

**PRILOG I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

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

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 200 mg sparsentana.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*  
Svaka tableta sadrži 42 mg laktoze.

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 400 mg sparsentana.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*  
Svaka tableta sadrži 84 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

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

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

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

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

Ako bolesnici imaju poteškoće s podnošenjem (sistolički krvni tlak [SKT]  $\leq$  100 mmHg, dijastolički krvni tlak  $\leq$  60 mmHg, pogoršanje edema ili hiperkalemija), preporučuje se prilagodba istodobnih lijekova, uz privremeno smanjenje doze ili prekidanje primjene sparsentana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prilikom nastavka liječenja sparsentanom nakon prekida može se razmotriti ponavljanje početnog rasporeda doziranja. Prekid liječenja, bilo da je prethodno popraćen smanjenjem doze sparsentana ili ne, može se razmotriti uslijed postojane hipotenzije ili promjena u funkciji jetre (vidjeti dio 4.4).

### *Propuštena doza*

Ako se propusti doza, sljedeću je dozu potrebno uzeti u redovno vrijeme prema rasporedu. Ne smije se uzeti dvostruka ili dodatna doza.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

Kliničko je iskustvo s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeno. Stoga se sparsentan u tih bolesnika mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

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

Kliničko je iskustvo s vrijednostima aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT) više od dva puta većima od gornje granice normalnog raspona (GGN) ograničeno. Stoga se sparsentan ne bi trebao primjenjivati kod bolesnika s vrijednostima AST/ALT  $> 2 \times$  GGN (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

Sparsentan nije ispitan u bolesnika koji su podvrgnuti operaciji transplantacije bubrega. Stoga se kod takvih bolesnika sparsentan treba primjenjivati s oprezom.

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Kroz usta.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Žene reproduktivne dobi

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

#### Hipotenzija

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

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

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

#### Oslabljena funkcija bubrega

S inhibitorima RAAS-a, uključujući sparsentan, povezan je prolazan porast razine kreatinina u serumu. Moguć je prolazan porast razine kreatinina u serumu, osobito na početku liječenja sparsentanom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s tim rizikom potrebno je redovito provjeravati razine

kreatinina i kalija u serumu. U bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije sparsentan treba primjenjivati uz oprez.

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

### Zadržavanje tekućine

S lijekovima koji antagoniziraju receptor endotelina tipa A ( $\text{ET}_A\text{R}$ ), uključujući sparsentan, povezano je zadržavanje tekućine. Tijekom liječenja sparsentanom može doći do zadržavanja tekućine (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom liječenja sparsentanom dođe do zadržavanja tekućine, prije promjene doze sparsentana preporučuje se liječenje diureticima ili povećanje doze diuretika koji se već primjenjuju. U bolesnika s dokazima o zadržavanju tekućine prije početka liječenja sparsentanom može se razmotriti liječenje diureticima.

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

### Funkcija jetre

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

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

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

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

### Dvostruka blokada renin-angiotensin-aldosteron sustava (RAAS)

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

### Hiperkalemija

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s razinom kalija u serumu  $> 5,5 \text{ mmol/L}$ . Kao i kod drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, hiperkalemija se može pojaviti tijekom liječenja sparsentanom, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili zatajenjem srca. Preporučuje se pomno praćenje razine kalija u serumu u rizičnih bolesnika. Ako bolesnici dožive klinički značajnu

hiperkalemiju, preporučuje se prilagodba istodobnih lijekova ili privremeno smanjivanje doze ili prekid liječenja. Ako je razina kalija u serumu  $> 5,5$  mmol/L treba razmotriti prekid liječenja.

#### Laktoza

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

#### Natrij

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

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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

#### Istodobna primjena s ACE inhibitorima i inhibitorima mineralokortikoidnih receptora

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

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

#### Istodobna primjena s nadomjescima kalija i diureticima koji štede kalij

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

#### Učinak drugih lijekova na sparsentan

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

##### *Jaki i umjereni inhibitori CYP3A*

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

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

### *Induktori CYP3A*

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

### *Lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline*

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

### Učinak sparsentana na druge lijekove

Sparsentan je *in vitro* inhibitor i inducira CYP3A te inducira CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19.

Istodobna primjena sparsentana u stanju dinamičke ravnoteže s CYP3A4 supstratom midazolamom nije imala učinka na sustavnu izloženost midazolamu.

Istodobna primjena sparsentana u stanju dinamičke ravnoteže s bupropionom koji je supstrat CYP2B6 smanjila je  $C_{max}$  bupropiona za 1,5 puta, a  $AUC_{0-inf}$  za 1,5 puta. Nije potrebna prilagodba doze kada se sparsentan u stanju dinamičke ravnoteže kombinira sa supstratom CYP3A4 ili CYP2B6.

