

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filspari 200 mg tabletki powlekane
Filspari 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Filspari 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 200 mg sparsentanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletkę zawiera 42 mg laktozy.

Filspari 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 400 mg sparsentanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletkę zawiera 84 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Filspari 200 mg tabletki powlekane

Biała lub biaława, owalna tabletkę powlekana, z wytłoczonym napisem „105” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Wymiary tabletek wynoszą około 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg tabletki powlekane

Biała lub biaława, owalna tabletkę powlekana, z wytłoczonym napisem „021” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Wymiary tabletek wynoszą około 18 mm × 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Filspari jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. *immunoglobulin A nephropathy*, IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie sparsentanem należy rozpocząć od dawki 200 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie zwiększyć ją do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji.

W celu dostosowania dawki początkowej 200 mg raz na dobę do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę dostępne są tabletki powlekane 200 mg i 400 mg umożliwiające osiągnięcie dawki podtrzymującej.

Jeśli u pacjentów występują problemy z tolerancją (skurczowe ciśnienie krwi [SBP] \leq 100 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi \leq 60 mmHg, nasilające się obrzęki lub hiperkaliemia), zaleca się dostosowanie dawkowania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, a następnie tymczasowe zmniejszenie dawki lub odstawienie sparsentanu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W przypadku wznawiania leczenia sparsentanem po przerwie można rozważyć powtórzenie początkowego schematu dawkowania. Można rozważyć przerwanie leczenia poprzedzone zmniejszeniem dawki sparsentanu lub nie, w przypadku utrzymującego się niedociśnienia lub zmian w czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją pominąć i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej ani dodatkowej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). U pacjentów w podeszłym wieku leczenie sparsentanem należy rozpoczynać od dawki 200 mg raz na dobę przez 14 dni. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki podtrzymującej do 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie ma konieczności modyfikacji dawki sparsentanu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B według klasyfikacji Childa-Pugha; patrz punkt 5.2).

Doświadczenie kliniczne dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby jest ograniczone. Dlatego u tych pacjentów sparsentan należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Sparsentan nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha) i dlatego nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.

Doświadczenie kliniczne dotyczące aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)/aminotransferazy alaninowej (AlaT) przekraczającej ponad dwukrotnie górną granicę normy (GGN) jest ograniczone. Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia sparsentanem u pacjentów, u których aktywność AspAT/AlaT $> 2 \times$ GGN (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną (stadium 2 przewlekłej choroby nerek [PChN]; szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowaną (stadia 3a i 3b PChN; eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) chorobą nerek. Na podstawie danych farmakokinetycznych nie można zalecić modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką chorobą nerek (stadium 4 PChN; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z ciężką chorobą nerek sparsentan nie jest zalecany u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Sparsentan nie był badany u pacjentów po przeszczepieniu nerki, dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sparsentanem.

Sparsentan nie był badany u pacjentów poddawanych dializie. U tych pacjentów nie zaleca się rozpoczynania leczenia sparsentanem.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Filspari u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z IgAN. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zaleca się połykanie tabletek w całości, popijając wodą, aby uniknąć gorzkiego smaku. Sparsentan można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Cięża (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Jednoczesne podawanie blokerów receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker, ARB), antagonistów receptora endoteliny (ang. endothelin receptor antagonist, ERA) lub inhibitorów reniny (patrz punkt 4.4 i 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym

U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży i pod warunkiem stosowania skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Niedociśnienie tętnicze

Ze stosowaniem inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), w tym sparsentanu, było związane niedociśnienie tętnicze. W trakcie leczenia sparsentanem może wystąpić niedociśnienie tętnicze, które jest częściej zgłaszane u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów zagrożonych niedociśnieniem należy rozważyć odstawienie lub modyfikację dawki innych hipotensyjnych produktów leczniczych oraz utrzymanie odpowiedniego stanu nawodnienia. Jeśli niedociśnienie tętnicze wystąpi pomimo odstawienia lub zmniejszenia dawki innych hipotensyjnych produktów leczniczych, należy rozważyć zmniejszenie dawki sparsentanu lub przerwanie jego podawania. Przejściowa reakcja hipotensyjna nie jest przeciwwskazaniem do dalszego podawania sparsentanu; leczenie można wznowić po ustabilizowaniu się ciśnienia tętniczego.

Jeśli niedociśnienie tętnicze utrzymuje się pomimo odstawienia lub zmniejszenia dawki hipotensyjnych produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę sparsentanu do dawki początkowej aż do ustabilizowania się ciśnienia tętniczego. Należy rozważyć przerwanie leczenia sparsentanem, jeśli objawy niedociśnienia tętniczego utrzymują się po 2 tygodniach od zmniejszenia dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sparsentanu u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ≤ 100 mmHg (patrz punkt 4.2). Nie należy zwiększać dawki sparsentanu u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ≤ 100 mmHg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze stosowaniem inhibitorów RAAS, w tym sparsentanu, związany był przemijający wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Może wystąpić przemijający wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, zwłaszcza na początku leczenia sparsentanem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z grupy ryzyka należy okresowo kontrolować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sparsentanu u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych.

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ w tej grupie pacjentów sparsentan nie jest zalecany (patrz punkt 4.2).

Zatrzymanie płynów

Ze stosowaniem produktów leczniczych antagonizujących receptor endoteliny typu A (ang. endothelin type A receptor, $ET_A R$), w tym sparsentanu, związane było zatrzymanie płynów. Podczas leczenia sparsentanem może wystąpić zatrzymanie płynów (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia sparsentanem wystąpi zatrzymanie płynów, zaleca się leczenie diuretykami lub zwiększenie dawki stosowanych już diuretyków przed modyfikacją dawki sparsentanu. Leczenie diuretykami można rozważyć u pacjentów z objawami zatrzymania płynów przed rozpoczęciem leczenia sparsentanem.

Sparsentan nie był badany u pacjentów z niewydolnością serca. Z tego powodu sparsentan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca.

