišnje (95 % CI: -0,03; 1,94; p = 0,058). Apsolutna promjena eGFR-a nakon 2 godine u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -5,8 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -7,38; -4,24) za sparsentan u usporedbi s -9,5 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -11,17; -7,89) za irbesartan.

Dodatne informacije

Dva velika, randomizirana, kontrolirana ispitivanja, ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), proučavala su upotrebu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina II. Ispitivanje ONTARGET provedeno je u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti, ili dijabetesom melitusom tipa 2 uz dokaze o oštećenju ciljnih organa (engl. *end-organ damage*). Ispitivanje VA NEPHRON-D provedeno je u bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ova ispitivanja nisu pokazala značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, dok je primijećen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihove slične farmakodinamičke osobine, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II stoga se ne bi trebali koristiti istodobno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Ispitivanje ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je dizajnirano za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnom liječenju

ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2 i kroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od nepovoljnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su numerički češći u skupini s aliskirenom nego u skupini s placebom, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) češće su prijavljivani u skupini s aliskirenom nego u skupini s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Filspari u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje IgA nefropatije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne peroralne doze od 400 mg sparsentana medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi iznosi približno 3 sata.

Nakon jednokratne peroralne doze od 400 mg sparsentana geometrijska srednja vrijednost $C_{\max}$ iznosi 6,97 µg/ml, a AUC 83 µg × h/ml. Razina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se unutar 7 dana bez akumulacije izloženosti pri preporučenom doziranju.

Nakon peroralne doze od 400 mg sparsentana dnevno geometrijska srednja vrijednost $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 6,47 µg/ml, a AUC-a 63,6 µg × h/ml.

Utjecaj hrane

Pri dozama od 400 mg i nižima utjecaj obroka s visokim udjelom masti na izloženost sparsentanu nije bio klinički značajan. Sparsentan se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 61,4 l.

Sparsentan se u velikoj mjeri (> 99 %) veže za proteine ljudske plazme s preferencijalnim vezanjem za albumin te umjerenim vezanjem za α1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Sparsentan se primarno metabolizira putem CYP3A4 uz manji doprinos CYP2C8, 2C9 i 3A5 enzima. Ishodišni spoj je dominantni oblik lijeka u ljudskoj plazmi, predstavljajući približno 90 % ukupne radioaktivnosti u cirkulaciji. Manji hidroksilirani metabolit bio je jedini metabolit u plazmi koji je činio > 1 % ukupne radioaktivnosti (približno 3 %). Glavni metabolički put sparsentana obuhvaćao je oksidaciju i dealkilaciju, a u ljudskoj stolici, plazmi i urinu identificirano je 9 metabolita.

Eliminacija

Klirens sparsentana ovisi o vremenu. Na temelju analize populacijske farmakokinetike prividni klirens iznosi 3,88 l/h s porastom na 5,11 l/h u stanju dinamičke ravnoteže.

Poluvijek sparsentana u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 9,6 sati.

Nakon jednokratne doze od 400 mg radioaktivno obilježenog sparsentana 82 % primijenjene radioaktivnosti prikupljeno je unutar 10-dnevnog razdoblja prikupljanja: 80 % putem stolice s 9 % u nepromijenjenom obliku i 2 % putem urina uz zanemarivu količinu u nepromijenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} i AUC sparsentana povećavaju se manje nego proporcionalno nakon primjene jednokratnih doza od 200 mg do 1600 mg. Nakon primjene doza od 400 ili 800 mg dnevno sparsentan pokazuje farmakokinetiku ovisnu o vremenu bez C_{max} akumulacije i sa smanjenim AUC-om u stanju dinamičke ravnoteže.

Posebne populacije

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala značajan utjecaj dobi na izloženost sparsentanu u plazmi. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Sparsentan nije ispitan u bolesnika > 75 godina.

Oštećenje funkcije jetre

U posebnom ispitivanju oštećenja funkcije jetre, sistemska izloženost nakon jednokratne doze od 400 mg sparsentana bila je slična u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij A ili B prema Child-Pugh klasifikaciji) na početku ispitivanja i bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Sparsentan je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nema dostupnih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga sparsentan ne preporučuje u tih bolesnika (stadij C prema Child-Pugh klasifikaciji) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću s blagom (klirens kreatinina od 60 do 89 ml/min), umjerenom (klirens kreatinina od 30 do 59 ml/min) i teškom (klirens kreatinina od 15 do 29 ml/min) bubrežnom bolešću, oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku u odnosu na normalnu funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 90 ml/min). Nema dostupnih podataka za bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min).