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

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

Značaj inhibicije CYP3A4 nakon jedne doze sparsentana nije procijenjen u kliničkom ispitivanju.

Sparsentan je inhibitor CYP3A4 i stoga bi mogao utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4 kada se započne liječenje sparsentanom. Stoga, uvođenje sparsentana kao istodobnog lijeka sa supstratom CYP3A4 kao što je alfentanil, konivaptan, indinavir, ciklosporin i takrolimus zahtijeva oprez.

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

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

Istodobna primjena sparsentana s pitavastatinom (supstratom OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) smanjila je  $C_{max}$  pitavastina za 1,2 puta i  $AUC_{0-inf}$  za 1,4 puta. Prilikom kombiniranja sparsentana sa supstratom OATP1B1, OATP1B3 ili BCRP nije potrebna prilagodba doze.

Nije provedeno kliničko ispitivanje kojim bi se ispitivao učinak sparsentana na osjetljivi supstrat OAT3. Međutim, čini se da u dozi od 800 mg sparsentan ne utječe na biomarker 6 $\beta$ -hidroksikortizol (supstrat OAT3), što ukazuje na to da je klinički učinak najvjerojatnije ograničen.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Liječenje žena reproduktivne dobi sparsentanom smije se započeti samo nakon što se isključi trudnoća. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i do 1 mjesec nakon završetka liječenja.

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sparsentana u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Filspari je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Dojenje

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

### Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su hipotenzija (9 %), hiperkalijemija (7 %), omaglica (7 %) i periferni edem (5 %). Najčešća prijavljena ozbiljna nuspojava bila je akutna ozljeda bubrega (1 %).

### Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti dobiveni su iz 27 kliničkih ispitivanja koja su obuhvaćala više od 500 bolesnika izloženih sparsentanu u populaciji s kroničnom bubrežnom bolešću, uključujući IgAN i fokalnu segmentnu glomerulosklerozu (FSGS) (vidjeti dio 5.1).

Prijavljene nuspojave navedene su u tablici u nastavku prema MedDRA klasi organskog sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tablica 1: Nuspojave uočene tijekom kliničkih ispitivanja

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	-	Anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija	-
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja	-
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija Ortostatska hipotenzija	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećenje funkcije bubrega Akutna ozljeda bubrega	-



Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem Umor	-
Pretrage	Povećanje vrijednosti kreatinina u krvi Povišena razina transaminaza <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> Povišena razina transaminaza obuhvaća preferirane pojmove porast vrijednosti alanin aminotransferaze, porast vrijednosti aspartat aminotransferaze, porast vrijednosti gama-glutamilttransferaze, porast razine jetrenih enzima i porast vrijednosti transaminaza.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Snižena razina hemoglobina*

U ispitivanju PROTECT, anemija ili snižena razina hemoglobina prijavljena je kao nuspojava u 2 ispitanika (< 1 %) liječena sparsentanom u usporedbi s 2 ispitanika (< 1 %) liječena irbesartanom. Sveukupno, hemoglobin  $\leq 9$  g/dL prijavljen je bilo kada nakon liječenja kod 5 (2,5 %) ispitanika u skupini koja je primala sparsentan i 3 (1,5 %) ispitanika u skupini koja je primala irbesartan. Smatra se da je snižavanje dijelom posljedica hemodilucije. Nije bilo prekida liječenja zbog anemije.

#### *Nuspojave povezane s jetrom*

U ispitivanju PROTECT, ukupno 6 (3 %) ispitanika u skupini s sparsentanom i 4 (2 %) ispitanika u skupini s irbesartanom pokazalo je povećanje jetrenih transaminaza koje je za 3 puta premašilo gornju granicu normale bez povećanja ukupnog bilirubina, nakon primanja ispitivanog lijeka tijekom 168 do 407 dana. Nuspojave nisu bile ozbiljne i bile su asimptomatske, većina je bila blagog ili umjerenog intenziteta, sve su bile reverzibilne, a kao potencijalni uzročni faktori ili kao potencijalni doprinosi povećanju transaminaza prepoznati su i drugi razlozi. Klinički simptomi oštećenja jetre nisu primijećeni. U skupini koja je primala sparsentan, davanje ispitivanog lijeka prekinuto je u 3 ispitanika nakon pozitivne ponovne primjene lijeka, dok je u 2 ispitanika ponovno započeto liječenje sparsentanom bez ponovljenih povišenja jetrenih enzima.

