

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 200 mg sparsentana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 42 mg laktoze.

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 400 mg sparsentana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 84 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete bele do umazano bele barve in ovalne oblike, na kateri je na eni stran vtisnjena oznaka »105«, na drugi strani pa ni oznake. Tablete merijo približno 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete bele do umazano bele barve in ovalne oblike, na kateri je na eni stran vtisnjena oznaka »021«, na drugi strani pa ni oznake. Tablete merijo približno 18 mm × 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Filspari je indicirano za zdravljenje odraslih s primarno nefropatijo imunoglobulina A (IgAN) z izločanjem proteinov v urinu $\geq 1,0$ g/dan (ali razmerjem med proteini in kreatininom v urinu $\geq 0,75$ g/g; glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje s sparsentanom je treba začeti z odmerkom 200 mg enkrat dnevno v obdobju 14 dni, ki ga je treba nato povečati na vzdrževalni odmerek 400 mg enkrat dnevno, odvisno od tega, kako ga bolnik prenaša.

Za titriranje od začetnega odmerka 200 mg enkrat dnevno do vzdrževalnega odmerka 400 mg enkrat dnevno so na voljo 200 mg in 400 mg filmsko obložene tablete za doseganje vzdrževalnega odmerka. Če imajo bolniki težave s prenašanjem (sistolični krvni tlak [SBP] ≤ 100 mmHg, diastolični krvni tlak ≤ 60 mmHg, poslabšanje edemov ali hiperkaliemija), se priporoča prilagoditev sočasnih zdravil, ki ji sledi začasno zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja s sparsentanom (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pri ponovnem začetku zdravljenja s sparsentanom po prekinitvi se lahko razmisli o ponovitvi začetne sheme odmerjanja. Zaradi vztrajajoče hipotenzije ali sprememb v delovanju jeter se lahko razmisli o prekinitvi zdravljenja pred zmanjšanjem ali brez zmanjšanja odmerka sparsentana (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

Če je bil odmerek izpuščen, ga mora bolnik preskočiti in vzeti naslednji odmerek po običajnem razporedu. Dvojnih ali dodatnih odmerkov ne sme vzeti.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni priporočeno (glejte poglavje 5.2). Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje s sparsentanom začeti z odmerkom 200 mg enkrat dnevno v obdobju 14 dni. Povečanje odmerka na vzdrževalni odmerek 400 mg enkrat dnevno je treba izvesti previdno glede na prenašanje (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov odmerka sparsentana pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnja A ali B po Child-Pughovi klasifikaciji, glejte poglavje 5.2) ni treba prilagajati.

Kliničnih izkušenj z zmerno okvaro jeter je malo. Zato je treba sparsentan pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja C po Child-Pughovi klasifikaciji) sparsentana niso preučevali in ga zato pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Kliničnih izkušenj z vrednostmi aspartat-aminotransferaze (AST)/alanin-aminotransferaze (ALT) v višini dvakratnika zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) je malo, zato se zdravljenja s sparsentanom ne sme uvesti pri bolnikih z $AST/ALT > 2 \times ZMN$ (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (kronična ledvična bolezen (KLB) stopnje 2; ocena glomerulne filtracije (oGFR) od 60 do 89 ml/min/1,73 m²) ali zmerno (KLB stopenj 3a in 3b; oGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) ledvično boleznijo prilagajanje odmerka ni potrebno. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov ni mogoče priporočiti prilagoditve odmerka pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo (KLB stopnje 4; oGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 5.2). Ker so klinične izkušnje z bolniki s hudo ledvično boleznijo omejene, uporaba sparsentana pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli presajeno ledvico, sparsentana niso preučevali, zato je treba pri teh bolnikih zdravljenje s sparsentanom uporabljati previdno.

Sparsentana niso preučevali pri bolnikih na dializi. Uvedba sparsentana pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Filspari pri otrocih, mlajših od 18 let, z IgAN (primarno nefropatijo imunoglobulina A), še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Ker so tablete grenkega okusa, jih je priporočljivo pogoltniti cele z vodo. Sparsentan se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Nosečnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- Sočasna uporaba blokatorjev angiotenzinskih receptorjev (ARB), antagonistov endotelinskih receptorjev (ERA) ali zaviralcev renina (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi se s sparsentanom lahko začne zdraviti le, če je potrjeno, da niso noseče in da uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Hipotenzija

Hipotenzijo povezujejo z uporabo zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), vključno s sparsentanom. Med zdravljenjem s sparsentanom lahko pride do hipotenzije, o kateri pogosteje poročajo pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za hipotenzijo, je treba razmisliti o ukinitvi ali prilagoditvi drugih zdravil za zdravljenje hipertenzije in vzdrževanju ustreznega stanja volumna. Če se hipotenzija kljub ukinitvi ali zmanjšanju jemanja drugih zdravil za zdravljenje hipertenzije razvije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi jemanja sparsentana. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje sparsentana; zdravljenje je mogoče nadaljevati, ko se krvni tlak stabilizira.

Če je hipotenzija kljub ukinitvi ali zmanjšanju jemanja zdravil za zdravljenje hipertenzije še vedno prisotna, je treba zmanjšati odmerek sparsentana na začetni odmerek ob začetku zdravljenja, dokler se krvni tlak ne stabilizira. Če so simptomi hipotenzije po 2 tednih jemanja zmanjšanih odmerkov še vedno prisotni, je treba razmisliti o prekinitvi jemanja odmerkov ali zdravljenja s sparsentanom. Pri bolnikih z vrednostmi sistoličnega krvnega tlaka, ki so ≤ 100 mmHg (glejte poglavje 4.2), je treba sparsentan uporabljati previdno. Pri bolnikih z vrednostmi sistoličnega krvnega tlaka ≤ 100 mmHg odmerka sparsentana ni dovoljeno povečevati (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Z zaviralci sistema RAAS, vključno s sparsentanom, so povezali prehodno zvišanje ravni serumskega kreatinina. Lahko se pojavi prehodno zvišanje ravni serumskega kreatinina, zlasti ob začetku zdravljenja s sparsentanom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s tveganjem je treba redno spremljati ravni serumskega kreatinina in serumskega kalija. Pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije je treba sparsentan uporabljati previdno.

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj pri bolnikih, pri katerih je ocena glomerulne filtracije (oGFR) < 30 ml/min/1,73 m², sparsentan pri teh bolnikih ni priporočljiv (glejte poglavje 4.2).

Zastajanje tekočine

Zastajanje tekočine so povezali z zdravili, ki preprečujejo delovanje endotelinskega receptorja A (ET_{AR}), vključno s sparsentanom. Med zdravljenjem s sparsentanom lahko pride do zastajanja tekočine (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem s sparsentanom pride do zastajanja tekočine, je priporočeno zdravljenje z diuretiki ali pa je treba pred spreminjanjem odmerka sparsentana povečati odmerek obstoječih diuretikov. O zdravljenju z diuretiki je smiselno razmisliti pri bolnikih, pri katerih pred začetkom zdravljenja s sparsentanom obstajajo znaki zastajanja tekočine.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem sparsentana niso preučevali. Zato je treba sparsentan pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporabljati previdno.