Czynność wątroby

W trakcie stosowania sparsentanu obserwowano zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT o co najmniej $3 \times GGN$ (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych sparsentanem nie obserwowano jednoczesnego wzrostu stężenia bilirubiny $> 2 \times GGN$ ani przypadków niewydolności wątroby. Dlatego, aby zmniejszyć ryzyko potencjalnej ciężkiej hepatotoksyczności, przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, a następnie kontynuować monitorowanie co trzy miesiące.

Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów uszkodzenia wątroby. Jeśli u pacjenta wystąpi utrzymujące się, klinicznie istotne zwiększenie aktywności AlAT i/lub AspAT o niewyjaśnionej przyczynie lub jeśli podwyższeniu aktywności tych enzymów towarzyszy wzrost stężenia bilirubiny $> 2 \times GGN$, lub jeśli podwyższeniu aktywności AlAT i/lub AspAT towarzyszą przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), leczenie sparsentanem należy przerwać.

Ponowne rozpoczęcie leczenia sparsentanem można rozważać tylko wtedy, gdy aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny powrócą do wartości sprzed leczenia i tylko u pacjentów bez klinicznych objawów hepatotoksyczności. Należy unikać rozpoczynania leczenia sparsentanem u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferazy ($> 2 \times GGN$) przed rozpoczęciem jego stosowania (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie kliniczne dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby jest ograniczone. Z tego powodu sparsentan należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody na to, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady RAAS poprzez skojarzone stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (częściowo mechanizm działania sparsentanu) lub inhibitorów reniny (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli terapia podwójną blokadą zostanie uznana za absolutnie konieczną, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i pod warunkiem częstego ścisłego monitorowania czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Hiperkaliemia

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $> 5,5$ mmol/l. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas leczenia sparsentanem może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) niewydolnością serca. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka. Jeśli u pacjenta wystąpi klinicznie istotna hiperkaliemia, zaleca się dostosowanie jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, tymczasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Jeżeli stężenie potasu w surowicy wynosi $> 5,5$ mmol/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z ARB, ERA oraz inhibitorami reniny

Jednoczesne stosowanie sparsentanu z ERA, takimi jak bozentan, ambrisentan, macytentan, sitaksentan, ARB, takimi jak irbesartan, losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan lub inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i receptora mineralokortykoidów

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie sparsentanu z inhibitorami receptora mineralokortykoidów (aldosteronu), takimi jak spironolakton i finerenon, związane będzie z podwyższonym ryzykiem hiperkaliemii.

Brak danych dotyczących skojarzonego stosowania sparsentanu z inhibitorami ACE, takimi jak enalapryl lub lizynopryl. Dane z badań klinicznych wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego leku działającego na RAAS (patrz punkt 5.1).

Podczas stosowania sparsentanu w skojarzeniu z inhibitorami ACE, takimi jak enalapryl lub lizynopryl, należy zachować ostrożność i monitorować ciśnienie tętnicze, stężenie potasu oraz czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z suplementami potasu oraz diuretykami oszczędzającymi potas

Ponieważ u pacjentów leczonych produktami leczniczymi działającymi antagonistycznie na receptor angiotensyny II typu 1 (AT_{1R}) może wystąpić hiperkaliemia (patrz punkt 4.8), jednoczesne stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, takich jak spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, lub substytutów soli zawierających potas może zwiększać ryzyko hiperkaliemii i nie jest zalecane.

Wpływ innych produktów leczniczych na sparsentan

Sparsentan jest metabolizowany głównie przez izoenzym 3A cytochromu P450 (CYP3A).

Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie sparsentanu z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A) powodowało 1,3-krotne zwiększenie C_{max} i 2,7-krotne zwiększenie AUC_{0-inf} sparsentanu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem CYP3A, takim jak boceprewir, telaprewir, klarytromycyna, indynawir, lopinawir/rytonawir, itrakonazol, nefazodon, rytonawir, grejpfrut i sok grejpfrutowy.

Jednoczesne podawanie sparsentanu z cyklosporyną (umiarkowanym inhibitorem CYP3A) powodowało 1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 1,7-krotne zwiększenie AUC_{0-inf} sparsentanu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania z umiarkowanym inhibitorem CYP3A, takim jak koniwaptan, flukonazol i nelfinawir.

Induktory CYP3A

Sparsentan jest substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z umiarkowanym lub silnym induktorem CYP3A, takim jak ryfampicyna, efawirenz, deksametazon, karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, zmniejsza ekspozycję na sparsentan, co może zmniejszać skuteczność sparsentanu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania z umiarkowanym ani silnym induktorem CYP3A.

Środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Na podstawie analizy farmakokinetyki (PK) populacyjnej wiadomo, że jednoczesne stosowanie środka zmniejszającego wydzielanie kwasu żołądkowego podczas leczenia sparsentanem nie wywiera statystycznie istotnego wpływu na zmienność PK sparsentanu. Środki modyfikujące pH soku żołądkowego, takie jak leki zobojętniające sok żołądkowy, inhibitory pompy protonowej i agoniści receptora histaminy 2, można stosować jednocześnie ze sparsentanem.

Wpływ sparsentanu na inne produkty lecznicze

W warunkach *in vitro* sparsentan zarówno hamował, jak i indukował CYP3A oraz indukował CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19.

Jednoczesne podawanie sparsentanu w stanie stacjonarnym z midazolamem, substratem CYP3A4, nie miało wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na midazolam.

Jednoczesne podawanie sparsentanu w stanie stacjonarnym z bupropionem, substratem CYP2B6, powodowało zmniejszenie C_{max} bupropionu 1,5-krotnie i jego AUC_{0-inf} 1,5-krotnie. Nie ma konieczności modyfikacji dawki w przypadku skojarzonego stosowania sparsentanu w stanie stacjonarnym z substratem CYP3A4 lub CYP2B6.

Znaczenie indukcji CYP2C9 i CYP2C19 przez sparsentan nie zostało ocenione w badaniu klinicznym. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sparsentanu z substratem CYP2C9, takim jak s-warfaryna, fenytoina i ibuprofen, lub substratami CYP2C19, takim jak omeprazol i fenytoina.

