

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes
Filspari 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 200 mg sparsentāna (*sparsentan*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 42 mg laktozes.

Filspari 400 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 400 mg sparsentāna (*sparsentan*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 84 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta ovālas formas apvalkotā tablete ar reljefu uzrakstu "105" vienā pusē un bez uzrakstiem otrā pusē. Tabletes izmēri ir aptuveni 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta ovālas formas apvalkotā tablete ar reljefu uzrakstu "021" vienā pusē un bez uzrakstiem otrā pusē. Tabletes izmēri ir aptuveni 18 mm × 8 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Filspari ir paredzēts pieaugušo ārstēšanai ar primāru imūnglobulīna A nefropātiju (IgAN), kuriem proteīna izdalīšanās urīnā ir $\geq 1,0$ g/dienā (vai proteīna/kreatinīna attiecība urīnā ir $\geq 0,75$ g/g, skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšana ar sparsentānu jāsāk ar 200 mg devu vienu reizi dienā 14 dienas, un pēc tam deva jāpalielina līdz 400 mg uzturošajai devai vienu reizi dienā atkarībā no panesamības.

Lai veiktu titrēšanu no 200 mg sākotnējās devas vienu reizi dienā līdz 400 mg uzturošajai devai vienu reizi dienā uzturošās devas sasniegšanai ir pieejamas 200 mg un 400 mg apvalkotās tabletes.

Ja pacientiem rodas panesamības problēmas (sistoliskais asinsspiediens ≤ 100 mmHg, diastoliskais asinsspiediens ≤ 60 mmHg, tūskas palielināšanās vai hiperkalēmija), ieteicama vienlaicīgu zāļu pielāgošana, kam seko īslaicīga sparsentāna devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Atsākot ārstēšanu ar sparsentānu pēc pārtraukuma, var apsvērt sākotnējās lietošanas shēmas atkārtošānu. Ārstēšanas pārtraukšanu pirms vai bez sparsentāna devas samazināšanas var apsvērt, pamatojoties uz pastāvīgu hipotensiju vai aknu darbības izmaiņām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, šī deva nav jālieto un nākamā deva ir jālieto kārtējā iepļānotajā laikā. Nedrīkst lietot dubultu vai papildu devu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Gados vecākiem pacientiem ārstēšana ar sparsentānu jāsāk ar 200 mg devu vienu reizi dienā 14 dienas. Šiem pacientiem devas palielināšana līdz 400 mg vienu reizi dienā jāveic piesardzīgi, pamatojoties uz panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ņemot vērā farmakokinētikas datus, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem (Čailda-Pju (*Child-Pugh*) A kategorija vai Čailda-Pju B kategorija; skatīt 5.2. apakšpunktu) sparsentāna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ir ierobežota klīniskā pieredze ar vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem. Tāpēc šādiem pacientiem sparsentāns jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sparsentāna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (Čailda-Pju C kategorija), tāpēc to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

Ir ierobežota klīniskā pieredze par aspartāminotransferāzes (ASAT)/alanīnaminotransferāzes (ALAT) vērtībām, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR). Tāpēc sparsentāna lietošanu nedrīkst sākt pacientiem ar ASAT/ALAT $> 2 \times$ NAR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu (hroniskas nieru slimības (HNS) 2. stadija; aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) no 60 līdz 89 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagu (HNS 3.a un 3.b stadija; aGFĀ no 30 līdz 59 ml/min/1,73 m²) nieru slimību devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā farmakokinētiskos datus, nevar ieteikt devas pielāgošanu pacientiem ar smagu nieru slimību (HNS 4. stadija; aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuriem ir smaga nieru slimība, ir ierobežota, tāpēc šādiem pacientiem sparsentāns nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sparsentāna lietošana nav pētīta pacientiem pēc nieres transplantāta saņemšanas, tāpēc šādiem pacientiem sparsentāns jālieto ar piesardzību.

Sparsentāns nav pētīts pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Šiem pacientiem sparsentāna lietošana nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Filspari drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar IgAN, kuri jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicams norīt tabletes veselas, uzdzerot ūdeni, lai izvairītos no rūgtas garšas. Sparsentānu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga angiotensīna receptoru blokatoru (ARB), endotelīna receptoru antagonistu (ERA) vai renīna inhibitoru (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu) lietošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanu ar sparsentānu drīkst sākt tikai gadījumā, kad ir apstiprināta grūtniecības neesamība un tiek lietota efektīva kontracepcija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Hipotensija

Ar renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) inhibitoru, tostarp sparsentāna, lietošanu, tiek saistīta hipotensija. Veicot ārstēšanu ar sparsentānu, var rasties hipotensija, un biežāk par to tiek ziņots gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pastāv hipotensijas risks, jāapsver iespēja izslēgt vai pielāgot citu antihipertensīvu zāļu lietošanu un atbilstoša šķidruma tilpuma saglabāšanu. Ja pēc citu antihipertensīvo zāļu izslēgšanas vai samazināšanas tomēr rodas hipotensija, jāapsver sparsentāna devas samazināšana vai pārtraukšana. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmākām sparsentāna devām; ārstēšanu var atsākt, kad asinsspiediens ir stabilizējies.

Ja pēc antihipertensīvo zāļu izslēgšanas vai samazināšanas hipotensija turpinās, sparsentāna deva jāsamazina līdz sākotnējai devai, līdz asinsspiediens stabilizējas. Devas pārtraukšana ārstēšanā ar sparsentānu jāapsver, ja hipotensijas simptomi turpinās ilgāk nekā 2 nedēļas pēc devas samazināšanas. Pacientiem, kuriem sistoliskā asinsspiediena vērtības ir ≤ 100 mmHg, sparsentāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Sparsentāna devu nedrīkst palielināt pacientiem ar sistoliskā asinsspiediena vērtību ≤ 100 mmHg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

RAAS inhibitoru, tostarp sparsentāna, lietošana tiek saistīta ar pārejošu kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Var rasties pārejoša kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, it īpaši, uzsākot ārstēšanu ar sparsentānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Riska pacientiem jāveic periodiska kreatinīna līmeņa serumā un kālija līmeņa serumā uzraudzība. Pacientiem ar abpusēju nieru artērijas stenozi sparsentāns jālieto piesardzīgi.

Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuriem aGFĀ ir $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ir ierobežota, tāpēc šādiem pacientiem sparsentāns nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Ar tādu zāļu, kuras antagonizē A tipa endotelīna receptoru ($\text{ET}_{\text{A}}\text{R}$), tostarp sparsentāna, lietošanu tiek saistīta šķidruma aizture. Veicot ārstēšanu ar sparsentānu, var rasties šķidruma aizture (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja, veicot ārstēšanu ar sparsentānu, veidojas šķidruma aizture, ieteicama ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem vai arī esošās diurētisko līdzekļu devas palielināšana, pirms tiek mainīta sparsentāna deva. Pacientiem, kuriem ir šķidruma aiztures pazīmes, var apsvērt ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem, pirms tiek sākta ārstēšana ar sparsentānu.