Delovanje jeter

Pri sparsentanu so opazili zvišane ravni ALT ali AST, ki so znašale vsaj $3 \times ZMN$ (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih s sparsentanom, niso opazili nobenih sočasnih zvišanj ravni bilirubina, ki bi bile $> 2 \times ZMN$ ali primerov odpovedi jeter. Da bi zmanjšali tveganje za potencialno resno hepatotoksičnost, je treba pred začetkom zdravljenja spremljati ravni serumske aminotransferaze in skupnega bilirubina, nato pa spremljanje nadaljevati vsake tri mesece.

Pri bolnikih je treba spremljati morebiten pojav okvare jeter. Če se pri bolnikih pojavi dolgotrajno, nepojasnjeno in klinično pomembno zvišanje ravni ALT in/ali AST, če ta zvišanja spremlja zvišanje ravni bilirubina, ki je $> 2 \times ZMN$, ali če zvišanja ravni ALT in/ali AST spremljajo znaki ali simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje s sparsentanom prekiniti.

O ponovnem začetku zdravljenja s sparsentanom razmislite šele, ko ravni jetrnih encimov in bilirubina padejo na vrednosti pred zdravljenjem, in samo pri bolnikih brez kliničnih simptomov hepatotoksičnosti. Ne uvajajte zdravljenja s sparsentanom pri bolnikih, pri katerih so bile ravni aminotransferaze ($> 2 \times ZMN$) pred začetkom jemanja zdravila zvišane (glejte poglavje 4.2).

Kliničnih izkušenj z zmerno okvaro jeter je malo, zato je treba pri teh bolnikih sparsentan uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povečuje tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada RAAS s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II (delno mehanizem sparsentana) ali zaviralcev renina zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado nujno potrebno, se to lahko izvaja le pod nadzorom specialista in ob pogostem natančnem spremljanju delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Hiperkaliemija

Zdravljenja se ne sme uvesti pri bolnikih, pri katerih je raven serumskega kalija $> 5,5$ mmol/l. Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko med zdravljenjem s sparsentanom pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti okvare ledvic in/ali srčnem popuščanju. Pri bolnikih s tveganjem je priporočljivo natančno spremljanje vrednosti kalija v serumu. Če se pri bolnikih pojavi klinično pomembna hiperkaliemija, se priporoča prilagoditev sočasno uporabljenih zdravil ali začasno zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja. Če je raven serumskega kalija $> 5,5$ mmol/l, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba z blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB), antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA) in zaviralci renina

Sočasna uporaba sparsentana z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA), kot so bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaksentan, blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB), kot so irbesartan, losartan, valsartan, kandesartan, temisartan, ali zaviralci renina (npr. aliskiren) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev

Pri sočasni uporabi sparsentana z zaviralci mineralokortikoidnih (aldosteron) receptorjev, kot sta spironolakton in finerenon, je mogoče pričakovati, da bo povezana s povečanim tveganjem za hiperkaliemijo.

O kombinaciji sparsentana z zaviralci ACE, kot je enalapril ali lizinopril, ni podatkov. Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), v primerjavi z uporabo enega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavje 5.1).

Sparsentan je treba v kombinaciji z zaviralci ACE, kot sta enalapril in lizinopril, uporabljati previdno, pri tem pa spremljati krvni tlak ter ravni kalija in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Ker se pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki preprečujejo delovanje angiotenzinskih II receptorjev tipa 1 (AT₁R) (glejte poglavje 4.8), lahko pojavi hiperkaliemija, se pri sočasni uporabi dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kot je spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko poveča tveganje za hiperkaliemijo, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

Vpliv drugih zdravil na sparsentan

Sparsentan se primarno presnavlja s citokromom P450 (CYP)3A.

Močni in zmerni zaviralci CYP3A

Pri sočasni uporabi sparsentana s itakonazolom (močen zaviralec CYP3A) se je raven največje koncentracije sparsentana v plazmi (C_{max}) zvišala za 1,3-krat, vrednost površine pod krivuljo od časa nič, ekstrapolirano do neskončnosti (AUC_{0-inf}), pa za 2,7-krat. Sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP3A, kot so boceprevir, telaprevir, klaritromicin, indinavir, lopinavir/ritonavir, itakonazol, nefazodon, ritonavir, grenivka in grenivkin sok, ni priporočljiva. Če se uporabi močnega zaviralca CYP3A ni mogoče izogniti, razmislite o prekinitvi zdravljenja s sparsentanom. Zdravljenje s sparsentanom se lahko nadaljuje po ukinitvi jemanja močnega zaviralca CYP3A.

Pri sočasni uporabi sparsentana s ciklosporinom (zmeren zaviralec CYP3A) se je raven sparsentana $C_{\max}$ zvišala za 1,4-krat, vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa za 1,7-krat. Pri sočasni uporabi z zmernim zaviralcem CYP3A, kot so konivaptan, flukonazol in nelfinavir, je potrebna previdnost. Pri uporabi zmernega zaviralca CYP3A je treba bolnike spremljati glede hipotenzije, hiperkaliemije, edema in/ali delovanja ledvic.

Induktorji CYP3A

Sparsentan je substrat CYP3A. Sočasna uporaba sparsentana z zmernim induktorjem CYP3A (efavirenz) je povzročila zmanjšanje $AUC_{0-\infty}$ sparsentana za 62 % in zmanjšanje $C_{\max}$ za 38 %. Zaradi možnosti zmanjšane terapevtske učinkovitosti sparsentana sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) s sparsentanom ni priporočljiva. Pri sočasni uporabi z zmernim induktorjem CYP3A (npr. efavirenz, deksametazon in fenobarbital) je potrebna previdnost. Kadar je potrebno zdravljenje s kortikosteroidi, se priporočajo učinkovine brez znanega ali z minimalnim potencialom za indukcijo CYP3A *in vivo* (npr. budezonid, prednizon, prednizolon, metilprednizolon).

Sredstva za zmanjševanje želodčne kisline

Na podlagi populacijske farmakokinetične (FK) analize naj sočasna uporaba sredstva za zmanjševanje kisline med zdravljenjem s sparsentanom ne bi statistično pomembno vplivala na spremenljivost FK sparsentana. Sočasno s sparsentanom se lahko uporabljajo učinkovine, ki spreminjajo pH želodčne kisline, kot so antacidi, zaviralci protonske črpalke in antagonisti histaminskega receptorja 2.

Vpliv sparsentana na druga zdravila

Encimi CYP

In vivo je sparsentan zaviral in induciral CYP3A4 ter induciral CYP2B6, CYP2C9 in CYP2C19.

Sparsentan je zmeren zaviralec in induktor CYP3A4. *In vivo* je sočasna uporaba enkratnega odmerka 800 mg sparsentana s substratom CYP3A4 (midazolam) povečala $C_{\max}$ midazolama za 1,4-krat in $AUC_{0-\infty}$ za 1,6-krat. Sočasna uporaba več odmerkov po 800 mg sparsentana s substratom CYP3A4 (midazolam) ni vplivala na sistemsko izpostavljenost midazolamu. Pri uvedbi zdravljenja s sparsentanom je potrebna previdnost pri učinkovinah, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. alfentanil, konivaptan, indinavir, simvastatin). Če je sočasna uporaba neizogibna, zlasti s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. ciklosporin, fentanil in takrolimus), je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov in morda prilagoditi odmere teh substratov.