#### *Akutno oštećenje bubrega (AKI)*

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

#### *Hiperkalemija*

U ispitivanju PROTECT, hiperkalemija je prijavljena kao nuspojava kod 18 (9 %) ispitanika koji su primali sparsentan u usporedbi s 16 (8 %) ispitanika koji su primali irbesartan. Nuspojave nisu bile ozbiljne kod ispitanika koji su primali sparsentan, većina ih je bila blagog do umjerenog intenziteta i sve su bile reverzibilne. Nije bilo prekida liječenja zbog hiperkalemije. Rizik od hiperkalemije povećava se kod bolesnika s nižim eGFR-om.

#### *Hipotenzija*

Hipotenzija je prijavljena tijekom liječenja sparsentanom. U ispitivanju PROTECT, sistolički krvni tlak < 100 mmHg ili smanjenje sistoličkog krvnog tlaka veće od 30 mmHg prijavljeno je kod 10 % i 8 % bolesnika koji su primali sparsentan, u usporedbi s 9 % i 6 % onih koji su primali irbesartan. Među ispitanicima liječenima sparsentanom samo je 15 ispitanika (7,4 %) bilo starije od 65 godina. Hipotenzija je prijavljena u 17 (9 %) ispitanika u dobi < 65 godina i u 5 (33 %) ispitanika u dobi od 65 do 74 godine.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

Sparsentan je dvojni antagonist endotelinskih i angiotenzinskih receptora.

To je molekula koja istovremeno djeluje i kao antagonist visokog afiniteta na ET<sub>A</sub>R i na AT<sub>1</sub>R. Endotelin 1 (putem receptora ET<sub>A</sub>R) i angiotenzin II (putem receptora AT<sub>1</sub>R) posreduju u procesima koji dovode do progresije IgA nefropatije zbog djelovanja na hemodinamsku aktivnost i proliferaciju mezangijskih stanica, povećanu ekspresiju i aktivnost proupalnih i profibrotičkih medijatora, ozljede podocita i oksidativni stres. Sparsentan inhibira aktivaciju obje vrste receptora, i ET<sub>A</sub>R i AT<sub>1</sub>R, te time smanjuje proteinuriju te usporava progresiju bolesti bubrega.

#### Farmakodinamički učinci

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

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

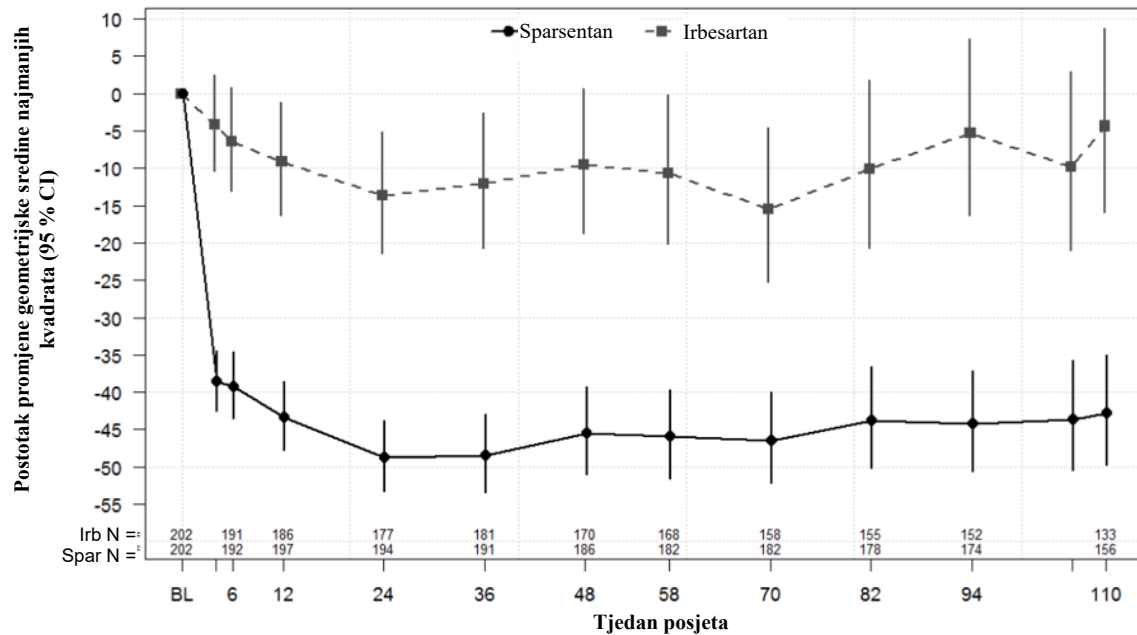
PROTECT je randomizirano, dvostruko slijepo (110 tjedana), aktivno kontrolirano, multicentrično, globalno ispitivanje faze 3 u bolesnika s IgA nefropatijom. U ispitivanje su uključeni bolesnici u dobi  $\geq 18$  godina, uključujući 15 (8 %) bolesnika liječenih sparsentanom u dobi  $> 65$  godina, s eGFR-om  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i ukupnim izlučivanjem proteina u urinu  $\geq 1,0$  g dnevno. Prije uključivanja u ispitivanje bolesnici su najmanje 3 mjeseca primali maksimalnu dozu ACE inhibitora i/ili ARB-a koju su mogli podnijeti. Liječenje ACE inhibitorom i/ili ARB-om prekinuto je prije početka liječenja sparsentanom. Bolesnici s početnom vrijednošću kalija većom od 5,5 mmol/L bili su isključeni.