Sparsentāna lietošana nav pētīta pacientiem ar sirds mazspēju. Tāpēc pacientiem ar sirds mazspēju sparsentāns jālieto piesardzīgi.

Aknu darbība

Sparsentāna lietošanas laikā ir novērota ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās par vismaz $3 \times \text{NAR}$ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar sparsentānu ārstētiem pacientiem nav novērota vienlaicīga bilirubīna līmeņa paaugstināšanās par $> 2 \times \text{NAR}$, vai aknu mazspējas gadījumi. Tāpēc, lai samazinātu potenciālas nopietnas hepatotoksicitātes risku, pirms ārstēšanas sākšanas ir jānovēro aminotransferāzes līmenis serumā un kopējais bilirubīna līmenis, un pēc tam uzraudzība jāturpina reizi trīs mēnešos.

Ir rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nav aknu bojājuma pazīmju. Ja pacientiem rodas ilgstoša, neizskaidrota, klīniski nozīmīga ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās vai ja šī līmeņa paaugstināšanās ir vienlaicīgi ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos par $> 2 \times \text{NAR}$, vai ja ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās ir vienlaicīgi ar aknu bojājuma pazīmēm vai simptomiem (piemēram, dzelti), ārstēšana ar sparsentānu ir jāpārtrauc.

Apsveriet iespēju atsākt ārstēšanu ar sparsentānu tikai tad, kad ir atjaunotas tādas aknu enzīmu līmeņa un bilirubīna līmeņa vērtības, kādas pastāvēja pirms ārstēšanas, un tikai pacientiem bez klīniskiem hepatotoksicitātes simptomiem. Nesāciet ārstēšana ar sparsentānu pacientiem, kuriem pirms zāļu lietošanas uzsākšanas ir paaugstināts aminotransferāzes līmenis ($> 2 \times \text{NAR}$) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā pieredze ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Tādēļ šiem pacientiem sparsentāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Renīna angiotensīna aldosterona sistēmas (RAAS) dubultā blokāde

Ir pierādījumi, ka angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna vienlaicīga lietošana palielina hipotensijas, hiperkalēmijas un nieru darbības traucējumu (tostarp akūtas nieru mazspējas) risku. Tādēļ nav ieteicama dubulta RAAS blokāde, kombinējot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus (kuriem daļēji ir sparsentāna darbības mehānisms) vai renīna inhibitorus (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultas blokādes terapija tiek uzskatīta par absolūti nepieciešamu, tā jāveic tikai speciālistu uzraudzībā un ar biežu rūpīgu nieru darbības, elektrolītu un asinsspiediena uzraudzību.

Hiperkalēmija

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuru kālija līmenis serumā ir $> 5,5 \text{ mmol/l}$. Tāpat kā lietojot citas zāles, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ārstēšana ar sparsentānu arī var izraisīt hiperkalēmiju, jo īpaši aknu darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska pacientiem ieteicams rūpīgi uzraudzīt kālija līmeni serumā. Ja pacientiem rodas klīniski nozīmīga hiperkalēmija, ieteicama vienlaicīgu zāļu pielāgošana vai īslaicīga sparsentāna devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ja kālija līmenis serumā ir $> 5,5 \text{ mmol/l}$, jāapsver lietošanas pārtraukšana.

Laktoze

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar ARB, ERA un renīna inhibitoriem

Sparsentāna lietošana vienlaicīgi ar ERA, piemēram, bosentānu, ambrisentānu, macitentānu, sitaksentānu, ARB, piemēram, irbesartānu, losartānu, valsartānu, kandesartānu, telmisartānu, vai renīna inhibitoriem, piemēram, aliskirēnu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar AKE un minerālkortikoīdu receptoru inhibitoriem

Paredzams, ka sparsentāna lietošana vienlaicīgi ar minerālkortikoīdu (aldosterona) receptoru inhibitoriem, piemēram, spironolaktonu un finerenonu, ir saistīta ar paaugstinātu hiperkalēmijas risku. Nav datu par sparsentāna lietošanu kombinācijā ar AKE inhibitoriem, piemēram, enalaprilu vai lisinoprilu. Klīniskā pētījuma dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubultā blokāde, kombinējot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar tādu nevēlamo notikumu kā hipotensija, hiperkalēmija un samazinātas nieru darbības (tostarp nieru mazspēja) biežuma pieaugumu, salīdzinot ar viena RAAS iedarbības līdzekļa lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijā ar AKE inhibitoriem, piemēram, enalaprilu vai lisinoprilu, sparsentāns jālieto piesardzīgi, un ir jāuzrauga asinsspiediens, kālija līmenis un nieru funkcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar kālija piedevām un kālijsaudzējošiem diurētiskiem līdzekļiem

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kuras antagonizē angiotensīna II 1. tipa receptorus (AT₁R), var rasties hiperkalēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc vienlaicīga kālija piedevu, kālijsaudzējošu diurētisku līdzekļu, piemēram, spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda, un kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana var paaugstināt hiperkalēmijas risku un nav ieteicama.

Citu zāļu ietekme uz sparsentānu

Sparsentānu primāri metabolizē citohroms P450 (CYP)3A.

Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori

Sparsentāna lietošana vienlaicīgi ar itrakonazolu (spēcīgu CYP3A inhibitoru) palielināja sparsentāna C_{max} 1,3 reizes un AUC_{0-inf} 2,7 reizes. Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A inhibitoru, piemēram, boceprevīru, telaprevīru, klaritromicīnu, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, itrakonazolu, nefazodonu, ritonavīru, greipfrūtiem un greipfrūtu sulu, nav ieteicama.

Sparsentāna lietošana vienlaicīgi ar ciklosporīnu (vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru) palielināja sparsentāna C_{max} 1,4 reizes un AUC_{0-inf} 1,7 reizes. Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, piemēram, konivaptānu, flukonazolu un nelfilavīra inhibitoru, jāveic piesardzīgi.

CYP3A induktori

Sparsentāns ir CYP3A substrāts. Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A induktoru, piemēram, rifampicīnu, efavirenzu, deksametazonu, karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu, samazina sparsentāna iedarbību, kas var samazināt sparsentāna efektivitāti. Tāpēc lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A induktoru nav ieteicama.

Kuņģa skābi samazinoši līdzekļi

Pēc populācijas farmakokinētikas (FK) analīzes datiem skābi samazinošu līdzekļu lietošanai vienlaicīgi ar ārstēšanu ar sparsentānu nebūs statistiski nozīmīgas ietekmes uz sparsentāna farmakokinētikas mainīgumu. Kuņģa pH modificējošus līdzekļus, piemēram, antacīdus, protonu sūkņa inhibitorus un histamīna-2 receptoru antagonistus, var lietot vienlaicīgi ar sparsentānu.

Sparsentāna ietekme uz citām zālēm

In vitro sparsentāns gan inhibēja, gan inducēja CYP3A, kā arī inducēja CYP2B6, CYP2C9 un CYP2C19.