Sparsentan je šibek induktor CYP2B6. *In vivo* je sočasna uporaba več odmerkov po 800 mg sparsentana s substratom CYP2B6 (bupropion) zmanjšala $C_{\max}$ bupropiona za 32 % in $AUC_{0-\infty}$ za 33 %. Pri učinkovinah, ki se presnavljajo predvsem s CYP2B6, prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je pri sočasni uporabi sparsentana s substrati CYP2B6 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. efavirenz) potrebna previdnost, saj lahko zniža njihove koncentracije v plazmi.

Sparsentan je šibek induktor CYP2C9. *In vivo* je sočasna uporaba več odmerkov po 800 mg sparsentana s substratom CYP2C9 (tolbutamid) zmanjšala $C_{\max}$ tolbutamida za 9 % in $AUC_{0-\infty}$ za 25 %. Pri učinkovinah, ki se presnavljajo predvsem prek CYP2C9, prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar je pri sočasni uporabi sparsentana s substrati CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. kumarin, varfarin, fenitoin) potrebna previdnost, saj lahko zniža njihove koncentracije v plazmi.

Sparsentan je zmeren induktor CYP2C19. *In vivo* je sočasna uporaba več odmerkov po 800 mg sparsentana zmanjšala $C_{\max}$ substrata CYP2C19 (omeprazol) za 49 % in $AUC_{0-\infty}$ za 60 %, kar kaže, da je sparsentan zmeren induktor CYP2C19. Substrate CYP2C19 uporabljajte previdno, saj lahko sparsentan zniža njihove koncentracije v plazmi, kar lahko privede do subterapevtskih koncentracij. Če je sočasna uporaba sparsentana, zlasti z učinkovinami z ozkim terapevtskim indeksom (npr. S-mefenitoin, diazepam), nujna, bo morda treba prilagoditi odmerek teh substratov.

Transporterji

Sparsentan je šibek zaviralec P-gp. *In vivo* je sočasna uporaba več odmerkov po 800 mg sparsentana povečala $C_{\max}$ substrata P-gp (digoksin) za 1,6-krat in $AUC_{0-\infty}$ za 1,2-krat. Sparsentan lahko poveča koncentracije substratov P-gp v plazmi. Bolnike je treba spremljati zaradi neželenih učinkov, kadar se sparsentan uporablja skupaj z učinkovinami z ozkim terapevtskim indeksom (npr. dabigatran), in morda bo treba prilagoditi odmerek teh substratov.

Sočasna uporaba več odmerkov po 800 mg sparsentana je povečala $C_{\max}$ rosuvastatina (substrat BCRP) za 1,6-krat in zmanjšala $AUC_{0-\infty}$ za 5 %, kar kaže, da sparsentan ne vpliva na biološko uporabnost substratov BCRP. Zaradi kompleksnosti transportnih procesov, ki jih uravnava BCRP v številnih različnih tkivih, je bil opazen nevtralen neto učinek na AUC.

Uporaba sparsentana ni vplivala na ravni kreatinina v serumu (substrat OAT2, OCT2, MATE1 in MATE2K), 6-beta-hidroksikortizola (substrat OAT3) ali žolčnih kislin v serumu (substrat BSEP).

Sočasna uporaba 800 mg sparsentana je zmanjšala $C_{\max}$ pitavastatina (substrata OATP1B1 in OATP1B3) za 19 % in $AUC_{0-\infty}$ za 30 %, kar kaže, da sparsentan ni zaviralec OATP1B1 in OATP1B3.

Pri kombinaciji sparsentana s substrati BCRP, OAT2, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT3, BSEP, OATP1B1 in OATP1B3 prilagajanje odmerka ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi se s sparsentanom lahko začne zdraviti šele, ko je potrjeno, da niso noseče. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 1 mesec po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi sparsentana pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Filspari je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Na podlagi fizikalno-kemijskih podatkov se predvideva, da se sparsentan izloča v materino mleko. Tveganja za dojene novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Sparsentana se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatkov o učinkih sparsentana na plodnost pri ljudeh ni. Podatki, zbrani pri živalih, niso pokazali nobenega poslabšanja plodnosti pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Filspari ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu sparsentana na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je treba upoštevati, da se med jemanjem sparsentana lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8). Bolnikom z omotico je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki (ADR), o katerih so najpogosteje poročali, so bili hipotenzija (10,8 %), hiperkaliemija (9,6 %), omotica (7,8 %) in periferni edem (5,4 %). Najpogostejši resni neželeni učinek, o katerem so poročali, je bila akutna okvara ledvic (0,9 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v aktivno nadzorovanih kliničnih preskušanjih faze 2 in faze 3 pri bolnikih, izpostavljenih sparsentanu, iz populacije s kronično ledvično boleznijo, vključno z IgAN in fokalno segmentalno glomerulosklerozo (FSGS) (N = 446), so navedeni v spodnji preglednici glede na organski sistem in pogostnost pojavljanja po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila, opaženi v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		-	anemija
Presnovne in prehranske motnje		hiperkaliemija	-
Bolezni živčevja		omotica glavobol	-
Žilne bolezni	hipotenzija	ortostatska hipotenzija	-
Bolezni sečil		okvara ledvic akutna okvara ledvic	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		periferni edem utrujenost	-
Preiskave		povišana raven kreatinina v krvi povišane transaminaze ^a	-

^a Povišane transaminaze vključujejo stanja, ki jih najbolje označujejo povišane alanin-aminotransferaze, povišane aspartat-aminotransferaze, povišane gama-glutamilttransferaze in povišane vrednosti jetrnih encimov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Znižanje hemoglobina

V študiji PROTECT so poročali o anemiji ali znižanem hemoglobinu v obliki ADR pri 2 (1 %) preiskovancih, zdravljenih s sparsentanom, in pri 4 (2 %) preiskovancih, zdravljenih z irbesartanom. V splošnem so o vrednosti hemoglobina, ki je bila ≤ 9 g/dl, kadar koli po zdravljenju poročali pri 7 (3 %) preiskovancih v kraku zdravljenja s sparsentanom in pri 4 (2 %) preiskovancih v kraku zdravljenja z irbesartanom. Domnevajo, da je do tega znižanja deloma prišlo zaradi hemodilucije. Zdravljenje zaradi anemije ni bilo prekinjeno.

Neželeni učinki, povezani z jetri

V študiji PROTECT je pri skupno 6 (3 %) preiskovancih v skupini s sparsentanom in 4 (2 %) preiskovancih v skupini z irbesartanom prišlo do povišanja jetrnih transaminaz nad 3-kratnikom zgornje meje normale brez zvišanja skupnega bilirubina po 168 oziroma 407 dneh prejemanja preiskovanega zdravila. Noben neželeni učinek ni bil resen in vsi so bili asimptomatski, večina je bila blage ali zmerne intenzitete, vsi so bili reverzibilni, kot možni vzročni dejavniki ali kot možni povzročitelji povišanja transaminaz pa so bili opredeljeni drugi razlogi. Kliničnih simptomov jetrne

okvare niso opazili. V skupini s sparsentanom so pri 3 preiskovancih po vnovičnem pojavu neželenih učinkov ob ponovni uvedbi zdravljenja ukinili zdravljenje s preiskovanim zdravilom, pri 2 preiskovancih pa so zdravljenje s sparsentanom ponovno začeli, pri čemer se raven jetrnih encimov ni ponovno zvišala.