Znaczenie hamowania CYP3A4 po podaniu pojedynczej dawki sparsentanu nie zostało ocenione w badaniu klinicznym. Sparsentan jest inhibitorem CYP3A4, w związku z czym może on wpływać na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 po rozpoczęciu leczenia sparsentanem. W związku z tym należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie sparsentanu w skojarzeniu z substratem CYP3A4, takim jak alfentanył, koniwaptan, indynawir, cyklosporyna i takrolimus.

W warunkach *in vitro* sparsentan jest inhibitorem transporterów P-gp, BCRP, OATP1B3 i OAT3 w farmakologicznie istotnych stężeniach.

Znaczenie hamowania P-gp przez sparsentan nie zostało ocenione w badaniu klinicznym, Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sparsentanu z substratem hamującym P-gp, jeśli wiadomo, że hamowanie P-gp ma znaczący wpływ na wchłanianie.

Jednoczesne podawanie sparsentanu z pitawastatyną (substratem OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) powodowało zmniejszenie C_{max} pitawastyny 1,2-krotnie i jej AUC_{0-inf} 1,4-krotnie. Nie ma konieczności

modyfikacji dawki w przypadku skojarzonego stosowania sparsentanu z substratem OATP1B1, OATP1B3 lub BCRP.

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ sparsentanu na wrażliwy substrat OAT3. Wydaje się jednak, że sparsentan w dawce 800 mg nie wpływa na biomarker 6 β -hydroksykortyzol (substrat OAT3), co wskazuje, że efekt kliniczny jest najprawdopodobniej ograniczony.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 1 miesiąca od zaprzestania leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania sparsentanu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Filspari jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Dane fizyko-chemiczne wskazują na przenikanie sparsentanu do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Sparsentan nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu sparsentanu na płodność u ludzi. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały żadnych zaburzeń płodności u samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Filspari może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie prowadzono badań nad wpływem sparsentanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że podczas przyjmowania sparsentanu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których występują zawroty głowy, należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego były: niedociśnienie tętnicze (9%), hiperkaliemia (7%), zawroty głowy (7%) i obrzęki obwodowe (5%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było ostre uszkodzenie nerek (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 27 badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 500 pacjentów poddanych ekspozycji na sparsentan w populacji z przewlekłą chorobą nerek, w tym IgAN i FSGS (patrz punkt 5.1).

Zgłaszane działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz konwencji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	-
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek Ostre uszkodzenie nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe Zmęczenie	-
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi Podwyższona aktywność aminotransferazy ^a	-

^a Podwyższona aktywność aminotransferazy obejmuje terminy preferowane: podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych i podwyższoną aktywność aminotransferaz.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

W badaniu PROTECT niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny zgłoszono jako działanie niepożądane u 2 (< 1%) pacjentów leczonych sparsentanem w porównaniu z 2 (< 1%) pacjentami leczonymi irbesartanem. Ogólnie stężenie hemoglobiny wynoszące ≤ 9 g/dl w dowolnym momencie po leczeniu zgłoszono u 5 (2,5%) pacjentów w grupie leczonej sparsentanem oraz u 3 (1,5%) pacjentów w grupie leczonej irbesartanem. Uważa się, że jest ono częściowo spowodowane hemodylucją. Nie było przypadków przerwania leczenia z powodu niedokrwistości.

Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą

W badaniu PROTECT łącznie u 6 (3%) pacjentów w grupie sparsentanu i 4 (2%) pacjentów w grupie irbesartanu stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczające 3-krotność górnej granicy normy, bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej, po otrzymaniu badanego leku przez, odpowiednio, 168 do 407 dni. Wszystkie zdarzenia nie były poważne, wszystkie były bezobjawowe, większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, wszystkie były odwracalne, a inne przyczyny uznano za potencjalne czynniki sprawcze lub potencjalnie przyczyniające się do zwiększenia aktywności aminotransferaz. Nie zaobserwowano żadnych klinicznych objawów uszkodzenia wątroby. W grupie sparsentanu podawanie badanego leku przerwano u 3 pacjentów po dodatnim wyniku wznowienia leczenia, natomiast u 2 pacjentów leczenie sparsentanem wznowiono bez ponownego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Ostre uszkodzenie nerek (AKI)

W badaniu PROTECT działania niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek zgłoszono u 4 (2%) pacjentów w grupie sparsentanu i 2 (1%) pacjentów w grupie irbesartanu. Czterech pacjentów

(2%), którzy otrzymali sparsentan, zgłosiło poważne AKI, z których wszystkie były odwracalne. Żadne z poważnych AKI nie wymagało dializy. W grupie sparsentanu u 3 uczestników odstawiono badany lek.

Hiperkaliemia

W badaniu PROTECT hiperkaliemię zgłoszono jako działanie niepożądane u 18 (9%) pacjentów leczonych sparsentanem w porównaniu do 16 (8%) pacjentów leczonych irbesartanem. U pacjentów leczonych sparsentanem wszystkie zdarzenia nie były poważne, większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i wszystkie były odwracalne. Nie było przypadków przerwania leczenia z powodu hiperkaliemii. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta u pacjentów z mniejszym eGFR.

Niedociśnienie tętnicze

Podczas leczenia sparsentanem zgłaszano niedociśnienie tętnicze. W badaniu PROTECT SBP < 100 mmHg lub zmniejszenie SBP przekraczające 30 mmHg zgłoszono u, odpowiednio, 10% i 8% pacjentów leczonych sparsentanem w porównaniu z 9% i 6% pacjentów leczonych irbesartanem. U pacjentów leczonych sparsentanem tylko 15 osób (7,4%) było w wieku powyżej 65 lat. Niedociśnienie tętnicze zgłaszano u 17 (9%) pacjentów w wieku < 65 lat i u 5 (33%) pacjentów w wieku od 65 do 74 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Sparsentan podawano w dawkach do 1600 mg na dobę zdrowym ochotnikom bez objawów toksyczności ograniczającej dawkę. Pacjentów, u których doszło do przedawkowania (i u których prawdopodobnie występują w związku z tym objawy niedociśnienia tętniczego), należy ściśle monitorować i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, kod ATC: C09XX01

Mechanizm działania

Sparsentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny.