Sparsentāna lietošana līdzsvara koncentrācijas stāvoklī vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu midazolāmu neietekmēja midazolāma sistēmisko iedarbību. Sparsentāna lietošana līdzsvara koncentrācijas stāvoklī vienlaicīgi ar CYP2B6 substrātu bupropionu samazināja bupropiona C_{max} par 1,5 reizēm un AUC_{0-inf} par 1,5 reizēm. Sparsentānu lietojot kopā ar CYP3A4 vai CYP2B6 substrātu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Sparsentāna izraisītas CYP2C9 un CYP2C19 inducēšanas nozīmīgums nav novērtēts klīniskā pētījumā. Sparsentāns vienlaicīgi ar CYP2C9, piemēram, s-varfarīnu, fenitoīnu un ibuprofēnu, vai CYP2C19 substrātu, piemēram, omeprazolu un fenitoīnu, jālieto ar piesardzību.

CYP3A4 inhibēšanas nozīmīgums pēc vienreizējas sparsentāna devas nav novērtēts klīniskā pētījumā. Sparsentāns ir CYP3A4 inhibitors, tāpēc, sākot ārstēšanu ar sparsentānu, tas var ietekmēt FK zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti. Līdz ar to sparsentāna lietošanas uzsākšana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu, piemēram, alfentanilu, konivaptānu, indinavīru, ciklosporīnu un takrolīmu, jāveic ar piesardzību.

In vitro sparsentāns ir P-gp, BCRP, OATP1B3 un OAT3 transportvielu inhibitoru atbilstošā koncentrācijā.

Sparsentāna izraisītas P-gp inhibīcijas nozīmīgums nav novērtēts klīniskā pētījumā. Sparsentāns vienlaicīgi ar P-gp inhibīcijas substrātu jālieto ar piesardzību, ja zināms, ka P-gp inhibīcijai ir nozīmīga ietekme uz uzsūkšanos.

Sparsentāna lietošana vienlaicīgi ar pitavastatīnu (OATP1B1, OATP1B3 un BCRP substrātu) samazināja pitavastatīna C_{max} 1,2 reizes un AUC_{0-inf} 1,4 reizes. Kombinējot sparsentānu ar OATP1B1, OATP1B3 vai BCRP substrātu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Klīniskais pētījums, kurā tiku pētīta sparsentāna ietekme uz jutīgu OAT3 substrātu, nav veikts. Tomēr nešķiet, ka sparsentāna 800 mg deva ietekmē biomarķieri 6β-hidroksikortizolu (OAT3 substrātu), kas norāda uz to, ka klīniskā efektivitāte visticamāk ir ierobežota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanu ar sparsentānu drīkst sākt tikai gadījumā, kad ir apstiprināta grūtniecības neesamība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 1 mēnesim pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par sparsentāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Filspari ir kontrindicēti grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Fizikālķīmiskie dati liecina, ka sparsentāns izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Sparsentānu nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Fertilitāte

Nav datu par sparsentāna ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Dzīvnieku dati neuzrādīja nekādus fertilitātes traucējumus ne tēviņiem, ne mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filspari var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pētījumi, lai novērtētu sparsentāna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Tomēr jāņem vērā, ka sparsentāna lietošanas laikā var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar reiboni jāiesaka atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kamēr simptomi nav pārgājuši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Apkopojums par drošuma profilu

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības bija hipotensija (9%), hiperkalēmija (7%), reibonis (7%) un perifēriska tūska (5%). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija akūts nieru bojājums (1%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Apstiprinoši drošuma dati tika iegūti no 27 klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījās vairāk nekā 500 pacienti ar hronisku nieru slimību, tostarp IgAN un FSGS, kuri saņēma sparsentānu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk esošajā tabulā pēc MedDRA orgānu sistēmas klases un biežuma definīcijām: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	-	Anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperkalēmija	-
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	-
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija Ortostatiska hipotensija	-
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru patoloģija Akūts nieru bojājums	-
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēriska tūska Nogurums	-
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts transamināžu līmenis ^a	-

^a Paaugstināts transamināžu līmenis ietver paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartātaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu gamma glutamiltransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu transamināžu līmeni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pazemināts hemoglobīna līmenis

Pētījuma PROTECT laikā par anēmiju vai pazeminātu hemoglobīna līmeni kā zāļu nevēlamo blakusparādību ziņoja 2 (< 1%) ar sparsentānu ārstēti pacienti salīdzinājumā ar 2 (< 1%) ar irbesartānu ārstētiem pacientiem. Kopumā par hemoglobīna līmeni ≤ 9 g/dl jebkurā laikā pēc ārstēšanas ziņoja 5 (2,5%) pacienti sparsentāna terapijas grupā un 3 (1,5%) pacienti irbesartāna terapijas grupā. Tiek uzskatīts, ka šo samazinājumu daļēji izraisa hemodilūcija. Anēmijas dēļ neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu.

Ar aknu darbību saistītas blakusparādības

Pētījuma PROTECT laikā kopumā 6 (3%) pacientiem sparsentāna grupā un 4 (2%) pacientiem irbesartāna grupā pēc pētījuma zāļu lietošanas attiecīgi 168 līdz 407 dienas bija aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas 3 reizes bez kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Neviens notikums nebija nopietns un visi bija asimptomātiski, lielākā daļa bija vieglas vai vidējas intensitātes, visi notikumi bija novēršami, un citi iemesli ir identificēti kā iespējamie cēloņi vai kā potenciāli veicinoši transamināžu līmeņa paaugstināšanās faktori. Aknu bojājumu klīniskie simptomi netika novēroti. Sparsentāna grupā 3 pacientiem pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta pēc pozitīvas reakcijas uz zāļu lietošanas atsākšanu, bet 2 pacientiem ārstēšana ar sparsentānu tika atsākta, un paaugstināts aknu enzīmu līmenis vairs netika novērots.

Akūta nieru mazspēja (ANM)

Pētījuma PROTECT laikā par akūtu nieru mazspēju ziņoja 4 (2%) pacienti sparsentāna grupā un 2 (1%) pacienti irbesartāna grupā. Četri pacienti (2%), kuri saņēma sparsentānu, ziņoja par nopietnu ANM, un visi šie gadījumi bija novēršami. Nevienam no smagas ANM pacientiem nebija nepieciešama dialīze. Sparsentāna grupā pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta 3 pacientiem.

Hiperkalēmija

Pētījuma PROTECT laikā par hiperkalēmiju ziņoja 18 (9%) ar sparsentānu ārstēti pacienti salīdzinājumā ar 16 (8%) ar irbesartānu ārstētiem pacientiem. Neviens notikums nebija nopietns ar sparsentānu ārstētiem pacientiem, vairumam bija viegla vai vidēji smaga intensitāte, un visi notikumi bija novēršami. Hiperkalēmijas dēļ neviena pacienta ārstēšana netika pārtraukta. Pacientiem ar zemāku aGFĀ hiperkalēmijas risks palielinās.