Akutna okvara ledvic

V študiji PROTECT so o akutni okvari ledvic poročali pri 4 (2 %) preiskovancih v skupini s sparsentanom in 3 (1 %) preiskovancih v skupini z irbesartanom. Štirje preiskovanci (2 %), ki so prejeli sparsentan, so poročali o resni akutni okvari ledvic, ki je bila v vseh primerih reverzibilna. Pri nobeni od teh resnih akutnih okvar ledvic ni bila potrebna dializa. V skupini s sparsentanom so 3 preiskovanci prenehali jemati preiskovano zdravilo.

Hiperkaliemija

V študiji PROTECT so o hiperkaliemiji kot neželenem učinku poročali pri 20 (10 %) preiskovancih, zdravljenih s sparsentanom, v primerjavi s 16 (8 %) preiskovanci, zdravljenimi z irbesartanom. Noben neželeni učinek pri preiskovancih, zdravljenih s sparsentanom, ni bil resen, večinoma so bili blagi do zmerno intenzivni in vsi so bili reverzibilni. Ukinitev zdravljenja zaradi hiperkaliemije ni bilo. Tveganje za hiperkaliemijo se poveča pri bolnikih z nižjim eGFR.

Hipotenzija

Med zdravljenjem s sparsentanom so poročali o hipotenziji. V študiji PROTECT so o sistoličnem krvnem tlaku ≤ 100 mm Hg ali znižanju sistoličnega krvnega tlaka za več kot 30 mmHg poročali pri 12 % oziroma 10 % bolnikov, ki so prejeli sparsentan, v primerjavi z 11 % oziroma 10 % bolnikov, ki so prejeli irbesartan. Pri preiskovancih, zdravljenih s sparsentanom, je o hipotenziji poročalo le 15 preiskovancev (7,4 %), starih > 65 let. O hipotenziji je poročalo 20 preiskovancev (11 %), mlajših od 65 let, in 6 preiskovancev (40 %), starih med 65 in 74 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Sparsentan je bil v odmerku do 1600 mg/dan uporabljen pri zdravih osebah, pri čemer ni bilo dokazov o toksičnih učinkih, ki bi omejevali odmerek. Bolnike, ki prejmejo prevelik odmerek (in verjetno kažejo znake in simptome hipotenzije), je treba skrbno spremljati in jih ustrezno simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, oznaka ATC: C09XX01

Mehanizem delovanja

Sparsentan je dvojno delujoči antagonist endotelin-angiotenzinskih receptorjev.

Gre za enojno molekulo, ki deluje kot dvojno delujoči antagonist ET_A R in AT_1 R z visoko afiniteto. Endotelin 1 prek ET_A R in angiotenzin II prek AT_1 R posredujeta v procesih, ki zaradi hemodinamskega delovanja in proliferacije mezangijskih celic, povečanega izražanja in dejavnosti provnetnih in profibrotičnih mediatorjev, poškodb podocitov in oksidativnega stresa povzročajo napredovanje IgAN.

Sparsentan zavira aktivacijo tako ET_AR in AT₁R ter s tem zmanjša proteinurijo in upočasnjuje napredovanje ledvične bolezni.

Farmakodinamični učinki

V randomizirani, pozitivni in s placebom nadzorovani študiji pri zdravih preiskovancih je sparsentan povzročil blago podaljšanje QTcF z največjim učinkom 8,8 ms (90-% IZ: 5,9; 11,8) pri 800 mg in 8,1 ms (5,2; 11,0) pri 1600 mg. V dodatni študiji pri zdravih preiskovancih pri izpostavljenosti sparsentanu, ki je za več kot 2-krat presegala izpostavljenost pri največjem priporočenem odmerku za človeka, je bil največji učinek 8,3 (6,69–9,90) ms. Zato je malo verjetno, da ima sparsentan klinično pomemben učinek na podaljšanje intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost sparsentana, neimunosupresivnega zdravila, so ocenili v študiji PROTECT pri bolnikih z IgAN.

PROTECT je randomizirano, dvojno slepo (110 tednov), aktivno nadzorovano, multicentrično, globalno preskušanje faze 3 pri bolnikih z IgAN. V preskušanje so bili vključeni bolniki, stari ≥ 18 let, vključno s 15 (7,4 %) bolniki, zdravljenimi s sparsentanom, starimi ≥ 65 let, pri katerih je bil oGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² in skupnim izločanjem proteinov v urin pa $\geq 1,0$ g/dan. Pred vključitvijo so bolniki vsaj 3 mesece prejeli največji odmerek zaviralca ACE in/ali ARB, ki so ga še prenašali. Zdravljenje z zaviralci ACE in/ali ARB je bilo ukinjeno pred začetkom zdravljenja s sparsentanom. Bolniki z izhodiščno vrednostjo kalija, ki je presegala 5,5 mmol/l, so bili izključeni.

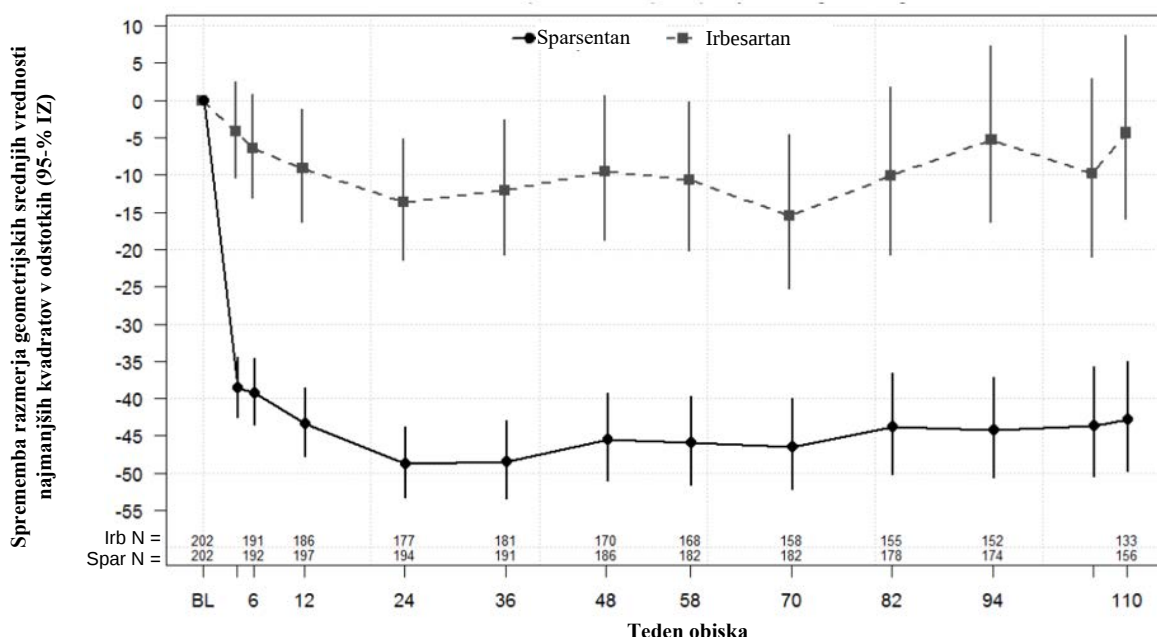
Skupno so bili randomizirani 404 bolniki, ki so prejeli sparsentan (n = 202) ali irbesartan (n = 202). Na začetku zdravljenja je odmerek sparsentana znašal 200 mg enkrat dnevno, odmerek irbesartana pa 150 mg enkrat dnevno. Po 14 dneh je bil odmerek glede na prenašanje titriran na priporočeni odmerek sparsentana 400 mg enkrat dnevno in irbesartana 300 mg enkrat dnevno. Prenašanje odmerka je bilo opredeljeno z vrednostmi, ki so bile po 2 tednih pri sistoličnem krvnem tlaku > 100 mmHg, pri diastoličnem krvnem tlaku pa > 60 mmHg, ter brez neželenih dogodkov (npr. poslabšanje edema) ali laboratorijskih izvidov (npr. ravni serumskega kalija, ki bi bile $> 5,5$ mEq/l (5,5 mmol/l)). Med preskušanjem je bila uporaba zaviralcev RAAS ali endotelinskega sistema prepovedana. Za doseganje ciljnega krvnega tlaka so bili po potrebi dovoljeni drugi razredi antihipertenzivov. Zdravljenje z imunosupresivi je bilo med preskušanjem dovoljeno po presoji raziskovalca.