Jest to pojedyncza cząsteczka, która funkcjonuje jako charakteryzujący się wysokim powinowactwem podwójnie działający antagonistą zarówno receptora ET_A, jak i AT₁. Endotelina 1, poprzez receptor ET_A, i angiotensyna II, poprzez receptor AT₁, pośredniczą w procesach prowadzących do progresji IgAN poprzez działania hemodynamiczne i proliferację komórek mezangialnych, zwiększoną ekspresję i aktywność mediatorów prozapalnych i profibrotycznych, uszkodzenie podocytów i stres oksydacyjny. Sparsentan hamuje aktywację zarówno receptora ET_A, jak receptora i AT₁, redukując w ten sposób białkomocz i spowalniając postęp choroby nerek.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu z randomizacją z czynnym produktem porównawczym i z kontrolą placebo z udziałem zdrowych ochotników sparsentan powodował łagodne wydłużenie odstępu QTcF z maksymalnym efektem wynoszącym 8,8 ms (90% CI: 5,9; 11,8) przy dawce 800 mg i 8,1 ms (5,2; 11,0) przy 1600 mg. W dodatkowym badaniu z udziałem zdrowych ochotników, przy ekspozycji na sparsentan

przekraczającej ponad 2-krotnie ekspozycję przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi, maksymalny efekt wynosił 8,3 (6,69; 9,90) ms. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby sparsentan miał klinicznie istotny wpływ na wydłużenie odstępu QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sparsentanu zostały ocenione w badaniu PROTECT u pacjentów z IgAN.

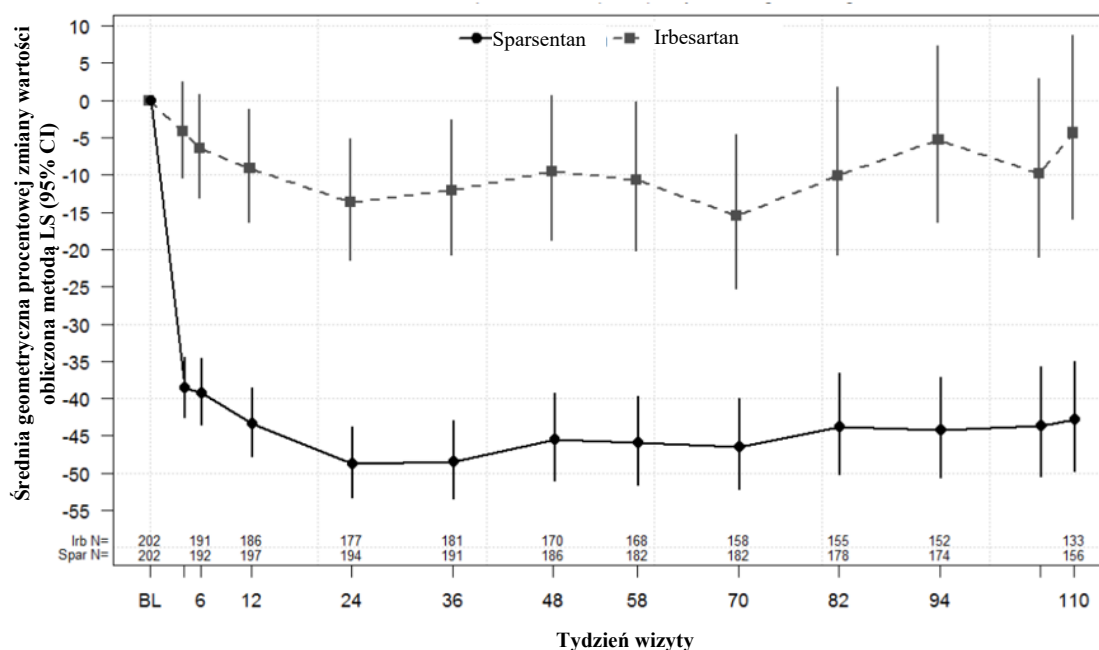
PROTECT to randomizowane, wielośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby (110 tygodni) z aktywną kontrolą, globalne badanie fazy III u pacjentów z IgAN. Do badania włączono pacjentów w wieku ≥ 18 lat, w tym 15 (8%) pacjentów w wieku > 65 lat leczonych sparsentanem, z $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² i całkowitym wydalaniem białka z moczem na poziomie $\geq 1,0$ g/dobę. Przed włączeniem pacjenci przyjmowali maksymalną tolerowaną dawkę inhibitora ACE i/lub ARB przez co najmniej 3 miesiące. Leczenie inhibitorami ACE i/lub ARB przerwano przed rozpoczęciem leczenia sparsentanem. Z badania wykluczono pacjentów z wyjściowym stężeniem potasu przekraczającym 5,5 mmol/l.

Łącznie 404 pacjentów zostało zrandomizowanych i otrzymało sparsentan (n = 202) lub irbesartan (n = 202). Leczenie rozpoczęto od sparsentanu w dawce 200 mg raz na dobę lub irbesartanu w dawce 150 mg raz na dobę. Po 14 dniach dawkę należało stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji, do dawki zalecanej sparsentanu wynoszącej 400 mg raz na dobę lub irbesartanu wynoszącej 300 mg raz na dobę. Tolerancję dawki zdefiniowano jako skurczowe ciśnienie tętnicze > 100 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 60 mmHg po 2 tygodniach i brak działań niepożądanych (np. nasilenia obrzęków) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (np. stężenie potasu w surowicy $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). Stosowanie inhibitorów RAAS lub układu endoteliny było niedozwolone podczas badania. W razie potrzeby w celu uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego można było stosować inne grupy leków hipotensyjnych. Leczenie lekami immunosupresyjnymi było dozwolone podczas badania według uznania badacza.

Obie badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki w zakresie eGFR i białkomoczu. W populacji całkowitej średnia (SD) eGFR wynosiła 57 (24) ml/min/1,73 m², a mediana stosunku stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu (ang. urine protein/creatinine, UP/C) wynosiła 1,24 g/g (rozstęp międzykwartylowy: 0,83; 1,77). Średni wiek wynosił 46 lata (zakres od 18 do 76 lat); 70% stanowili mężczyźni, 67% osoby rasy białej, 28% osoby rasy żółtej, 1% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie, a 3% – osoby innych ras.