Hipotensija

Ārstēšanas laikā ar sparsentānu tika ziņots par hipotensiju. Pētījuma PROTECT laikā par sistoliskā asinsspiediena pieaugumu < 100 mmHg vai samazinājumu, kas lielākas par 30 mmHg, ziņoja attiecīgi 10% un 8% pacientu sparsentāna grupā, salīdzinot ar 9% un 6% irbesartāna grupā. Sparsentāna grupā tikai 15 pacienti (7,4%) bija vecāki par 65 gadiem. Par hipotensiju bija ziņots 17 (9%) pacientiem < 65 gadu vecumā un 5 (33%) pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Sparsentāns veseliem cilvēkiem tika lietots devā līdz 1600 mg dienā bez devu ierobežojošas toksicitātes pazīmēm. Pacienti, kuriem notikusi pārdozēšana (iespējams, ir hipotensijas pazīmes un simptomi), rūpīgi jānovēro, un ir jāveic atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: C09XX01

Darbības mehānisms

Sparsentāns ir divkāršas iedarbības endotelīna angiotensīna receptoru antagonists.

Tā ir viena molekula, kas darbojas kā augstaspiesaistes antagonists ar divkāršu iedarbību gan uz ET_AR, gan AT₁R. Endotelīns I, izmantojot ET_AR, un angiotensīns II, izmantojot AT₁R, mediē procesus, kuri izraisa IgAN progresēšanu, izmantojot hemodinamiskas darbības un mezangiālu šūnu proliferāciju, proiekaisuma un profibrotisku mediatoru palielinātu ekspresiju un aktivitāti, podocītu bojājumus un oksidatīvo stresu. Sparsentāns inhibē gan ET_AR, gan AT₁R aktivizāciju un tādējādi samazina proteinūriju un palēnina nieru slimības progresēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Randomizētā, pozitīvā un placebo kontrolētā pētījumā ar veselīgiem indivīdiem sparsentāns izraisīja nelielu QTcF pagarinājumu ar maksimālo efektu 8,8 ms (90% TI: 5,9; 11,8) 800 mg un 8,1 ms (5,2; 11,0) 1600 mg. Papildu pētījumā ar veselīgiem indivīdiem, kad sparsentāna iedarbība pārsniedza maksimālo ieteicamo devu par vairāk nekā 2 reizēm, maksimālā iedarbība bija 8,3 (6,69; 9,90) ms. Tāpēc maz ticams, ka sparsentānam ir klīniski nozīmīga ietekme uz QT pagarināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sparsentāna efektivitāte un drošums ir novērtēti PROTECT pacientiem ar IgAN.

PROTECT ir randomizēts, dubultmaskēts (110 nedēļu ilgs), aktīvā salīdzinātāja kontrolēts, daudzcentru, globāls 3. fāzes pētījums pacientiem ar IgAN. Pētījumā tika iekļauti pacienti vecumā ≥ 18 gadiem, tostarp 15 (8%) ar sparsentānu ārstēti pacienti vecumā > 65 gadiem ar aGFĀ ≥ 30 ml/min/1,73 m² un kopējo proteīna izdalīšanos urīnā $\geq 1,0$ g/dienā. Pirms iekļaušanas pētījumā pacientiem bija jālieto maksimālā panesamā AKE inhibitora un/vai ARB deva vismaz 3 mēnešus. Ārstēšana ar AKE inhibitoriem un/vai ARB tika pārtraukta pirms sparsentāna lietošanas sākuma. Tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējā kālija vērtība pārsniedza 5,5 mmol/l.

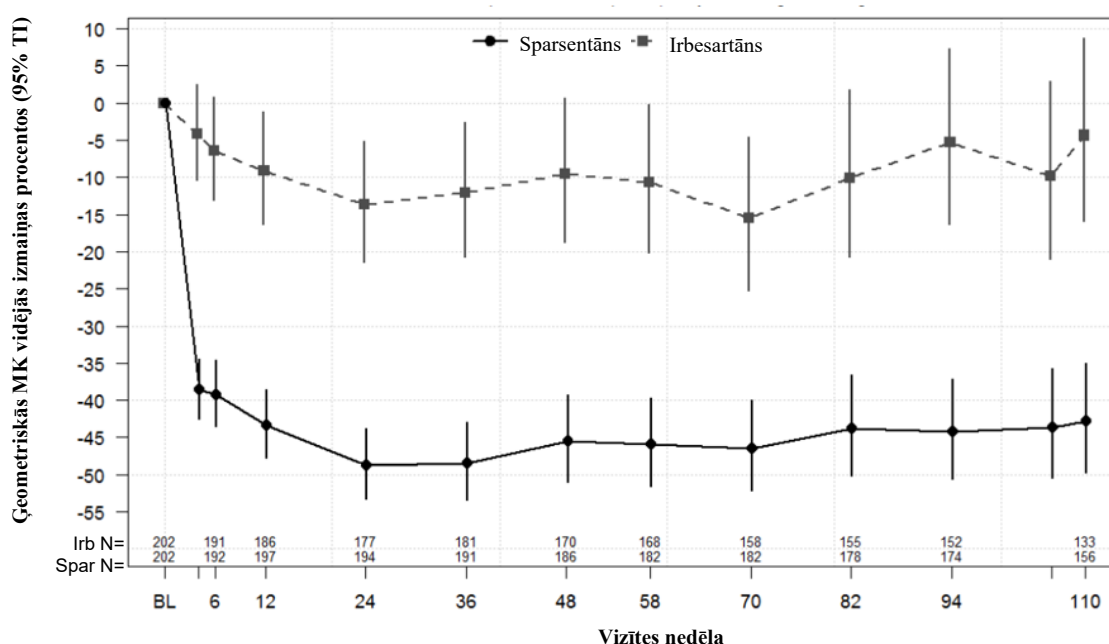
Kopumā 404 pacienti tika randomizēti un saņēma sparsentānu (n = 202) vai irbesartānu (n = 202). Ārstēšana tika sākta, lietojot 200 mg sparsentāna vienu reizi dienā vai 150 mg irbesartāna vienu reizi dienā. Pēc 14 dienām deva bija jāatbilstoši panesamībai līdz ieteicamajai sparsentāna devai 400 mg vienu reizi dienā vai irbesartāna devai 300 mg vienu reizi dienā. Devas panesamība tika definēta kā sistoliskais asinsspiediens > 100 mmHg un diastoliskais asinsspiediens > 60 mmHg pēc 2 nedēļām, un nevēlamu blakusparādību (piemēram, tūskas pasliktināšanās) neesamība vai laboratoriskas atrades neesamība (piemēram, kālija līmenis serumā $> 5,5$ mEq/l (5,5 mmol/l)). Pētījuma laikā bija aizliegts lietot RAAS vai endotelīna sistēmas inhibitorus. Citu klašu antihipertensīvie līdzekļi nepieciešamības gadījumā bija atļauti, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu. Ārstēšana ar imūnsupresīviem līdzekļiem pēc pētnieka ieskatiem pētījuma laikā bija atļauta.