Izhodiščne značilnosti za oGFR in proteinurijo so bile med zdravljenimi skupinami primerljive. V celotni populaciji je srednja vrednost (SD) oGFR znašala 57 (24) ml/min/1,73 m², mediano razmerje proteinov v urinu/kreatinina (UP/C) pa 1,24 g/g (interkvartilni razpon: 0,83, 1,77). Povprečna vrednost starosti je znašala 46 let (razpon od 18 do 76 let); 70 % je bilo moških, 67 % belcev, 28 % Azijcev, 1 % temnopoltih ali Afroameričanov, 3 % pa jih je bilo druge rase.

Primarna analiza proteinurije je bila opravljena po 36 tednih po randomizaciji približno 280 preiskovancev, da bi ugotovili, ali je učinek zdravljenja v sklopu primarne končne točke učinkovitosti, spremembe glede na izhodiščno vrednost UP/C v 36. tednu, statistično pomemben. Preskušanje je doseglo primarno končno točko, ki je bila sprememba od izhodišča v razmerju UP/C v 36. tednu. Geometrijska srednja vrednost UP/C v 36. tednu je v kraku s sparsentanom znašala 0,62 g/g v primerjavi z 1,07 g/g v kraku z irbesartanom. Sprememba razmerja geometrijskih srednjih vrednosti najmanjših kvadratov UP/C v odstotkih od izhodišča je v 36. tednu znašala -49,8 % (95-odstotni interval zaupanja, (IZ): -54,98, -43,95) v kraku s sparsentanom v primerjavi z -15,1 % (95 % IZ: -23,72, -5,39) v kraku s irbesartanom ($p < 0,0001$). Pri končni analizi je sparsentan pokazal hiter in trajen antiproteinurični učinek zdravljenja v dveh letih, z geometrijsko srednjo vrednostjo UP/C v 110. tednu 0,64 g/g v kraku s sparsentanom v primerjavi z 1,09 g/g v kraku z irbesartanom, kar predstavlja 42,8-% povprečno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost (95-% IZ: -49,75, -34,97) v primerjavi s samo 4,4-% zmanjšanjem pri irbesartanu (95-% IZ: -15,84, 8,70). Pri sparsentanu so že

pri 4 tednih opazili klinično pomembno izboljšanje zmanjšanja proteinurije, ki je trajalo tudi še v 110. tednu (slika 1).

Slika 1: Sprememba razmerja proteinov v urinu/kreatinina od izhodišča v odstotkih glede na obisk (PROTECT)



Opombe: Razmerje geometrijskih srednjih vrednosti najmanjših kvadratov UP/C, prilagojeno relativno glede na izhodišče, je temeljilo na modelu vzdolžnih ponovljenih meritev, stratificiranih glede na presejanje za oGFR in proteinurijo in poročanih kot sprememba v odstotkih, skupaj z ustreznim 95-% IZ. Analiza vključuje podatke UP/C o vseh bolnikih, ki so bili randomizirani in so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila med dvojno slepim obdobjem. Izhodišče je bilo opredeljeno kot zadnja ne-manjkajoča ugotovitev pred začetkom odmerjanja in med njim.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; oGFR = ocena glomerulne filtracije (estimated glomerular filtration rate); LS = najmanjši kvadrati (least squares); UP/C = razmerje proteinov v urinu/kreatinina (urine protein/creatinine ratio).

Ocenjena hitrost glomerulne filtracije (GFR)

V času potrditvene analize je znašalo izboljšanje dvoletnega kroničnega upada eGFR (od 6 tednov naprej) 1,1 ml/min/1,73 m² na leto s sparsentanom v primerjavi z irbesartanom (95-% IZ: 0,07; 2,12; p = 0,037) in ustrezno izboljšanje dvoletnega skupnega upada eGFR (od izhodišča dalje) je bilo 1,0 ml/min/1,73 m² na leto (95-% IZ: -0,03; 1,94; p = 0,058). Absolutna sprememba od izhodišča za eGFR po 2 letih je znašala -5,8 ml/min/1,73 m² (95-% IZ: -7,38, -4,24) za sparsentan v primerjavi z -9,5 ml/min/1,73 m² (95-% IZ: -11,17, -7,89) za irbesartan.

Da bi odpravili neravnovesje v vmesnih dogodkih (intercurrent events) med skupinama, ki sta prejemale sparsentan in irbesartan, je bila izvedena naknadna analiza, ki je vključevala vse opazovane podatke po prekinitvi zdravljenja ali začetku reševalnega imunosupresivnega zdravljenja. Izboljšanje dvoletnega kroničnega upada eGFR (od 6 tednov naprej) je znašalo 1,3 ml/min/1,73 m² na leto v korist sparsentana v primerjavi z irbesartanom (95-% IZ: 0,33; 2,31; p = 0,0087) in ustrezno izboljšanje dvoletnega skupnega upada eGFR (od izhodišča dalje) je bilo 1,2 ml/min/1,73 m² na leto (95-% IZ: 0,21; 2,13; p = 0,168). Absolutna sprememba od izhodišča za eGFR po 2 letih je znašala -6,1 ml/min/1,73 m² (95-% IZ: -7,65; -4,54) za sparsentan v primerjavi z -9,9 ml/min/1,73 m² (95-% IZ: -11,54; -8,31) za irbesartan.