Na temelju ograničenih dostupnih podataka ne može se preporučiti prilagodba doze u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m², vidjeti dio 4.2). Sparsentan nije ispitan u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću ili koji su na dijalizi, stoga se sparsentan ne preporučuje tim bolesnicima. Sparsentan nije ispitan u bolesnika kojima je transplantiran bubreg, stoga se u ovoj populaciji bolesnika sparsentan treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike pokazuju da dob, spol i rasa nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku sparsentana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića u obje je vrste zapažena razvojna toksičnost. U štakora su zapaženi teratogeni učinci ovisni o dozi u obliku kraniofacijalnih malformacija, abnormalnosti kostura, povećane embriofetalne smrtnosti i smanjene težine fetusa pri svim ispitanim dozama sparsentana i izloženosti 8 puta i 13 puta većoj od AUC-a pri 800 mg dnevno i 400 mg dnevno u ljudi. U kunića nije bilo fetalnih malformacija ni učinaka na embriofetalnu vijabilnost ili rast fetusa, ali je došlo do porasta učestalosti varijacija kostura (prekobrojna cervikalna rebra) pri izloženosti koja je iznosila približno 0,10 i 0,2 puta vrijednosti AUC u ljudi pri dozi od 800 mg dnevno i 400 mg dnevno.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora toksičnost za majku koja je uključivala i smrt zabilježena je kod ~8 puta i 13 puta većeg, a toksičnost za majku kod ~2 puta i 3 puta većeg AUC-a nego u ljudi pri dozi od 800 mg dnevno i 400 mg dnevno. Do povećanja smrtnosti mladunaca i smanjenja rasta došlo je pri ~8 puta i 13 puta većem, a do smanjenog rasta pri ~2 puta i 3 puta većem AUC-u nego u ljudi pri dozi od 800 mg dnevno i 400 mg dnevno.

Ispitivanja na mladunčadi životinja

Ispitivanja na mladunčadi štakora pokazala su da nema općih toksikoloških štetnih učinaka zabilježenih pri dozama do 10 mg/kg dnevno i da nema reproduktivne toksičnosti u mužjaka ili ženki pri dozama do 60 mg/kg dnevno kada je primjena započeta 14. postnatalnog dana (ekvivalentno djeci od 1 godine). Vaskularna toksičnost javila se pri dozama ≥ 3 mg/kg dnevno kada je primjena započeta 7. postnatalnog dana (ekvivalentno novorođenčadi).

Procjena rizika za okoliš (engl. *Environmental risk assessment*, ERA)

Zaključci ispitivanja sparsentana pokazuju da se sparsentan ne smatra postojanim, bioakumulativnim i toksičnim (PBT) niti vrlo postojanim i vrlo bioakumulativnim (vPvB). Rizik za sustav pročišćavanja otpadnih voda, površinske vode, podzemne vode, sediment i kopneni dio ne očekuje se na temelju propisane upotrebe sparsentana (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
laktoza
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s čepom od polipropilena sigurnim za djecu.

Pakiranje od 30 filmom obloženih tableta ili višestruko pakiranje od 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije upotrebe lijeka Filspari u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Filspari stavljen u promet svi bolesnici za koje se očekuje da će koristiti lijek Filspari imaju pristup sljedećim edukacijskim materijalima:

Kartica za bolesnika:

- Opis teratogenog rizika povezanog s primjenom lijeka Filspari
- Uputa da se Filspari ne uzima u slučaju trudnoće ili planiranja trudnoće
- Preporuka za žene reproduktivne dobi da koriste učinkovite metode kontracepcije
- Uputa da se provede testiranje na trudnoću prije početka primjene lijeka Filspari
- Uputa da se odmah obratite liječniku u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću
- Uputa da se redovito prati funkcija jetre (razina aminotransferaza u serumu i ukupni bilirubin)
- Znakovi ili simptomi oštećenja jetre izazvanog lijekovima i u kojim slučajevima treba potražiti pomoć zdravstvenog radnika