Ārstēšanas grupām bija līdzīgi aGFĀ un proteinūrijas sākotnējie raksturlielumi. Pacientu populācijai vidējais (SN) aGFĀ bija 57 (24) ml/min/1,73 m² un mediānā proteīna/kreatinīna (UP/C) attiecība urīnā bija 1,24 g/g (kvartiles diapazons: 0,83; 1,77). Vidējais vecums bija 46 gadi (diapazons no 18 līdz 76 gadiem); 70% bija vīrieši; 67% baltādainie, 28% aziāti, 1% melnādainie vai afroamerikāņi un 3% citas rases.

Proteinūrijas primārā (starpposma) analīze tika veikta pēc 36 nedēļām pēc aptuveni 280 pacientu randomizācijas, lai noteiktu, vai primārā efektivitātes mērķa kritērija – 36. nedēļā notikušās UP/C izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli – ietekme ir statistiski nozīmīga. Pētījumā tika sasniegti

primārais mērķa kritērijs, kas bija UP/C attiecības izmaiņas 36. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Ģeometriskā vidējā UP/C 36. nedēļā bija 0,62 g/g sparsentāna grupā, salīdzinot ar 1,07 g/g irbesartāna grupā. Ģeometriskās mazāko kvadrātu vidējās procentuālās UP/C izmaiņas 36. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija -49,8% (95% ticamības intervāls (TI): -54,98; -43,95) sparsentāna grupā salīdzinājumā ar -15,1% (95% TI: -23,72; -5,39) irbesartāna grupā ($p < 0,0001$). Gala analīzē sparsentāns uzrādīja ātru un noturīgu antiproteinūrijas ārstēšanas efektu 2 gadu laikā, ar ģeometrisko vidējo UP/C 110. nedēļā 0,64 g/g sparsentāna grupā, salīdzinot ar 1,09 g/g irbesartāna grupā, parādot vidēju samazinājumu par 43% no sākumstāvokļa (95% TI: -49,75; -34,97), salīdzinot ar tikai 4,4% irbesartāna gadījumā (95% TI: -15,84; 8,70). Proteinūrijas samazinājuma rādītāji, lietojot sparsentānu, konsekventi tika novēroti jau pēc 4 nedēļām un saglabājās līdz 110. nedēļai (1. attēls).

1. attēls. Procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar proteīna un kreatinīna attiecību urīnā sākumstāvokli, pēc vizītes (PROTECT)



Piezīmes. Koriģētās ģeometriskās mazāko kvadrātu vidējās UP/C attiecības salīdzinājumam ar sākumstāvokli pamatā ir longitudināls atkārtotu mērījumu modelis, kas stratificēts ar aGFĀ un proteinūrijas skrīningu un norādīts kā procentuālās izmaiņas kopā ar attiecīgajiem 95% TI. Analīzē ir iekļauti dubultmaskēšanas perioda UP/C dati par visiem pacientiem, kuri bija randomizēti un saņēma vismaz 1 pētāmo zāļu devu. Sākumstāvoklis tika definēts kā pēdējais neiztrūkstošais izmeklējums pirms devas lietošanas sākuma un ieskaitot to.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; aGFĀ = aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums; LS = mazākie kvadrāti; UP/C = proteīna/kreatinīna attiecība urīnā.

Aprēķinātais GFĀ

Apstiprinošās analīzes laikā 2 gadu aGFĀ hroniskās līknes uzlabošanās (sākot no 6. nedēļas) bija 1,1 ml/min/1,73 m² gadā ar sparsentānu salīdzinājumā ar irbesartānu (95% TI: 0,07; 2,12; $p = 0,037$), un attiecīgais uzlabojums 2 gadu aGFĀ kopējā līknē (no sākumstāvokļa bija 1,0 ml/min/1,73 m² gadā (95% CI: -0,03; 1,94; $p = 0,058$). Absolūtas izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli aGFĀ pēc 2 gadiem bija -5,8 ml/min/1,73 m² (95% TI: -7,38; -4,24) sparsentānam, salīdzinot ar -9,5 ml/min/1,73 m² (95% TI: -11,17; -7,89) irbesartānam.

Papildinformācija

Divos lielos randomizētos, kontrolētos pētījumos (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial – ilgstošs starptautisks mērķa kritēriju monoterapijas pētījums ar telmisartānu un kombinācijā ar ramiprilu) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* – Veterānu atbalsta programma diabētiskās nefropātijas ārstēšanai) tika pētīta ACE inhibitora un angiotensīna II receptoru blokatora kombinācijas lietošana. ONTARGET bija pētījums, ko veica pacientiem, kuriem anamnēzē bija kardiovaskulāra vai cerebrovaskulāra slimība vai 2. tipa cukura diabēts, ko papildināja liecības par kritiski svarīgo orgānu bojājumiem. VA NEPHRON-D bija pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku

nefropātiju. Šajos pētījumos nav konstatēta nozīmīga labvēlīga ietekme uz nieru un/vai sirds un asinsvadu sistēmas darbību un mirstību, bet, salīdzinot ar monoterapiju, novērots paaugstināts hiperkalēmijas, akūtas nieru mazspējas un/vai hipotensijas risks. Ņemot vērā to līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecas arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem. Tāpēc AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem ar diabētisko nefropātiju. ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* – aliskirēna pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, izmantojot kardiovaskulāru un nieru slimību mērķa kritērijus) bija pētījums, kura mērķis bija pārbaudīt ieguvumu no aliskirēna pievienošanas AKE inhibitora vai angiotensīna II receptoru blokatora standarta terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hroniskām nieru slimībām, kardiovaskulārajām slimībām vai abiem. Pētījums tika pārtraukts pirms termiņa paaugstināta nelabvēlīgu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā kardiovaskulāru slimību izraisīta nāve un insults bija skaitliski biežāki nekā placebo grupā, un aliskirēna grupā biežāk nekā placebo grupā tika ziņots par nevēlamām blakusparādībām un nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkalēmiju, hipotensiju un nieru mazspēju).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Filspari vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās imūnglobulīna A nefropātijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas 400 mg sparsentāna devas lietošanas iekšķīgi mediānais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā ir aptuveni 3 stundas.

Pēc vienas 400 mg sparsentāna devas lietošanas iekšķīgi ģeometriskais vidējais C_{max} un AUC ir attiecīgi 6,97 $\mu\text{g/ml}$ un 83 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Pēc lietošanas ieteiktajā devā līdzsvara stāvokļa līmenis plazmā tiek sasniegts 7 dienu laikā bez uzkrāšanās.

Pēc 400 mg sparsentāna devas lietošanas katru dienu līdzsvara stāvokļa ģeometriskais vidējais C_{max} un AUC ir attiecīgi 6,47 $\mu\text{g/ml}$ un 63,6 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Uztura ietekme

Lietojot sparsentānu devās, kas nepārsniedz 400 mg, ēdienreizes ar augstu tauku saturu ietekme uz sparsentāna iedarbību nebija klīniski nozīmīga. Sparsentānu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Izkliede

Pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem šķietamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 61,4 l.