Dodatne informacije

V dveh velikih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; Trajajoče globalno preskušanje končnih točk samostojne uporabe telmisartana in uporabe v kombinaciji z ramiprilom) in VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*; Nefropatija pri sladkorni bolezni pri veteranih)) so preučevali uporabo kombinacije zaviralca ACE z blokatorjem receptorjev angiotenzina

II. Študija ONTARGET je bila izvedena pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorne bolezni tipa 2, ki so jo spremljali dokazi o okvarah končnih organov. VA NEPHRON-D je bila študija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Študiji nista pokazali pomembnega koristnega učinka na ledvične in/ali kardiovaskularne izide in umrljivost, medtem ko so v primerjavi z monoterapijo opazili povečano tveganje za hiperkaliemijo, akutno okvaro ledvic in/ali hipotenzijo. Glede na podobne farmakodinamične lastnosti so ti rezultati pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II. Zaviralci ACE in blokatorji receptorjev angiotenzina II se zato pri bolnikih z diabetično nefropatijo ne smejo uporabljati sočasno. ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*; Preskušanje aliskirena pri sladkorni bolezni tipa 2 z uporabo končnih točk srčno-žilnih in ledvičnih bolezni) je bila študija, namenjena preverjanju koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično ledvično boleznijo, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija je bila predčasno zaključena zaradi povečanega tveganja za neželene izide. Smrt zaradi srčno-žilnih bolezni in možganska kap sta bili številčno pogostejši v skupini z aliskirenom kot v skupini s placebom, poleg tega so o neželenih učinkih in resnih neželenih učinkih (hiperkaliemija, hipotenzija in motnje delovanja ledvic) pogosteje poročali v skupini z aliskirenom kot v skupini s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Filspari za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju nefropatije imunoglobulina A (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg sparsentana je mediani čas do največje plazemske koncentracije približno 3 ure.

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg sparsentana geometrični sredini C_{max} in AUC znašata 6,97 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 83 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Ravni dinamičnega ravnovesja v plazmi so dosežene v 7 dneh, brez akumulacije izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

Po odmerku 400 mg sparsentana/dan geometrični sredini C_{max} in AUC v dinamičnem ravnovesju znašata 6,47 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 63,6 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Vpliv hrane

Vpliv obrokov z visoko vsebnostjo maščob na izpostavljenost sparsentanu pri odmerkih 400 mg in manj ni bil klinično pomemben. Sparsentan se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize znaša navidezni volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja 61,4 l.

Sparsentan se močno veže (> 99 %) na proteine človeške plazme, pri čemer se prednostno veže na albumin, zmerno pa na α 1-kisli glikoprotein.

Biotransformacija

Sparsentan se primarno presnavlja s CYP3A4, z manjšim prispevkom CYP2C8, 2C9 in 3A5. Izhodiščna spojina je prevladujoča sestavina v človeški plazmi in predstavlja približno 90 % celotne radioaktivnosti v obtoku. Manj pomemben hidroksilirani presnovek je bil edini presnovek v plazmi in je predstavljal > 1 % celotne radioaktivnosti (približno 3 %). Glavna presnovna pot sparsentana je potekala prek oksidacije in dealkilacije, 9 presnovkov pa so odkrili v človeškem blatu, plazmi in urinu.

Izločanje

Očistek sparsentana je odvisen od časa. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize znaša navidezni očistek 3,88 l/h, kar se v stanju dinamičnega ravnovesja poveča na 5,11 l/h.

Razpolovni čas sparsentana v stanju dinamičnega ravnovesja je ocenjen na 9,6 ure.

Po enem 400-mg odmerku radioaktivno označenega sparsentana se je v 10-dnevnem obdobju zbiranja izločilo 82 % odmerjene radioaktivnosti: 80 % z blatom, pri čemer je bilo 9 % v nespremenjeni obliki, 2 % pa z urinom, pri čemer je bila nespremenjena oblika v zanemarljivi količini.

Linearnost/nelinearnost

Po dajanju enkratnih odmerkov od 200 mg do 1600 mg naraščata vrednosti sparsentana C_{max} in AUC počasneje od sorazmernega naraščanja. Pri sparsentanu so po odmerku 400 ali 800 mg dnevno ugotovili časovno odvisno farmakokinetiko brez akumulacije C_{max} in zmanjšano vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja.

Posebne populacije

Starejši

S populacijsko farmakokinetično analizo niso odkrili nobenega pomembnega učinka starosti na plazemsko izpostavljenost sparsentana. Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Sparsentana niso preučevali pri bolnikih, starih > 75 let.

Okvara jeter

V namenski študiji okvare jeter po enkratnem odmerku 400 mg sparsentana je bila sistemska izpostavljenost bolnikov z izhodiščno blago ali zmerno okvaro jeter (stopnjo A ali B po Child-Pughovi klasifikaciji) podobna sistemske izpostavljenosti bolnikov z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba sparsentan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, zato uporaba sparsentana pri teh bolnikih (s stopnjo C po Child-Pughovi klasifikaciji) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min), zmerno (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) in hudo (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) kronično ledvično boleznijo v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 90 ml/min) ni klinično pomembnega vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko. Pri bolnikih z ledvično boleznijo v končni fazi (očistek kreatinina < 15 ml/min) podatkov ni na voljo.

Na podlagi omejenih razpoložljivih podatkov ni mogoče priporočiti prilagoditve odmerka pri bolnikih s hudo ledvično boleznijo ($\text{oGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so na dializi ali imajo hudo ledvično bolezen, sparsentana niso preučevali, zato uporaba sparsentana pri teh bolnikih ni priporočljiva. Sparsentana niso preučevali pri bolnikih, ki so prejeli presajeno ledvico, zato je treba pri tej populaciji bolnikov sparsentan uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Druge posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize kažejo, da ni klinično pomembnega vpliva starosti, spola ali rase na farmakokinetiko sparsentana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, škodljivega vpliva na razmnoževanje in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Pri študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so pri obeh vrstah opazili toksičnost za razvoj. Pri podganah so pri vseh odmerkih sparsentana, preskušeni pri izpostavljenostih, ki so pri odmerkih 800 mg/dan in 400 mg/dan za ljudi 8- in 13-krat presegale vrednost AUC, opazili teratogene učinke, odvisne od odmerka, v obliki kraniofacialnih malformacij, nenormalnosti okostja, povečane embriofetalne smrtnosti in zmanjšane telesne mase ploda. Pri kuncih ni bilo malformacij ploda ali vplivov na embriofetalno viabilnost ali rast ploda, vendar je pri izpostavljenosti, ki je pri odmerkih 800 mg/dan in 400 mg/dan za ljudi znašala približno 0,10- in 0,2-kratnik vrednosti AUC, prišlo do povečanja variacij okostja (nadštevilčnih vratnih reber).

V študiji pre- in postnatalnega razvoja na podganah so opazili toksičnost za mater, vključno s smrtjo, pri ~8- in 13-kratni vrednosti, ter toksičnost za mater pri ~2- in 3-kratni vrednosti AUC pri odmerkih 800 mg/dan in 400 mg/dan za ljudi. Pri ~8-kratni in 13-kratni vrednosti je prišlo do povečanja števila smrti mladičev, pri ~2- in 3-kratni vrednosti AUC pri odmerkih 800 mg/dan in 400 mg/dan za ljudi pa do zmanjšane rasti.

Študije na nedoraslih živalih

V študijah na nedoraslih podganah so dokazali, da pri odmerku 10 mg/kg/dan ni bilo splošnih toksikoloških neželenih učinkov in da pri samcih ali samicah pri odmerku do 60 mg/kg/dan ni bilo nobenega škodljivega vpliva na razmnoževanje, če se je odmerjanje začelo na 14. postnatalni dan (PND) (kar je enakovredno enoletnim otrokom). Vaskularna toksičnost se je pojavila pri odmerkih ≥ 3 mg/kg/dan, če se je odmerjanje začelo na 7. PND (kar je enakovredno novorojenčkom).