Główną (tymczasową) analizę białkomoczu przeprowadzono po 36 tygodniach od randomizacji około 280 pacjentów w celu ustalenia, czy efekt leczenia w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, czyli zmiany UP/C w stosunku do wartości wyjściowych w 36. tygodniu, jest statystycznie znamienne. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, którym była zmiana stosunku UP/C w 36. tygodniu względem wartości wyjściowej. Średnia geometryczna UP/C w 36. tygodniu wynosiła 0,62 g/g w grupie leczonej sparsentanem w porównaniu z 1,07 g/g w grupie leczonej irbesartanem. Średnia geometryczna procentowej zmiany wartości stosunku UP/C, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, względem wartości wyjściowej w 36. tygodniu wyniosła -49,8% (95% przedział ufności [ang. confidence interval, CI]: -54,98; -43,95) w grupie leczonej sparsentanem w porównaniu z -15,1% (95% CI: -23,72; -5,39) w grupie leczonej irbesartanem (p < 0,0001). Analiza końcowa wykazała szybkie i długotrwałe działanie lecznicze sparsentanu w zmniejszaniu białkomoczu w okresie 2 lat, ze średnią geometryczną UP/C w 110. tygodniu wynoszącą 0,64 g/g w grupie leczonej sparsentanem w porównaniu z 1,09 g/g w grupie leczonej irbesartanem, co stanowi średnie zmniejszenie o 43% w stosunku do punktu wyjściowego (95% CI: -49,75, -34,97), w porównaniu do zaledwie 4,4% w przypadku irbesartanu (95% CI: -15,84, 8,70). Poprawę w postaci zmniejszenia białkomoczu obserwowano konsekwentnie w przypadku sparsentanu już po 4 tygodniach, przy czym poprawa ta utrzymywała się do 110. tygodnia (rycina 1).

Rycina 1: Procentowa zmiana stosunku stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu względem wartości wyjściowej na poszczególnych wizytach (badanie PROTECT)



Uwagi: Skorygowana średnia geometryczna procentowej zmiany wartości stosunku UP/C obliczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowych była oparta na podłużnym modelu dla pomiarów wielokrotnych stratyfikowanym na podstawie eGFR i białkomoczu na wizycie przesiewowej, zgłaszanych jako procentowa zmiana wraz z odpowiednim 95% przedziałem ufności. Analiza obejmuje dane dotyczące stosunku UP/C w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby pochodzące od wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Wartość wyjściową zdefiniowano jako ostatnią niebrakującą obserwację przed rozpoczęciem i w momencie rozpoczęcia podawania badanego leku.

Objaśnienie skrótów: CI = przedział ufności (ang. confidence interval); eGFR = szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); UP/C = stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu (ang. urine protein/creatinine).

Szacowany GFR

W momencie przeprowadzania analizy potwierdzającej długotrwałą poprawę eGFR mierzona nachyleniem krzywej (*slope*) w ciągu 2 lat (od 6 tygodnia) wyniosła 1,1 ml/min/1,73 m² rocznie w przypadku sparsentanu w porównaniu do irbesartanu (95% CI: 0,07; 2,12; p = 0,037, a odpowiednia poprawa całkowitego nachylenia krzywej dla eGFR w ciągu 2 lat (od wartości wyjściowych) wyniosła 1,0 ml/min/1,73 m² rocznie (95% CI: -0,03; 1,94; p = 0,058). Bezwzględna zmiana wartości eGFR, względem wartości wyjściowej, po 2 latach wyniosła -5,8 ml/min/1,73 m² (95% CI: -7,38, -4,24) dla sparsentanu w porównaniu do -9,5 ml/min/1,73 m² (95% CI: -11,17, -47.89) dla irbesartanu.

Dodatkowe informacje

W dwóch dużych badaniach z randomizacją i grupą kontrolną (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combined with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropatia in Diabetes*)) oceniano zastosowanie skojarzenia inhibitora ACE z blokerem receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET przeprowadzono u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2, której towarzyszyły objawy uszkodzenia narządów końcowych. Badanie VA NEPHRON-D było badaniem z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na efekty leczenia w zakresie nerek i (lub) układu krążenia i śmiertelność, zaobserwowano natomiast zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią. Biorąc pod uwagę podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te odnoszą się także do innych inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny II. Dlatego u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II. Badanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było badaniem

zaprojektowanym w celu sprawdzenia korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą chorobą nerek i/lub chorobą układu krążenia. Badanie zakończono przed czasem ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zarówno zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i udary mózgu występowały liczbowo częściej w grupie aliskirenu niż w grupie placebo, a zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były częściej zgłaszane w grupie aliskirenu niż w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Filspari w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nefropatii immunoglobulinowej A (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został zatwierdzony w ramach tak zwanego „warunkowego dopuszczenia do obrotu”. Oznacza to, że oczekuje się na dalsze dane dotyczące tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sparsentanu średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 3 godzin.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sparsentanu średnia geometryczna C_{max} i AUC wynoszą, odpowiednio, 6,97 $\mu\text{g/ml}$ i 83 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Stan stacjonarny stężenia w osoczu jest osiągnięty w ciągu 7 dni bez kumulacji ekspozycji przy zalecanej dawce.

Po podaniu dawki 400 mg sparsentanu na dobę średnia geometryczna C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynoszą, odpowiednio, 6,47 $\mu\text{g/ml}$ i 63,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Wpływ posiłków

W przypadku dawek 400 mg i mniejszych wpływ posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu na ekspozycję na sparsentan nie był klinicznie istotny. Sparsentan można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 61,4 l.

Sparsentan w dużym stopniu (> 99%) wiąże się z białkami osocza ludzkiego, preferencyjnie wiążąc się z albuminami i umiarkowanie z α 1-kwaśną glikoproteina.