Sparsentānam ir augsta saistīšanās spēja (> 99%) ar cilvēka plazmas proteīniem, tam ir atvieglota saistīšanās spēja ar albumīnu un vidēja saistīšanās spēja ar alfa-1 skābo glikoproteīnu.

Biotransformācija

Sparsentānu primāri metabolizē CYP3A4 ar nelielu CYP2C8, 2C9 un 3A5 līdzdalību. Primārais savienojums ir dominējošais elements cilvēka plazmā, kas veido aptuveni 90% no kopējās aprītē esošās radioaktivitātes. Maznozīmīgs hidroksilēts metabolīts bija vienīgais metabolīts plazmā, kas veidoja > 1% no kopējās radioaktivitātes (aptuveni 3%). Sparsentāna galvenais metabolisma ceļš bija oksidēšanās un dealkilēšana, un cilvēka fekālijās, plazmā un urīnā tika konstatēti 9 metabolīti.

Eliminācija

Sparsentāna klīrenss ir atkarīgs no laika. Pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem šķietamais klīrenss ir 3,88 l/h ar pieaugumu līdz 5,11 l/h līdzsvara stāvoklī.

Aprēķinātais sparsentāna eliminācijas pusperiodslīdzsvara stāvoklī ir 9,6 stundas.

Pēc vienas radioaktīvi iezīmēta sparsentāna 400 mg devas 82% no dozētās radioaktivitātes tika atgūti 10 dienu savākšanas periodā: 80% fekālijās ar 9% nemainītā veidā un 2% urīnā ar nenozīmīgu daudzumu nemainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienas 200 mg–1600 mg devas lietošanas sparsentāna C_{max} un AUC palielinās mazāk nekā proporcionāli. Pēc 400 vai 800 mg devas lietošanas katru dienu sparsentāns uzrādīja no laika atkarīgu farmakokinētiku bez C_{max} uzkrāšanās un samazinātu AUC līdzsvara stāvoklī.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analīzē netika konstatēts, ka vecums būtiski ietekmētu sparsentānu iedarbību uz plazmu. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Sparsentāna iedarbība nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem.

Aknu darbības traucējumi

Speciālā aknu darbības traucējumu pētījumā pacientiem, kuriem sākotnēji bija viegli vai vidēji smagi aknu funkcijas traucējumi (Čailda-Pju A kategorija vai Čailda-Pju B kategorija), pēc vienas sparsentāna 400 mg devas sistēmiskā iedarbība bija līdzīga kā pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sparsentāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pju C kategorija), tāpēc sparsentānu nav ieteicams lietot šādiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem hroniskas nieru slimības pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrenss 60–89 ml/min), vidēji smagu (kreatinīna klīrenss 30–59 ml/min) un smagu (kreatinīna klīrenss 15–29 ml/min) nieru slimību nav klīniski nozīmīgas nieru darbības traucējumu ietekmes uz farmakokinētiku salīdzinājumā ar normālu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss ≥ 90 ml/min). Nav pieejami dati par pacientiem ar terminālu nieru slimību (kreatinīna klīrenss < 15 ml/min).

Ņemot vērā pieejamos ierobežotos datus, nevar ieteikt devas pielāgošanu pacientiem ar smagu nieru slimību ($aGF\bar{A} < 30$ ml/min/1,73 m², skatīt 4.2. apakšpunktu). Sparsentāna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagu nieru slimību vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, tāpēc sparsentāns nav ieteicams šādiem pacientiem. Sparsentāna lietošana nav pētīta pacientiem pēc nieres transplantāta saņemšanas, tāpēc šajā pacientu populācijā sparsentāns jālieto ar piesardzību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze rāda, ka vecumam, dzimumam un rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz sparsentāna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reprodukciju un mazuļu attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas:

Embriofetālās attīstības pētījumos žurkām un trušiem abām sugām tika novērota attīstības toksicitāte. Žurkām tika novērota no devas atkarīga teratogēniska iedarbība, kas izpaudās kā kraniofaciāla malformācija, skeleta patoloģija, palielināta embriofetālā mirstība un samazināts augļa svars pie visām pārbaudītajām sparsentāna devām, iedarbībai 8 reizes un 13 reizes pārsniedzot cilvēkiem paredzēto devu – 800 mg dienā un 400 mg dienā – AUC vērtības. Trušiem nebija augļa malformāciju un iedarbības uz embriofetālo dzīvotspēju vai augļa augšanu, bet pie iedarbības, kas aptuveni atbilst 0,10 un 0,2 daļām no cilvēkiem paredzēto devu – 800 mg dienā un 400 mg dienā – AUC vērtības, pieauga skeleta izmaiņu (virsskaita cervikālās ribas) gadījumu skaits.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām mātišu toksicitāti, tostarp nāvi, novēroja, kad ~8 reizes un 13 reizes tika pārsniegtas cilvēkiem paredzēto devu – 800 mg dienā un 400 mg dienā – AUC vērtības, un mātišu toksicitāti novēroja, kad tās tika pārsniegtas ~2 reizes un 3 reizes. Mazuļu nāves gadījumu skaita pieaugums un augšanas samazināšanās notika, kad ~8 reizes un 13 reizes tika pārsniegtas cilvēkiem paredzēto devu – 800 mg dienā un 400 mg dienā – AUC vērtības, un augšanas samazināšanās notika, kad tās tika pārsniegtas ~2 reizes un 3 reizes.

Pētījumi ar dzīvnieku mazuļiem

Pētījumi ar žurku mazuļiem parādīja, ka vispārēja toksikoloģiska nevēlama iedarbība netika novērota līdz devai 10 mg/kg/dienā, un reprodūktīvās sistēmas toksicitāte tēviņiem un mātītēm netika novērota līdz devai 60 mg/kg/dienā, devu lietošanu sākot 14. postnatālajā dienā (PND) (līdzvērtīgi 1 gadu veciem bērniem). Vaskulāra toksicitāte radās pie devas ≥ 3 mg/kg/dienā, devu lietošanu sākot 7. PND (līdzvērtīgi jaundzimušajiem).

Vides riska novērtējums (VRN)

Sparsentāna pētījumos secināts, ka sparsentāns netiek uzskatīts par noturīgu, bioakumulatīvu un toksisku videi (PBT) un par ļoti noturīgu un ļoti bioakumulatīvu (vPvB). Lietojot sparsentānu, kā tas ir parakstīts, risks notekūdeņu attīrīšanas iekārtām, virszemes ūdeņiem, gruntsūdenim, nogulumiem un sauszemes videi nav paredzams (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Laktoze
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Koloīdāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Poli(vinilspirts)
Makrogols
Talks
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu.

Iepakojumā 30 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Filspari lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikāciju ar plašsaziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidus un citus programmas aspektus.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur tirgū laists Filspari, visiem pacientiem, kuri varētu lietot Filspari, ir pieejami šādi izglītojošie materiāli:

Pacienta kartīte:

- Ar Filspari lietošanu saistītā teratogēniskā riska apraksts.
- Norādījums nelietot Filspari grūtniecības vai grūtniecības plānošanas laikā.