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

sparsentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sparsentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1788/001 – 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Filspari 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Filspari 200 mg filmom obložene tablete
sparsentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg sparsentana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vifor France

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1788/001 – 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

sparsentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1788/002 – 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Filspari 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (VIŠESTRUKO PAKIRANJE) – 90 (3 PAKIRANJA PO 30) FILMOM OBLOŽENIH TABLETA (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 400 mg filmom obložene tablete
sparsentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1788/003 – 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 30)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Filspari 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA, DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Filspari 400 mg filmom obložene tablete
sparsentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se odvojeno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1788/003 – 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 30)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Filspari 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Filspari 400 mg filmom obložene tablete
sparsentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vifor France

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1788/002 – 30 filmom obloženih tableta

EU/1/23/1788/003 – 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 30)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kartica za bolesnika

Stranica 4 (stražnja)

Zdravstvena ustanova: _____
Ime liječnika koji je propisao lijek: _____
Telefonski broj liječnika koji je propisao lijek: _____
Da biste saznali više informacija o lijeku Filspari, pažljivo pročitajte uputu o lijeku s informacijama za bolesnike. Ako imate bilo kakvih pitanja o liječenju, obratite se svom liječniku.
Vifor France

Stranica 1 (prednja)

Kartica za bolesnika – Filspari Važno sigurnosno upozorenje za bolesnike koji uzimaju Filspari Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje morate imati na umu tijekom liječenja lijekom Filspari. Uvijek imajte ovu karticu sa sobom i pokažite je svakom liječniku koji Vas liječi. Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni dok uzimate Filspari ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka Filspari (do mjesec dana), ili ako primijetite znakove da Vam jetra ne radi pravilno, odmah se obratite svom liječniku.
--

Stranica 2 (unutrašnja lijeva)

Trudnoća Nemojte uzimati Filspari ako ste trudni ili planirate trudnoću. Filspari može naškoditi nerođenom djetetu.
Kontracepcija Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdanu metodu sprječavanja trudnoće (kontracepciju) dok uzimate Filspari i još mjesec dana nakon prestanka liječenja. Posavjetujte se o tome sa svojim liječnikom.
Test na trudnoću Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će od Vas zatražiti da napravite test na trudnoću prije nego što počnete uzimati Filspari.

Stranica 3 (unutrašnja desna)

Praćenje funkcije jetre Liječnik će prije početka liječenja i u redovitim razmacima tijekom liječenja provjeriti radi li Vam jetra pravilno i po potrebi prekinuti primjenu lijeka Filspari. Važno je da te pretrage obavite prema uputama liječnika.
Znakovi da Vam jetra možda ne radi pravilno: mučnina (nagon na povraćanje), povraćanje, vrućica (visoka temperatura), bol u želucu (abdomenu), žutica (žutilo kože ili bjeloočnica), mokraća tamne boje, svrbež kože, letargija ili umor (neuobičajen umor ili iscrpljenost), simptomi slični gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom) Ako primijetite bilo koji od tih znakova, odmah obavijestite svog liječnika.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Filspari 200 mg filmom obložene tablete Filspari 400 mg filmom obložene tablete sparsentan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Pakiranje ovog lijeka sadrži i karticu za bolesnika. Pročitajte je do kraja jer sadrži važne sigurnosne informacije koje morate imati na umu prije i tijekom liječenja lijekom Filspari.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Filspari i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Filspari
3. Kako uzimati Filspari
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Filspari
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Filspari i za što se koristi

Filspari sadrži djelatnu tvar sparsentan. Filspari djeluje tako što blokira receptore (ciljna mjesta) za dva hormona koji se nazivaju endotelin i angiotenzin, a koji sudjeluju u regulaciji funkcije bubrega.

Filspari se koristi za liječenje primarne imunoglobulin A nefropatije (IgA nefropatije) u odraslih osoba s izlučivanjem proteina u urinu $\geq 1,0$ g na dan (ili omjerom proteina i kreatinina u urinu $\geq 0,75$ g/g).