Metabolizm

Sparsentan jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP2C8, 2C9 i 3A5. Związek macierzysty jest dominującą substancją w osoczu ludzkim i odpowiada za około 90% całkowitej radioaktywności w krążeniu. Drugorzędny hydroksylowany metabolit był jedynym metabolitem w osoczu, który odpowiadał za > 1% całkowitej radioaktywności (około 3%). Głównym szlakiem metabolicznym sparsentanu było utlenianie i dealkilacja, a w ludzkim kale, osoczu i moczu zidentyfikowano 9 metabolitów.

Eliminacja

Klirens sparsentanu zależy od czasu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że pozorny klirens wynosi 3,88 l/h i wzrasta do 5,11 l/h w stanie stacjonarnym.

Szacuje się, że okres półtrwania sparsentanu w stanie stacjonarnym wynosi 9,6 godziny.

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sparsentanu znakowanego radioaktywnie, 82% podanej radioaktywności odzyskano w ciągu 10 dni: 80% w kale, 9% w postaci niezmiennionej i 2% w moczu, przy znikomej ilości w postaci niezmiennionej.

Liniowość lub nieliniowość

C_{max} i AUC sparsentanu wzrastają mniej niż proporcjonalnie po podaniu pojedynczych dawek od 200 mg do 1600 mg. Sparsentan wykazywał zależną od czasu farmakokinetykę bez akumulacji C_{max} i zmniejszonego AUC w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 400 lub 800 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała istotnego wpływu wieku na ekspozycję na sparsentan w osoczu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2). Nie badano stosowania sparsentanu u pacjentów w wieku > 75 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

W dedykowanym badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sparsentanu była podobna u pacjentów z wyjściowymi łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki. Należy zachować ostrożność stosując sparsentan u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego sparsentan nie jest zalecany u tych pacjentów (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min), umiarkowaną (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min) i ciężką (klirens kreatyniny 15 do 29 ml/min) postacią przewlekłej choroby nerek nie ma klinicznie znaczącego wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę w porównaniu z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 90 ml/min). Brak danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min).

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych nie można zalecić modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką chorobą nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², patrz punkt 4.2). Sparsentan nie był badany u pacjentów z ciężką chorobą nerek lub poddawanych dializie, dlatego sparsentan nie jest zalecany u tych pacjentów. Sparsentan nie był badany u pacjentów po przeszczepieniu nerki, dlatego należy zachować ostrożność stosując sparsentan w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek, płeć czy rasa nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę sparsentanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików obserwowano toksyczny wpływ na rozwój u obu gatunków. U szczurów obserwowano zależne od dawki efekty działania teratogenne w postaci wad rozwojowych twarzoczaszki, zaburzeń układu kostnego, zwiększonej umieralności zarodków i płodów oraz zmniejszonej masy ciała płodów po podaniu wszystkich badanych dawek sparsentanu przy ekspozycjach ok. 8- i 13-krotnie większych niż AUC w przypadku dawki 800 mg/dobę i 400 mg/dobę u ludzi. U królików nie obserwowano wad rozwojowych płodu ani wpływu na żywotność zarodka i płodu czy wzrost płodu, ale wystąpiło zwiększenie zmienności układu kostnego (nadliczbowe żebra szyjne) przy ekspozycji około 0,10 i 0,2 razy większej niż AUC u ludzi w przypadku dawki 800 mg/dobę i 400 mg/dobę.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów toksyczność dla matek, w tym zgon, obserwowano przy ok. 8- i 13-krotności, a toksyczność dla matek przy ok. 2- i 3-krotności AUC u ludzi w przypadku dawek 800 mg/dobę i 400 mg/dobę. Wzrost umieralności młodych i ograniczony wzrost występowały przy ok. 8- i 13-krotności, a ograniczony wzrost przy ok. 2- i 3-krotności AUC u ludzi w przypadku dawek 800 mg/dobę i 400 mg/dobę.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniach na młodych szczurach wykazano, że nie obserwowano ogólnych toksykologicznych działań niepożądanych w przypadku dawek do 10 mg/kg mc./dobę ani szkodliwego wpływu na reprodukcję u samców i samic w przypadku dawki do 60 mg/kg mc./dobę, kiedy podawanie rozpoczęto w 14. dniu rozwoju postnatalnego (ang. postnatal day, PND) (co odpowiada dzieciom w wieku 1 roku). Toksyczność naczyniowa występowała w przypadku dawek ≥ 3 mg/kg mc./dobę, kiedy dawkowanie rozpoczęto w 7. PND (co odpowiada noworodkom).

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. environmental risk assessment, ERA)

Wnioski z badań sparsentanu wskazują, że sparsentan nie jest uważany za substancję trwałą, ulegającą bioakumulacji i toksyczną (PBT) ani bardzo trwałą i wykazującą bardzo dużą zdolność do bioakumulacji (vPvB). Ze względu na zalecane stosowanie sparsentanu nie przewiduje się zagrożenia dla oczyszczalni ścieków, wód powierzchniowych, wód gruntowych, osadów i środowiska lądowego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
Sól sodowa glikolanu skrobi (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. high-density polyethylene, HDPE) z polipropylenową zakrętką zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci.

Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Filspari w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu, z właściwym organem krajowym.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym sprzedawany jest produkt leczniczy Filspari, wszyscy pacjenci mający stosować produkt leczniczy Filspari mieli dostęp do następujących materiałów edukacyjnych:

Karta dla pacjenta

- Opis ryzyka działania teratogennego związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Filspari
- Poinstruowanie, aby nie przyjmować produktu leczniczego Filspari w przypadku ciąży lub planowania ciąży
- Zalecenie dla kobiet w wieku rozrodczym dotyczące stosowania skutecznych metod antykoncepcji
- Poinstruowanie, aby wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Filspari
- Poinstruowanie o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku ciąży lub jej podejrzenia
- Poinstruowanie o konieczności regularnego monitorowania czynności wątroby (aktywności aminotransferaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej).
- Informacja o przedmiotowych lub podmiotowych objawach polekowego uszkodzenia wątroby oraz o tym, kiedy należy zwrócić się o pomoc do personelu medycznego