- Ieteikums sievietēm reproduktīvā vecumā lietot efektīvas kontracepcijas metodes.
- Norādījums veikt grūtniecības testu pirms Filspari lietošanas sākuma.
- Norādījums nekavējoties informēt ārstu, ja ir iestājusies grūtniecība vai pastāv aizdomas par to.
- Norādījums regulāri uzraudzīt aknu darbību (aminotransferāzes līmeni serumā un kopējo bilirubīna līmeni).
- Zāļu izraisīta aknu bojājuma pazīmes vai simptomi un norādījumi, kad jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai tālāk raksturotu Filspari ilgtermiņa efektivitāti un drošumu primāras imūnglobulīna A nefropātijas ārstēšanai pieaugušajiem, RAĪ jāiesniedz galīgie rezultāti (klīniskā pētījuma ziņojums) par pētījumu PROTECT, kas ir randomizēts, dubultmaskēts, aktīvās vielas kontrolēts, daudzcentru, globāls 3. fāzes pētījums, kurā tiek pētīti pacienti ar primāro imūnglobulīna A nefropātiju.	2024. g. 3. ceturksnis

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes

sparsentāns

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg sparsentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1788/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Filspari 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes
sparsentāns

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sparsentāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
30 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1788/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Filspari 400 mg apvalkotās tabletes
sparsentāns

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sparsentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1788/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Filspari 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Filspari 400 mg apvalkotās tabletes
sparsentāns

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sparsentāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1788/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Pacienta kartīte

4. lapa (aizmugure)

Ārstēšanas centrs: _____
Zāļu parakstošā ārsta vārds un uzvārds: _____
Ārsta tālruna numurs: _____
Lai iegūtu plašāku informāciju par Filspari, lūdzu, uzmanīgi izlasiet lietošanas instrukciju pacientam. Ja jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu, jautājiet ārstam.
Vifor France

1. lapa (priekšpuse)

Pacienta kartīte – Filspari
Svarīgs drošuma brīdinājums pacientiem, kuri lieto Filspari Šajā kartītē ir sniegta svarīga informācija par drošumu, kas jums jāzina, saņemot ārstēšanu ar Filspari. Vienmēr nēsājiet šo kartīti līdz un uzrādiet ikvienam ar jūsu medicīnisko aprūpi saistītam ārstam.
Ja laikā, kad lietojat Filspari, vai neilgi (līdz 1 mēnesim) pēc Filspari lietošanas pārtraukšanas jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka jums varētu būt grūtniecība, kā arī tad, ja jums ir pasliktinātas aknu darbības pazīmes, nekavējoties informējiet ārstu.

2 lapa (iekšpuse, pa kreisi)

Grūtniecība Nelietojiet Filspari, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Filspari var kaitēt nedzimušajam bērnam.
Kontracepcija Ja jums var iestāties grūtniecība, izmantojiet drošu pretapaugļošanās (kontracepcijas) metodi, kamēr lietojat Filspari un 1 mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties par to ar ārstu.
Grūtniecības tests Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, ārsti pirms Filspari lietošanas sākšanas lūgs veikt grūtniecības testu.

3. lapa (iekšpuse, pa labi)

Aknu darbības uzraudzība Pirms ārstēšanas sākuma un ik pēc noteikta perioda ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs, vai jūsu aknas darbojas atbilstoši, un nepieciešamības gadījumā pārtrauks Filspari lietošanu. Ir svarīgi šos izmeklējumus veikt atbilstoši ārsta norādījumiem.
Pasliktinātas aknu darbības pazīmes var būt: slikta dūša (vēlme vemt), vemšana, drudzis (augsta temperatūra), kuņģa (vēdera) sāpes, dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltēšana), tumšs urīns, ādas nieze, letarģija vai nogurums (neparasts nespēks vai izsīkums), gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes kopā ar drudzi). Ja ievērojat kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties informējiet ārstu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes

Filspari 400 mg apvalkotās tabletes

sparsentan

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā iepakojumā iekļauta arī pacienta kartīte. Izlasiet to, jo tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu, kas jāņem vērā, pirms sākat ārstēšanu ar Filspari un ārstēšanas laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Filspari un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Filspari lietošanas
3. Kā lietot Filspari
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Filspari
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Filspari un kādam nolūkam to lieto

Filspari satur aktīvo vielu sparsentānu. Filspari darbojas, bloķējot divu hormonu – endotelīna un angiotensīna – receptorus (mērķus), kuri ir saistīti ar nieru darbības regulēšanu.

Filspari lieto, lai ārstētu primāru imūnglobulīna A nefropātiju (IgAN) pieaugušajiem, kuriem proteīna izdalīšanās urīnā ir $\geq 1,0$ g/dienā (vai proteīna/kreatinīna attiecība urīnā ir $\geq 0,75$ g/g).

Primāra IgAN ir slimība, ko izraisa imūnsistēma (organisma dabiskās aizsargspējas), radot antivielas imūnglobulīns A (IgA) nepareizu versiju, kas uzkrājas mazu asinsvadu sakopojumos nierēs, kurus dēvē par glomeruliem un kas filtrē asinis. Šāda uzkrāšanās bojā glomerulus, izraisot asins un olbaltumvielu izdalīšanos urīnā.

Filspari bloķē divu hormonu – endotelīna un angiotensīna – receptorus (mērķus), kuri piedalās regulēšanas procesos nierēs, piemēram, iekaisumā, kas noved pie nieru bojājuma progresēšanas. Bloķējot šos receptorus, Filspari samazina olbaltumvielu daudzumu, kas izdalās urīnā, un tādējādi palīdz palēnināt slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Filspari lietošanas

Nelietojiet Filspari šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sparsentānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai Jūs plānojat grūtniecību. Skatiet 2. sadaļu “Grūtniecība un barošana ar krūti”;

- ja Jūs lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm, kuras galvenokārt izmanto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu:
 - angiotensīna receptoru blokatorus (piemēram, irbesartānu, losartānu, valsartānu, kandesartānu, telmisartānu);
 - endotelīna receptoru blokatorus (piemēram, bosentānu, ambrizentānu, macitentānu, sitaksentānu);
 - renīna inhibitorus (piemēram, aliskirēnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Filspari lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir zems asinsspiediens (hipotensija). Zems asinsspiediens var biežāk rasties gados vecākiem pacientiem – ārsts var ārstēšanas laikā pārbaudīt asinsspiedienu un, ja nepieciešams, mainīt Filspari devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Filspari;
- ja Jums ir samazināta nieru funkcija – ārsts var veikt papildu izmeklējumus, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību (nosakot kreatinīna un kālija līmeni asinīs);
- ja Jums plaukstās, potītēs vai pēdās ir pietūkums, ko izraisījusi šķidruma uzkrāšanās organismā, – ārsts var lūgt lietot papildu zāles, lai izvadītu ūdeni no organisma, vai arī ārsts var mainīt Filspari devu;
- ja Jums ir aknu darbības problēmas – pirms ārstēšanas sākuma un ik pēc noteikta perioda ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas atbilstoši, un Jūsu ārsts pārtrauks Filspari lietošanu, ja nepieciešams. Pasliktinātas aknu darbības pazīmes: slikta dūša (vēlme vemt), vemšana, drudzis (augsta temperatūra), kuņģa (vēdera) sāpes, dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltēšana), tumšs urīns, ādas nieze, letarģija vai nogurums (neparasts nespēks vai izsīkums), gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes kopā ar drudzi). Ja ievērojat kādu no šīm pazīmēm, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Bērni un pusaudži

Filspari neiesaka bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo nav pētīta zāļu lietošana šai vecuma grupai.