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

Početna obilježja eGFR-a i proteinurije u terapijskim skupinama bila su usporediva. Ukupna populacija imala je prosječan (SD) eGFR 57 (24) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> te medijan omjera proteina i kreatinina u urinu (UP/C) 1,24 g/g (interkvartilni raspon: 0,83; 1,77). Prosječna dob bila je 46 godina (raspon od 18 do 76 godina), 70 % bolesnika bili su muškarci, 67 % bijelci, 28 % Azijci, 1 % crnci ili Afroamerikanci, a 3 % bolesnika bilo je druge rase.

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

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



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

Kratice: CI = interval pouzdanosti; eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije; LS = najmanji kvadrati; UP/C = omjer proteina i kreatinina u urinu.

#### Procijenjeni GFR

U vrijeme potvrđene analize, poboljšanje u 2-godišnjem kroničnom nagibu eGFR-a (od 6. tjedna nadalje) iznosilo je 1,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> godišnje sa sparsentanom u usporedbi s irbesartanom, s intervalom pouzdanosti od 95 % CI: 0,07; 2,12; p = 0,037), a pripadno poboljšanje u ukupnom nagibu eGFR-a u trajanju od 2 godine (od početka liječenja nadalje) bilo je 1,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> godišnje (95 % CI: -0,03; 1,94; p = 0,058). Apsolutna promjena eGFR-a nakon 2 godine u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -5,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: -7,38; -4,24) za sparsentan u usporedbi s -9,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % CI: -11,17; -7,89) za irbesartan.

#### Dodatne informacije

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

dijabetesom melitusom tipa 2 i kroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnim bolestima ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od nepovoljnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su numerički češći u skupini s aliskirenom nego u skupini s placebom, a nuspojave i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) češće su prijavljivani u skupini s aliskirenom nego u skupini s placebom.

### Pedijatrijska populacija

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

### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

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

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

Nakon oralne doze od 400 mg sparsentana dnevno geometrijska srednja vrijednost  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 6,47  $\mu\text{g/mL}$ , a AUC 63,6  $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$ .

### *Utjecaj hrane*

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

### Distribucija

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

Sparsentan se u velikoj mjeri (> 99 %) veže za proteine ljudske plazme s preferencijalnim vezanjem za albumin te umjerenim vezanjem za  $\alpha 1$ -kiselni glikoprotein.

### Biotransformacija

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

## Eliminacija

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

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

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

## Linearnost/nelinearnost

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

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

Na temelju ograničenih dostupnih podataka ne može se preporučiti prilagodba doze u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, vidjeti dio 4.2). Sparsentan nije ispitan u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću ili koji su na dijalizi, stoga se sparsentan ne preporučuje tim bolesnicima. Sparsentan nije ispitan u bolesnika kojima je transplantiran bubreg, stoga se u ovoj populaciji bolesnika sparsentan treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

### *Druge posebne populacije*

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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

#### *Ispitivanja na mladunčadi životinja*

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

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza  
laktoza  
natrijev škrobni glikolat (tip A)  
bezvodni koloidni silicij  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
makrogol  
talk

titanijev dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

Pakiranje od 30 filmom obloženih tableta.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

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

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

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

Kartica za bolesnika:

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

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi se dodatno opisalo dugoročnu učinkovitost i sigurnost lijeka Filspari za liječenje primarne imunoglobulin A nefropatije u odraslih, nositelj odobrenja dostavit će završne rezultate (Izvješće o kliničkom ispitivanju) ispitivanja PROTECT, randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivno kontroliranog, multicentričnog, globalnog ispitivanja faze 3 u bolesnika s primarnom imunoglobulin A nefropatijom.	30. rujna 2024.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

sparsentan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tableta sadrži 200 mg sparsentana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Filmom obložena tableta**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1788/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Filspari 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 200 mg filmom obložene tablete

sparsentan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg sparsentana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