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dokładniejszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Filspari w leczeniu dorosłych z pierwotną nefropatią IgA, podmiot odpowiedzialny przedłoży ostateczne wyniki (raport z badania klinicznego) dotyczące badania PROTECT, wieloośrodkowego, globalnego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą czynne leczenie obejmującego pacjentów z pierwotną nefropatią IgA.	30 września 2024 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
KARTONOWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filspari 200 mg tabletki powlekane
sparsentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 200 mg sparsentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1788/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Filspari 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Filspari 200 mg tabletki powlekane

sparsentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sparsentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1788/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
KARTONOWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filspari 400 mg tabletki powlekane
sparsentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sparsentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1788/002 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Filspari 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Filspari 400 mg tabletki powlekane

sparsentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sparsentanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1788/002 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Karta dla pacjenta

<p>Strona 4 (tył)</p> <p>Ośrodek prowadzący leczenie: _____</p> <p>Imię i nazwisko lekarza przepisującego lek: _____</p> <p>Numer telefonu lekarza przepisującego lek: _____</p> <p>Aby uzyskać więcej informacji na temat leku Filspari, należy uważnie przeczytać ulotkę informacyjną dla pacjenta. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leczenia należy skonsultować się z lekarzem.</p> <p style="text-align: right;">Vifor Francja</p>	<p>Strona 1 (przód)</p> <p>Karta dla pacjenta - Filspari</p> <p>Ważne ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla pacjentów stosujących lek Filspari</p> <p>Niniejsza karta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy pamiętać podczas leczenia lekiem Filspari. Kartę tę należy zawsze nosić przy sobie i okazywać każdemu lekarzowi zaangażowanego w opiekę nad pacjentem.</p> <p>Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży podczas przyjmowania leku Filspari lub wkrótce po zaprzestaniu jego stosowania (do 1 miesiąca) lub w razie wystąpienia objawów wskazujących, że wątroba może nie działać prawidłowo, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.</p>
<p>Strona 2 (w środku po lewej)</p> <p>Ciąża</p> <p>Nie należy przyjmować leku Filspari, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Lek Filspari może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.</p> <p>Zapobieganie ciąży</p> <p>Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Filspari i przez 1 miesiąc od zakończenia leczenia. Należy porozmawiać o tym z lekarzem.</p> <p>Test ciążowy</p> <p>Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, przed rozpoczęciem stosowania leku Filspari lekarz poprosi ją o wykonanie testu ciążowego.</p>	<p>Strona 3 (w środku po prawej)</p> <p>Monitorowanie czynności wątroby</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia lekarz będzie sprawdzał, czy wątroba pacjenta pracuje prawidłowo i w razie potrzeby przerwie stosowanie leku Filspari. Ważne jest, aby wykonywać te badania zgodnie z zaleceniami lekarza.</p> <p>Objawy świadczące o tym, że wątroba może nie działać prawidłowo: nudności (mdłości), wymioty, gorączka, ból brzucha, żółtaczka (zażółcenie skóry lub białek oczu), ciemny kolor moczu, świąd skóry, ospałość lub zmęczenie (nieproporcjonalnie duże zmęczenie lub wyczerpanie), zespół grypopodobny (ból stawów i mięśni z gorączką).</p> <p>W razie zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.</p>

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Filspari 200 mg tabletki powlekane Filspari 400 mg tabletki powlekane sparsentan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Opakowanie zawiera także Kartę dla pacjenta. Należy ją przeczytać, ponieważ zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, z którymi należy się zapoznać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Filspari i mieć je na uwadze podczas leczenia.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Filspari i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Filspari
3. Jak przyjmować lek Filspari
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Filspari
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Filspari i w jakim celu się go stosuje

Lek Filspari zawiera substancję czynną — sparsentan. Lek Filspari działa poprzez blokowanie receptorów (celów) dla dwóch hormonów nazwanych endoteliną i angiotensyną, które uczestniczą w kontrolowaniu pracy nerek.

Lek Filspari jest stosowany w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A (ang. *immunoglobulin A nephropathy*, IgAN) u dorosłych, u których wydalanie białka z moczem wynosi $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunek białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 0,75$ g/g).

Pierwotna IgAN to choroba wywoływana przez układ odpornościowy (naturalny mechanizm obronny organizmu) wytwarzający wadliwą wersję przeciwciała zwanego immunoglobuliną A (IgA), które gromadzi się w skupiskach małych naczyń krwionośnych w nerkach, zwanych kłębuszkami, które filtrują krew. Nagromadzenie to uszkadza kłębuszki, powodując przenikanie krwi i białka do moczu.

Lek Filspari blokuje receptory (cele działania) dwóch hormonów zwanych endoteliną i angiotensyną, które odgrywają rolę w regulacji procesów w nerkach, takich jak zapalenie, prowadzące do postępującego uszkodzenia nerek. Blokując te receptory, lek Filspari zmniejsza ilość białka przenikającego do moczu, pomagając w ten sposób spowolnić postęp choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Filspari

Kiedy nie przyjmować leku Filspari

- jeśli pacjent ma uczulenie na sparsentan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę (patrz punkt 2 „Ciąża i karmienie piersią”).
- jeśli pacjent przyjmuje jakikolwiek z następujących leków stosowanych głównie w leczeniu nadciśnienia tętniczego:
 - blokery receptora angiotensyny (np. irbesartan, losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan),
 - blokery receptora endoteliny (np. bozentan, ambrisentan, macytentan, sitaksentan),
 - inhibitory reniny (np. aliskiren).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Filspari należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze). Niskie ciśnienie krwi może występować częściej u pacjentów w podeszłym wieku – lekarz może kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia i w razie potrzeby zmienić dawkę leku Filspari lub przerwać leczenie lekiem Filspari.
- pacjent ma pogorszoną czynność nerek – lekarz może zlecić dodatkowe badania w celu monitorowania czynności nerek (poprzez oznaczenie stężenia kreatyniny i potasu we krwi)
- pacjent ma obrzęki rąk, kostek lub stóp z powodu gromadzenia się płynów w organizmie – lekarz może zalecić przyjęcie dodatkowego leku w celu usunięcia nadmiaru wody z organizmu lub zmianę dawki leku Filspari
- pacjent ma problemy z wątrobą – przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia lekarz będzie zlecał badania krwi, aby sprawdzić, czy wątroba pacjenta pracuje prawidłowo; w razie potrzeby lekarz może przerwać leczenie lekiem Filspari. Objawy świadczące o tym, że wątroba może nie działać prawidłowo to nudności (mdłości), wymioty, gorączka, ból brzucha, żółtaczka (zażółcenie skóry lub białek oczu), ciemny kolor moczu, swędzenie skóry, ospałość lub zmęczenie (nieproporcjonalnie duże zmęczenie lub wyczerpanie), zespół grypopodobny (ból stawów i mięśni z gorączką). W razie zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Filspari nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano go w tej grupie wiekowej.