Primarna IgA nefropatija bolest je koju uzrokuje imunološki sustav (prirodna obrana tijela) koji proizvodi neispravan oblik antitijela zvanog imunoglobulin A (IgA), koji se nakuplja u spletovima malih krvnih žila u bubregu, zvanim glomeruli, a koji filtriraju krv. Ovo nakupljanje oštećuje glomerule, uzrokujući istjecanje krvi i proteina u mokraću.

Filspari blokira receptore (ciljna mjesta) dvaju hormona zvanih endotelin i angiotenzin koji igraju ulogu u regulaciji procesa u bubrežima kao što je upala koja dovodi do napredovanja oštećenja bubrega. Blokirajući te receptore, Filspari smanjuje količinu proteina koji curi u mokraću i time pomaže u usporavanju napredovanja bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Filspari

Nemojte uzimati Filspari

- ako ste alergični na sparsentan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću (pogledajte dio 2. „Trudnoća i dojenje”)
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji se uglavnom koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - blokatore angiotenzinskih receptora (kao što su irbesartan, losartan, valsartan, kandesartan, telmisartan)
 - blokatore endotelinskih receptora (kao što su bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaksentan) ili
 - inhibitore renina (kao što je aliskiren).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Filspari ako:

- imate nizak krvni tlak (hipotenzija). Niski krvni tlak može se češće javiti u starijih bolesnika – liječnik Vam može provjeriti krvni tlak tijekom liječenja i po potrebi promijeniti dozu lijeka Filspari ili prekinuti liječenje lijekom Filspari
- Vam bubrezi slabije rade – liječnik može provesti dodatne pretrage da bi pratio rad bubrega (određivanjem razine kreatinina i kalija u krvi)
- Vam otiču šake, gležnjevi ili stopala zbog nakupljanja tekućine u tijelu – liječnik Vam može dati dodatne lijekove za uklanjanje vode iz tijela ili može promijeniti dozu lijeka Filspari
- imate problema s jetrom – liječnik će prije početka liječenja provesti krvne pretrage i u redovitim razmacima tijekom liječenja kako bi provjerio radi li Vam jetra pravilno; Vaš liječnik može, po potrebi, prekinuti liječenje lijekom Filspari. Znakovi da Vam jetra možda ne radi pravilno: mučnina (nagon na povraćanje), povraćanje, vrućica (visoka temperatura), bol u trbuhu (abdomenu), žutica (žutilo kože ili bjeloočnica), mokraća tamne boje, svrbež kože, letargija ili umor (neuobičajen umor ili iscrpljenost), sindrom sličan gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom). Ako primijetite bilo koji od tih znakova, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Djeca i adolescenti

Filspari se ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Filspari

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako koristite lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka. Nemojte uzimati Filspari ako uzimate neki od sljedećih lijekova: blokatore angiotenzinskih receptora, blokatore endotelinskih receptora i inhibitore renina (lijekove koji sadrže aliskiren) (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati Filspari”).

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

Istodobna primjena lijeka Filspari sa sljedećim lijekovima može izazvati više nuspojava:

- enalapril ili lizinopril (ili slični lijekovi koji se nazivaju ACE inhibitorima), koji se obično koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili u druge svrhe. Nuspojave mogu biti niski krvni tlak pri ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja, visoke razine kalija u krvi te smanjena funkcija bubrega.
- spironolakton ili eplerenon (ili slične lijekove koji se nazivaju antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA)), koji se obično koriste za uklanjanje viška tekućine ili

- liječenje bolesti srca, a koji mogu povećati razinu kalija u Vašoj krvi
- suplemente kalija, lijekove koji štede kalij (kao što su lijekovi za izmokravanje ili diuretici) ili zamjene za sol koje sadrže kalij, a koji mogu povećati razinu kalija u vašoj krvi
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (kao što je itrakonazol, flukonazol)
- lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (kao što je klaritromicin, eritromicin).

Učinak lijeka Filspari mogu smanjiti lijekovi kao što su:

- rifampicin koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija
- neki lijekovi za liječenje HIV infekcija kao što je efavirenz
- lijekovi za liječenje epilepsije kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) koja se koristi za liječenje depresije i drugih stanja
- kortikosteroidi kao što je deksametazon koji se uglavnom koriste za liječenje upala.