Citas zāles un Filspari

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai. Nelietojiet Filspari, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm: angiotensīna receptoru blokatorus, endotelīna receptoru blokatorus un renīna inhibitorus (zāles, kas satur aliskirēnu) (skatīt 2. punktu “Nelietojiet Filspari šādos gadījumos”).

Ja lietojat kādas no šīm zālēm, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

Vienlaicīga Filspari lietošana ar šādām zālēm var izraisīt vairāk blakusparādību:

- enalaprils vai lizinopriļ (vai līdzīgas zāles, kuras sauc par AKE inhibitoriem), kuras parasti izmanto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu vai citu iemeslu dēļ. Blakusparādības var ietvert zemu asinsspiedienu, ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa, augstu kālija līmeni asinīs un samazinātu nieru funkciju;
- spironolaktons vai eplerenons (vai līdzīgas zāles, kuras sauc par MRA), kuras parasti izmanto liekā šķidruma izvadīšanai vai sirds slimību ārstēšanai, jo tās var palielināt kālija līmeni Jūsu asinīs;
- kālija piedevas, kālijsaudzējošas zāles (piemēram, zāles, kas paredzētas ūdens izvadīšanai no organisma, jeb diurētiski līdzekļi) vai kāliju saturoši sāļi aizstājēji, jo tās var palielināt kālija līmeni Jūsu asinīs;
- zāles, kuras izmanto, lai ārstētu sēnīšu infekcijas (piemēram, itrakonazols, flukonazols);
- zāles, kuras izmanto, lai ārstētu bakteriālas infekcijas (piemēram, klaritromicīns, eritromicīns).

Filspari iedarbību var mazināt tādas zāles kā:

- rifampicīns, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;

- dažas zāles HIV infekciju ārstēšanai, piemēram, efavirenzis;
- zāles epilepsijas ārstēšanai, piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) depresijas un citu stāvokļu ārstēšanai;
- kortikosteroīdi, piemēram, deksametazons, ko galvenokārt lieto iekaisuma ārstēšanai.

Filspari iedarbību var palielināt tādas zāles kā:

- boceprevīrs un telaprevīrs C hepatīta ārstēšanai;
- konivaptāns zema nātrija līmeņa asinīs ārstēšanai;
- dažas zāles HIV infekciju ārstēšanai, piemēram, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs;
- nefazodons depresijas ārstēšanai;
- zāles imūnsistēmas nomākšanai un transplantāta atgrūšanas novēršanai, piemēram, ciklosporīns un takrolīms.

Filspari lietošana kopā ar uzturu

Greipfrūtu un greipfrūtu sulu nedrīkst lietot cilvēki, kuriem izrakstīts Filspari. Tas ir tāpēc, ka greipfrūti un greipfrūtu sula var veicināt vairāk blakusparādību kombinācijā ar Filspari.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Filspari, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Filspari var kaitēt nedzimušajam bērnam.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts pirms Filspari lietošanas sākšanas lūgs veikt grūtniecības testu.

- Ja Jums var iestāties grūtniecība, izmantojiet drošu pretapaugļošanās (kontracepcijas) metodi, kamēr lietojat Filspari un 1 mēnesi pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties par to ar ārstu.
- Ja laikā, kad lietojat Filspari, vai neilgi (līdz 1 mēnesim) pēc Filspari lietošanas pārtraukšanas Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

Nav zināms, vai Filspari izdalās mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat Filspari. Konsultējieties par to ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Filspari lietošana var izraisīt blakusparādības, piemēram, reiboni, kas var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu). Uzgaidiet, līdz šīs parādības pāriet, pirms vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Filspari satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir atsevišķu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Filspari satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Filspari

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojamais daudzums

Ieteicamā sākuma deva ir viena 200 mg tablete vienu reizi dienā. Pēc 14 dienām ārsts palielinās devu līdz 400 mg tabletei (2 tabletes, kas satur 200 mg Filspari, vai 1 tablete, kas satur 400 mg Filspari) vienu reizi dienā, ņemot vērā Jūsu Filspari panesamību.

Šo zāļu lietošana

Norijiet tableti veselu, uzdzerot 1 glāzi ūdens, lai izvairītos no rūgtas garšas.

Ja esat lietojis Filspari vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā Jums norādīts, Jums var rasties zema asinsspiediena pazīmes un simptomi.

Ja esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Filspari

Izlaidiet aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu kārtējā ieplānotajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10):

- zems asinsspiediens (hipotensija);
- reibonis vai viegls reibonis, pieceloties kājās vai apsēžoties no guļus stāvokļa asinsspiediena pazemināšanās (ortostatiskās hipotensijas) dēļ;
- reibonis;
- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkalēmija);
- šķidruma uzkrāšanās organismā (tūska vai pietūkums), it īpaši potītēs un pēdās;
- nogurums (nespēks);
- samazināta nieru funkcija (it īpaši ārstēšanas sākumā, nieru bojājums);
- pēkšņa nieru mazspēja (it īpaši ārstēšanas sākumā, akūts nieru bojājums);
- palielināts kreatinīna līmenis asinīs (muskuļu noārdīšanās produkts, ko izvada nieres);
- galvassāpes;
- aknu darbības izmaiņas, kas tiek uzrādītas asins analīzēs.

Reti (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 100):

- zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Filspari

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc "EXP"/"Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Filspari satur

- Aktīvā viela ir sparsentāns. Katra Filspari 200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg sparsentāna. Katra Filspari 400 mg apvalkotā tablete satur 400 mg sparsentāna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktoze (skatīt 2. punktu “Filspari satur laktozi”), nātrija cietes glikolāts (A tips) (skatīt 2. punktu “Filspari satur nātriju”), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, polivinilspirts, makrogols, talks, titāna dioksīds (E171).

Filspari ārējais izskats un iepakojums

Filspari 200 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas ovāla formas apvalkotās tabletes ar skaitli “105” vienā pusē. Tablešu izmēri ir aptuveni 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas ovāla formas apvalkotās tabletes ar skaitli “021” vienā pusē. Tablešu izmēri ir aptuveni 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg un 400 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas pudelē pa 30 apvalkotajām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

**EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR
NOSACĪJUMIEM**

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.