Lek Filspari a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Nie należy przyjmować leku Filspari, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków : blokery receptora angiotensyny, blokery receptora endoteliny oraz inhibitory reniny (leki zawierające aliskiren) (patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Filspari”).

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

Jednoczesne stosowanie leku Filspari z następującymi lekami może powodować więcej działań niepożądanych:

- enalapryl lub lizynopryl (lub podobne leki zwane inhibitorami ACE) stosowane zwykle w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub z innych przyczyn. Działania niepożądane mogą obejmować niskie ciśnienie krwi podczas zmiany pozycji z siedzącej lub leżącej na stojącą,

- duże stężenie potasu we krwi i upośledzenie czynności nerek;
- spironolakton lub eplerenon (lub podobne leki określane skrótem MRA) stosowane zwykle w celu usunięcia nadmiaru płynu z organizmu lub w leczeniu chorób serca, ponieważ mogą zwiększać stężenie potasu we krwi;
- suplementy potasu, leki oszczędzające potas (takie jak leki moczopędne zwane też diuretykami) lub substytuty soli kuchennej zawierające potas, ponieważ mogą zwiększać stężenie potasu we krwi;
- leki stosowane w leczeniu grzybic (takie jak itrakonazol, flukonazol);
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak klarytromycyna, erytromycyna).

Działanie leku Filspari może być osłabione przez takie leki jak:

- ryfampicyna stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV, takie jak efawirenz;
- leki stosowane w leczeniu padaczki, takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) stosowane w leczeniu depresji i innych schorzeń;
- kortykosteroidy, takie jak deksametazon, stosowane głównie w leczeniu stanów zapalnych;

Działanie leku Filspari może być nasilone przez takie leki jak:

- boceprewir lub telaprewir stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- koniwaptan stosowany w leczeniu niskiego stężenia sodu we krwi;
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir;
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji;
- leki hamujące układ odpornościowy i zapobiegające odrzuceniu przeszczepu, takie jak cyklosporyna i takrolimus.

Stosowanie leku Filspari z jedzeniem i pićciem

Osoby, którym przepisano lek Filspari, nie powinny spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego. Wynika to z tego, że grejpfruty i sok grejpfrutowy mogą powodować więcej działań niepożądanych w połączeniu z lekiem Filspari.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Filspari, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Lek Filspari może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, to przed rozpoczęciem stosowania leku Filspari lekarz poprosi ją o wykonanie testu ciążowego.

- Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Filspari i przez 1 miesiąc od zakończenia leczenia. Należy porozmawiać o tym z lekarzem.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży podczas przyjmowania leku Filspari lub wkrótce po zaprzestaniu jego stosowania (do 1 miesiąca), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nie wiadomo, czy lek Filspari przenika do mleka ludzkiego. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Filspari. Należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Filspari może powodować działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, które mogą mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4). Przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy poczekać, aż te objawy ustąpią.

Filspari zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Filspari zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg sodu) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Filspari

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka o mocy 200 mg przyjmowana raz na dobę. Po 14 dniach lekarz zwiększy dawkę do 400 mg (2 tabletki zawierające 200 mg leku Filspari lub 1 tabletka zawierająca 400 mg leku Filspari) przyjmowanych raz na dobę, biorąc pod uwagę tolerowanie leku Filspari przez pacjenta.

Jak przyjmować lek

Aby uniknąć gorzkiego smaku, tabletkę należy połknąć w całości, popijając 1 szklanką wody.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Filspari

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana, mogą wystąpić objawy niskiego ciśnienia krwi.

W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Filspari

Należy pominąć nieprzyjętą dawkę, a kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 osób):

- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze);
- zawroty głowy lub oszołomienie podczas wstawania lub siadania z powodu spadku ciśnienia krwi (niedociśnienie ortostatyczne)
- zawroty głowy;
- wysokie stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia);
- nagromadzenie płynów w organizmie (obrzęki), zwłaszcza w okolicy kostek i stóp;
- zmęczenie;
- upośledzenie czynności nerek (zwłaszcza na początku leczenia),; zaburzenia czynności nerek;
- nagła niewydolność nerek (zwłaszcza na początku leczenia, ostre uszkodzenie nerek);
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (produkt rozpadu mięśni usuwany przez nerki);
- ból głowy;
- zaburzenia czynności wątroby, stwierdzone w badaniach krwi.

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 na 100 osób):

- niski poziom krwinek czerwonych (anemia).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Filspari

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Bez specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Filspari

- Substancją czynną leku jest sparsentan: Każda tabletki powlekana leku Filspari 200 mg zawiera 200 mg sparsentanu. Każda tabletki powlekana leku Filspari 400 mg zawiera 400 mg sparsentanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza (patrz punkt 2 „Filspari zawiera laktozę”), sól sodowa glikolanu skrobi (typ A) (patrz punkt 2 „Filspari zawiera sól”), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Filspari i co zawiera opakowanie

Filspari 200 mg tabletki to białe lub białawe, owalne tabletki powlekane z numerem „105” po jednej stronie. Wymiary tabletek wynoszą około 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg tabletki to białe lub białawe, owalne tabletki powlekane z numerem „021” po tabletek wynoszą około 18 mm × 8 mm.

Tabletki powlekane Filspari 200 mg i 400 mg są dostarczane w butelce zawierającej po 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.