Ocena tveganja za okolje (ERA)

Zaključki študij za sparsentan kažejo, da sparsentan ni obstojen, bioakumulativen in toksičen (PBT) niti zelo obstojen in zelo bioakumulativen (vPvB). Na podlagi predpisane uporabe sparsentana ni pričakovati tveganja za čistilne naprave, površinske vode, podzemne vode, usedline in kopenski ekosistem (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza
Laktoza
Natrijev karboksimetilškrob (tip A)
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Magnezijev stearat

Filmska obloga

Poli(vinilalkohol)
Makrogol
Smukec
Titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko.

Velikost pakiranj: 30 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. aprila 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Filspari v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Filspari trži, vsi bolniki, ki naj bi uporabljali zdravilo Filspari, dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva:

Kartica za bolnika:

- opis tveganja za teratogenost, povezanega z uporabo zdravila Filspari,
- navodila, da se zdravilo Filspari ne jemlje v primeru nosečnosti ali načrtovanja nosečnosti,
- priporočilo za uporabo učinkovitih kontracepcijskih metod za ženske v rodni dobi,
- navodila za izvedbo testa nosečnosti pred začetkom jemanja zdravila Filspari,
- navodila o takojšnjem posvetovanju z zdravnikom v primeru nosečnosti ali suma nanjo,
- navodila za redno spremljanje delovanja jeter (ravni serumske aminotransferaze in skupnega bilirubina),
- znaki ali simptomi z zdravili povzročene poškodbe jeter in navodila o tem, kdaj poiskati zdravniško pomoč.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete

sparsentan

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sparsentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1788/001 – 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Filspari 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete

sparsentan

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sparsentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vifor France

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1788/001 – 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete
sparsentan

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sparsentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1788/002 – 30 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Filspari 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA (SKUPNO PAKIRANJE) – 90 (3 PAKIRANJA PO 30) FILMSKO OBLOŽENIH
TABLET (Z MODRIM OKENCEM)**

1. IME ZDRAVILA

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete
sparsentan

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sparsentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/23/1788/003 – 90 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Filspari 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA, DEL SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete
sparsentan

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sparsentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja. Ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/23/1788/003 – 90 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Filspari 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete
sparsentan

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sparsentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vifor France

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1788/002 – 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/23/1788/003 – 90 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 30)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Kartica za bolnika

Stran 4 (zadaj)

Zdravstvena ustanova: _____

Ime zdravnika, ki je predpisal zdravilo: _____

Telefonska številka zdravnika, ki je predpisal zdravilo: _____

Za več informacij o zdravilu Filspari natančno preberite navodilo za uporabo. Če imate kakršno koli vprašanje o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

Vifor France

Stran 1 (spredaj)

Kartica za bolnika – Filspari

Pomembna varnostna opozorila za bolnike, ki jemljejo zdravilo Filspari

Ta kartica vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati med zdravljenjem z zdravilom Filspari. To kartico vedno nosite s seboj in jo pokažite vsakemu zdravniku, ki je vključen v vaše zdravljenje.

Če med jemanjem zdravila Filspari ali kmalu po koncu jemanja zdravila Filspari (do enega meseca po tem) zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči, ali pa se pri vas pojavijo znaki, da jetra morda ne delujejo pravilno, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Stran 2 (znotraj levo)

Nosečnost
Zdravila Filspari ne jemljite, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Zdravilo Filspari lahko škoduje nerojenemu otroku.

Kontracepcija
Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, med jemanjem zdravila Filspari in en mesec po koncu zdravljenja uporabljajte zanesljivo obliko nadzorovanja rojstev (kontracepcijo). O tem se posvetujte z zdravnikom.

Test nosečnosti
Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik pred začetkom jemanja zdravila Filspari prosil, da opravite test nosečnosti.

Stran 3 (znotraj desno)

Spremljanje delovanja jeter
Zdravnik bo pred zdravljenjem in med njim v rednih časovnih intervalih preverjal, ali vaša jetra pravilno delujejo, in po potrebi ukinitel uporabo zdravila Filspari. Pomembno je, da te preiskave opravite tako, kot je naročil zdravnik.

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno: navzeja (potreba po bruhanju), bruhanje, vročina (zvišana telesna temperatura), bolečine v želodcu (trebuhu), zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), temen urin, srbenje kože, otopelost ali utrujenost (nenavadna utrujenost ali izčrpanost), gripi podoben sindrom (bolečina v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo).

Če opazite katerega koli od teh znakov, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete

sparsentan

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Pakiranje vsebuje tudi Kartico za bolnika. Preberite jo v celoti, saj vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Filspari.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Filspari in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Filspari
3. Kako jemati zdravilo Filspari
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Filspari
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Filspari in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Filspari vsebuje učinkovino sparsentan. Zdravilo Filspari deluje tako, da blokira receptorje (tarče) za hormona, imenovana endotelin in angiotenzin, ki sodelujeta pri uravnavanju delovanja ledvic.

Zdravilo Filspari se uporablja za zdravljenje primarne nefropatije imunoglobulina A (IgAN) pri odraslih z izločanjem proteinov v urinu $\geq 1,0$ g/dan (ali razmerjem med proteini in kreatininom v urinu $\geq 0,75$ g/g).

Primarna nefropatija imunoglobulina A (IgAN) je bolezen, ki jo povzroči imunski sistem (naravna obramba telesa), ki proizvaja okvarjeno različico protitelesa, imenovanega imunoglobulin A (IgA), ki se kopiči v skupkih majhnih krvnih žilic v ledvicah, imenovanih glomeruli, ki filtrirajo kri. To kopičenje poškoduje glomerule in povzroči izločanje krvi in proteinov v urin.

Zdravilo Filspari blokira receptorje (tarče) dveh hormonov, imenovanih endotelin in angiotenzin, ki imata vlogo pri uravnavanju procesov v ledvicah, kot so vnetja, ki vodijo do napredovanja in poslabšanja okvare ledvic. Z blokado teh receptorjev zdravilo Filspari zmanjša količino proteinov, ki se izločajo v urin, in tako pomaga upočasniti napredovanje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Filspari