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

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

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1788/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

sparsentan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Filmom obložena tableta**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Filspari 400 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Filspari 400 mg filmom obložene tablete

sparsentan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg sparsentana

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## Kartica za bolesnika

### Stranica 4 (stražnja)

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

### Stranica 1 (prednja)

#### Kartica za bolesnika – Filspari

##### Važno sigurnosno upozorenje za bolesnike koji uzimaju Filspari

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje morate imati na umu tijekom liječenja lijekom Filspari. Uvijek imajte ovu karticu sa sobom i pokažite je svakom liječniku koji Vas liječi.

Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni dok uzimate Filspari ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka Filspari (do mjesec dana), ili osjetite da Vam jetra ne radi pravilno, odmah se obratite svom liječniku.

### Stranica 2 (unutrašnja lijeva)

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

### Stranica 3 (unutrašnja desna)

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

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Filspari 200 mg filmom obložene tablete**

**Filspari 400 mg filmom obložene tablete**

Sparsentan

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

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

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

### Što se nalazi u ovoj uputi

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

#### 1. Što je Filspari i za što se koristi

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

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

Primarna IgA nefropatija bolest je koju uzrokuje imunološki sustav (prirodna obrana tijela) koji proizvodi neispravnu verziju antitijela zvanog imunoglobulin A (IgA), koji se skuplja u nakupinama malih krvnih žila u bubregu, zvanim glomerule, koje filtriraju krv. Ovo nakupljanje oštećuje glomerule, uzrokujući istjecanje krvi i proteina u mokraću.

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



## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Filspari

### Nemojte uzimati Filspari

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

### Upozorenja i mjere opreza

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

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

### Djeca i adolescenti

Filspari se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina jer nije ispitan za tu dobnu skupinu.

### Drugi lijekovi i Filspari

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

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

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

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

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

mineralokortikoidnih receptora (MRA)), koji se obično koriste za uklanjanje viška tekućine ili liječenje bolesti srca i mogu povećati razinu kalija u vašoj krvi

- suplemente kalija, lijekove koji štede kalij (kao što su lijekovi za izmokravanje ili diuretici) ili nadomjeske soli koji sadrže kalij i mogu povećati razinu kalija u vašoj krvi
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (kao što je itrakonazol, flukonazol)
- lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (kao što je klaritromicin, eritromicin).

Učinak lijeka Filspari mogu smanjiti lijekovi kao što su:

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

Učinak lijeka Filspari mogu pojačati lijekovi kao što su:

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

### **Filspari s hranom i pićem**

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

### **Trudnoća i dojenje**

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

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

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

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

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

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

### **Filspari sadrži laktozu**

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

### **Filspari sadrži natrij**

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

### **3. Kako uzimati Filspari**

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

#### **Koliko uzeti**

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

#### **Uzimanje lijeka**

Progutajte cijelu tabletu da biste izbjegli gorak okus. Uzmite uz 1 čašu vode.

#### **Ako uzmete više lijeka Filspari nego što ste trebali**

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

Ako uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Filspari**

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

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

### **4. Moguće nuspojave**

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

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

- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- osjećaj vrtoglavice ili ošamućenosti pri stajanju ili sjedenju zbog pada krvnog tlaka (ortostatska hipotenzija)
- omaglica
- povišena razina kalija u krvi (hiperkalijemija)
- nakupljanje tekućine u tijelu (edem ili oticanje), osobito u gležnjevima i stopalima
- umor (iscrpljenost)
- smanjena funkcija bubrega (osobito na početku liječenja; oštećenje funkcije bubrega)
- iznenadno zatajenje bubrega (osobito na početku liječenja, akutna ozljeda bubrega)
- povećane razine kreatinina u krvi (produkt razgradnje mišića kojeg uklanjaju bubrezi)
- glavobolja
- promjene u funkciji jetre, prema krvnim pretragama

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

- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)

#### **Prijavlivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Filspari

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Filspari sadrži

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

### Kako Filspari izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Filmom obložene tablete Filspari od 200 mg i 400 mg isporučuju se u boci od 30 filmom obloženih tableta.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

### Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

### Ostali izvori informacija

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

**Prilog IV.**

**Zaključci Europske agencije za lijekove o izdavanju uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti izdavanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u europskom javnom izvješću o procjeni.