Učinak lijeka Filspari mogu pojačati lijekovi kao što su:

- boceprevir ili telaprevir koji se koriste za liječenje hepatitisa C
- konivaptan koji se koristi za liječenje niske razine natrija u krvi
- neki lijekovi za liječenje HIV infekcija kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodon koji se koristi za liječenje depresije
- lijekovi za suzbijanje imunološkog sustava i sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa kao što su ciklosporin i takrolimus.

Filspari s hranom i pićem

Bolesnici koji uzimaju Filspari ne bi trebali konzumirati grejp i sok od grejpa jer grejp i sok od grejpa mogu izazvati više nuspojava u kombinaciji s lijekom Filspari.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Filspari ako ste trudni ili planirate trudnoću. Filspari može naškoditi nerođenom djetetu.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će od Vas zatražiti da napravite test na trudnoću prije nego počnete uzimati Filspari.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdanu metodu sprječavanja trudnoće (kontracepciju) dok uzimate lijek Filspari i još mjesec dana nakon prestanka liječenja. Posavjetujte se o tome sa svojim liječnikom.
- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni dok uzimate Filspari ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka Filspari (do mjesec dana), odmah se obratite svom liječniku.

Nije poznato prelazi li Filspari u majčino mlijeko. Nemojte dojiti dok uzimate Filspari. Posavjetujte se o tome sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Filspari može uzrokovati nuspojave poput omaglice koje mogu imati manji učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima (pogledajte dio 4.). Prije upravljanja vozilima i strojevima, pričekajte da ove nuspojave prođu.

Filspari sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite određene šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Filspari sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Filspari

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

Preporučena početna doza jest jedna tableta od 200 mg jedanput dnevno. Nakon 14 dana liječnik će Vam povećati dozu na 400 mg jedanput dnevno (2 tablete koje sadrže 200 mg lijeka Filspari ili 1 tableta koja sadrži 400 mg lijeka Filspari), uzimajući u obzir Vašu podnošljivost za lijek Filspari.

Uzimanje lijeka

Tabletu progutajte cijelu kako biste izbjegli gorak okus. Uzmite uz 1 čašu vode.

Ako uzmete više lijeka Filspari nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, mogli biste osjetiti znakove i simptome niskog krvnog tlaka.

Ako uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Filspari

Preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nizak krvni tlak (hipotenzija)

Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba):

- osjećaj vrtoglavice ili ošamućenosti pri ustajanju ili posjedanju iz ležećeg položaja zbog pada krvnog tlaka (ortostatska hipotenzija)
- omaglica
- povišena razina kalija u krvi (hiperkalemija)
- nakupljanje tekućine u tijelu (edem ili oticanje), osobito u gležnjevima i stopalima
- umor (iscrpljenost)
- smanjena funkcija bubrega (osobito na početku liječenja; oštećenje funkcije bubrega)
- iznenadno zatajenje bubrega (osobito na početku liječenja, akutno oštećenje bubrega)
- povećane razine kreatinina u krvi (produkt razgradnje mišića kojeg uklanjaju bubrezi)
- glavobolja
- promjene u funkciji jetre, vidljivo na krvnim pretragama

Manje često (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba):

- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Filspari

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koji više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Filspari sadrži

- Djelatna tvar je sparsentan: jedna Filspari 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg sparsentana. Jedna Filspari 400 mg filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana.
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, laktoza (pogledajte dio 2. „Filspari sadrži laktozu”), natrijev škroboglikolat (vrsta A) (pogledajte dio 2. „Filspari sadrži natrij“), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171).

Kako Filspari izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete Filspari od 200 mg bijele su do bjelkaste filmom obložene tablete ovalnog oblika s brojem „105” s jedne strane. Dimenzije tableta su otprilike 13 mm × 7 mm.

Filmom obložene tablete Filspari od 400 mg bijele su do bjelkaste filmom obložene tablete ovalnog oblika s brojem „021” s jedne strane. Dimenzije tableta su otprilike 18 mm × 8 mm.

Filmom obložene tablete Filspari od 200 mg dostupne su u boci od 30 filmom obloženih tableta. Filmom obložene tablete od 400 mg dostupne su u boci od 30 filmom obloženih tableta te u višestrukom pakiranju koje sadrži 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 30 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.