Ne jemljite zdravila Filspari

- če ste alergični na sparsentan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje 2 »Nosečnost in dojenje«),
- če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - o blokatorje angiotenzinskih receptorjev (kot so irbesartan, losartan, valsartan, kandesartan, telmisartan),
 - o blokatorje endotelinskih receptorjev (kot so bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaksentan) ali
 - o zaviralce renina (kot je aliskiren).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Filspari se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate nizek krvni tlak (hipotenzija). Nizek krvni tlak se lahko pogosteje pojavi pri starejših bolnikih – zdravnik vam bo med zdravljenjem preverjal krvni tlak in po potrebi spremenil odmerek zdravila Filspari ali po potrebi prekinil zdravljenje z zdravilom Filspari,
- če vaše ledvice slabše delujejo – zdravnik bo lahko izvedel dodatne preiskave, s katerimi bo (z določanjem ravni kreatinina in kalija v krvi) spremljal delovanje vaših ledvic,
- če vam zaradi zastajanja tekočine v telesu otekajo roke, gležnji ali noge – zdravnik vam bo lahko naročil, da začnete jemati dodatna zdravila za odstranjevanje vode iz telesa, ali pa spremenil odmerek zdravila Filspari,
- če imate težave z jetri – zdravnik vam bo pred začetkom zdravljenja in med njim v rednih časovnih intervalih naročil krvne preiskave, da bi preveril, ali vaša jetra pravilno delujejo; vaš zdravnik bo lahko po potrebi ustavil zdravljenje z zdravilom Filspari. Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno: navzea (potreba po bruhanju), bruhanje, vročina (zvišana telesna temperatura), bolečine v želodcu (trebuhi), zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), temen urin, srbenje kože, otopelost ali utrujenost (nenavadna utrujenost ali izčrpanost), gripi podobni sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo). Če opazite katerega koli od teh znakov, **o tem takoj obvestite svojega zdravnika.**

Otroci in mladostniki

Zdravilo Filspari ni priporočljivo za otroke, mlajše od 18 let, saj ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Filspari

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Povejte zdravniku, če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, zdravila Filspari ne jemljite: blokatorje angiotenzinskih receptorjev, blokatorje endotelinskih receptorjev in zaviralce renina (zdravila, ki vsebujejo aliskiren) (glejte poglavje 2 »Ne jemljite zdravila Filspari«).

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero od naslednjih zdravil,:

Sočasna uporaba zdravila Filspari z naslednjimi zdravili lahko povzroči več neželenih učinkov:

- enalapril ali lizinopril (ali podobna zdravila, imenovana zaviralci ACE), ki se običajno uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali iz katerega koli drugega razloga. Neželeni učinki so lahko nizek krvni tlak pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, visoke ravni kalija v krvi in zmanjšano delovanje ledvic,
- spironolakton ali eplerenon (ali podobna zdravila, imenovana MRA-ji), ki se običajno uporabljajo za odstranjevanje odvečne tekočine iz telesa ali zdravljenje bolezni srca, saj lahko povečajo raven kalija v krvi,

- dodatke s kalijem, zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so zdravila za odstranjevanje vode iz telesa ali diuretiki) ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, saj lahko zvišajo raven kalija v krvi,
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (kot sta itakonazol, flukonazol),
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (kot sta klaritromicin, eritromicin).

Učinek zdravila Filspari lahko zmanjšajo zdravila, kot so:

- rifampicin, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb s HIV, kot je efavirenz
- zdravila za zdravljenje epilepsije, kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki se uporablja za depresijo in druga stanja
- kortikosteroidi, kot je deksametazon, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje vnetja

Učinek zdravila Filspari lahko povečajo zdravila, kot so:

- boceprevir ali telaprevir, ki se uporabljata za zdravljenje hepatitisa C
- konivaptan, ki se uporablja za zdravljenje nizke ravni natrija v krvi
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb s HIV, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodon, ki se uporablja za zdravljenje depresije
- zdravila za zaviranje imunskega sistema in preprečevanje zavrnitve presadka, kot sta ciklosporin in takrolimus

Zdravilo Filspari skupaj s hrano in pijačo

Osebe, ki jim je predpisano zdravilo Filspari, ne smejo uživati grenivke in grenivkega soka.

Grenivka in grenivkin sok namreč lahko v kombinaciji z zdravilom Filspari povzročita več neželenih učinkov.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Filspari ne jemljite, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Zdravilo Filspari lahko škoduje nerojenemu otroku.

Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik pred začetkom jemanja zdravila Filspari prosil, da opravite test nosečnosti.

- Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, med jemanjem zdravila Filspari in en mesec po koncu zdravljenja uporabljajte zanesljivo obliko nadziranja rojstev (kontracepcijo). O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če med jemanjem zdravila Filspari ali kmalu po koncu jemanja zdravila Filspari (do enega meseca po tem) zanosite ali menite, da bi bili lahko noseči, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Ni znano, ali zdravilo Filspari prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila Filspari ne dojite. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Filspari lahko povzroči neželene učinke, kot je omotica, ki lahko v manjši meri vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev (glejte poglavje 4). Pred vožnjo ali uporabo strojev počakajte, da ti učinki minejo.

Zdravilo Filspari vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Filspari vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Filspari

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni začetni odmerek je ena 200 mg tableta, ki jo vzamete enkrat dnevno. Po 14 dneh bo zdravnik ob upoštevanju vašega prenašanja zdravila Filspari odmerek zvišal na 400 mg (2 tableti, ki vsebujeta 200 mg zdravila Filspari ali 1 tableto, ki vsebuje 400 mg zdravila Filspari) tableto, ki jo boste vzeli enkrat dnevno.

Jemanje tega zdravila

Ker je tableta grenkega okusa, jo pogoltnite skupaj z enim kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Filspari, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot so vam naročili, se bodo pri vas morda pojavili znaki in simptomi nizkega krvnega tlaka.

Če ste vzeli preveč tablet, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Filspari

Izpuščen odmerek preskočite. Nato naslednji odmerek vzemite po običajnem razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizek krvni tlak (hipotenzija).

Pogosti (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- občutek omotice ali omotičnosti pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja zaradi padca krvnega tlaka (ortostatska hipotenzija),
- omotica,
- visoke ravni kalija v krvi (hiperkaliemija),
- nabiranje tekočine v telesu (edem ali otekanje), zlasti v gležnjih in stopalih,
- utrujenost,
- zmanjšano delovanje ledvic (zlasti na začetku zdravljenja; okvara ledvic),
- nenadna ledvična odpoved (zlasti na začetku zdravljenja, akutna okvara ledvic),
- povišane ravni kreatinina v krvi (razgradnega produkta mišic, ki ga odstranjujejo ledvice),
- glavobol,
- spremembe delovanja jeter, ki jih pokažejo krvne preiskave.

Občasni (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Filspari

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Filspari

- Učinkovina je sparsentan. Ena 200 mg filmsko obložena tableta zdravila Filspari vsebuje 200 mg sparsentana. Ena 400 mg filmsko obložena tableta zdravila Filspari vsebuje 400 mg sparsentana.
- Druge sestavine so: mikrokristalna celuloza, laktoza (glejte poglavje 2, »Zdravilo Filspari vsebuje laktozo«), natrijev karboksimetilškrob (tip A) (glejte poglavje 2, »Zdravilo Filspari vsebuje natrij«), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, poli(vinil alkohol), makrogol, smukec, titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Filspari in vsebina pakiranja

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete so filmsko obložene tablete bele do umazano bele barve in ovalne oblike, na katerih je na eni strani vtisnjena oznaka »105«. Mere tablete znašajo približno 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmsko obložene tablete so filmsko obložene tablete bele do umazano bele barve in ovalne oblike, na katerih je na eni strani vtisnjena oznaka »021«. Mere tablete znašajo približno 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg filmsko obložene tablete so na voljo v steklenici s 30 filmsko obloženimi tabletami. 400-mg filmsko obložene tablete so na voljo v steklenici s 30 filmsko obloženimi tabletami in v skupnem pakiranju z 90 filmsko obloženimi tabletami (3 pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.