

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Filspari 200 mg comprimate filmate  
Filspari 400 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Filspari 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține sparsentan 200 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conține lactoză 42 mg.

Filspari 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține sparsentan 400 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conține lactoză 84 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Filspari 200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, de culoare albă spre alb-deschis, de formă ovală, marcate cu „105” pe o față și simple pe cealaltă față. Dimensiunile comprimatelor sunt de aproximativ 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, de culoare albă spre alb-deschis, de formă ovală, marcate cu „021” pe o față și simple pe cealaltă față. Dimensiunile comprimatelor sunt de aproximativ 18 mm × 8 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Filspari este indicat pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină  $\geq 1,0$  g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară  $\geq 0,75$  g/g (vezi pct. 5.1).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Tratamentul cu sparsentan trebuie inițiat cu o doză de 200 mg o dată pe zi timp de 14 zile și apoi, crescut la o doză de întreținere de 400 mg o dată pe zi, în funcție de tolerabilitate.

Pentru titrarea de la doza inițială de 200 mg o dată pe zi la doza de întreținere de 400 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 200 mg și 400 mg pentru obținerea dozei de întreținere.

Dacă pacienții se confruntă cu probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [SBP]  $\leq 100$  mmHg, tensiune arterială diastolică  $\leq 60$  mmHg, agravare a edemului sau hiperkaliemie), se recomandă ajustarea medicamentelor administrate concomitent, urmată de reducerea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului cu sparsentan (vezi pct. 4.4 și 5.1).

La reluarea tratamentului cu sparsentan după întrerupere, poate fi luată în considerare repetarea schemei de dozare inițială. Întreruperea tratamentului, precedată sau nu de reducerea dozei de sparsentan, poate fi luată în considerare în caz de hipotensiune arterială persistentă sau modificări în funcția hepatică (vezi pct. 4.4).

### *Doză omisă*

Dacă se omite o doză, următoarea doză se va lua la ora programată în mod regulat. Nu trebuie administrate doze duble sau suplimentare.

### Populații speciale

#### *Vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). La pacienții vârstnici, tratamentul cu sparsentan trebuie să fie inițiat cu o doză de 200 mg administrată zilnic timp de 14 zile. Creșterea la o doză de întreținere de 400 mg administrată o dată pe zi trebuie efectuată cu prudență, în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei de sparsentan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child-Pugh A sau Child-Pugh B; vezi pct. 5.2).

Există o experiență clinică limitată cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, sparsentanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh C) și, prin urmare, nu este recomandat pentru a fi utilizat la acești pacienți.

Există o experiență clinică limitată cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) de peste două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (ULN). Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu sparsentan la pacienți cu  $AST/ALT > 2 \times ULN$  (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu afecțiuni renale ușoare (boală cronică de rinichi [BCR] stadiul 2; rata estimată de filtrare glomerulară [eGFR] 60 până la 89 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau moderate (BCR stadiile 3a și 3b; eGFR 30 până la 59 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Pe baza datelor farmacocinetice, nu poate fi recomandată nicio ajustare a dozei la pacienții cu boală de rinichi severă (BCR stadiul 4; eGFR < 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 5.2). Deoarece există o experiență clinică limitată la pacienții cu boală de rinichi severă, sparsentanul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienți care au primit un transplant de rinichi, prin urmare sparsentanul trebuie utilizat cu atenție la acești pacienți.

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienți dializați. Inițierea tratamentului cu sparsentan la acești pacienți nu este recomandată.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Filspari la copii cu vârsta mai mică de 18 ani cu IgAN nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă înghițirea comprimatelor întregi cu apă pentru a se evita gustul amar. Sparsentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța (substanțele) activă (active) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Administrarea concomitentă de blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA), antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai reninei (vezi pct. 4.4 și 4.5)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Femei cu potențial fertil

Tratamentul cu sparsentan trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce a fost verificată absența sarcinii și se practică o contracepție eficientă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea de inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), inclusiv sparsentan. În timpul tratamentului cu sparsentan poate apărea hipotensiune arterială, care este raportată mai frecvent la pacienți vârstnici (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu risc de hipotensiune arterială, trebuie luată în considerare eliminarea sau ajustarea altor medicamente antihipertensive și menținerea unei stări de volum adecvate. Dacă hipotensiunea arterială apare în pofida eliminării sau reducerii altor medicamente antihipertensive, trebuie luată în considerare reducerea sau întreruperea dozei de sparsentan. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea ulterioară a sparsentanului; tratamentul poate fi reluat odată ce tensiunea arterială s-a stabilizat.

Dacă hipotensiunea arterială persistă în pofida eliminării sau reducerii medicamentelor antihipertensive, trebuie redusă doza de sparsentan la doza inițială de început până la stabilizarea tensiunii arteriale. Trebuie luată în considerare întreruperea dozei pentru tratamentul cu sparsentan dacă simptomele de hipotensiune arterială persistă după 2 săptămâni de reducere a dozei. Sparsentanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu valori ale tensiunii arteriale sistolice  $\leq 100$  mmHg (vezi pct. 4.2). Doza de sparsentan nu trebuie să fie mărită la pacienții cu valori ale tensiunii arteriale sistolice  $\leq 100$  mmHg (vezi pct. 4.2).

#### Funcție renală deficitară

O creștere tranzitorie a creatininei serice a fost asociată cu inhibitorii SRAA, inclusiv sparsentanul. Poate apărea o creștere tranzitorie a creatininei serice, în special la inițierea tratamentului cu sparsentan (vezi pct. 4.8). La pacienții cu risc trebuie efectuată monitorizarea periodică a creatininei

serice și a nivelului seric de potasiu. Sparsentanul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale.

Din cauza experienței clinice limitate la pacienții cu un eGFR < 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>, sparsentanul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

### Retenție de lichide

Retenția de lichide a fost asociată cu medicamente care antagonizează receptorul de tip A al endotelinei (ET<sub>A</sub>R), inclusiv sparsentanul. În timpul tratamentului cu sparsentan poate apărea retenție de lichide (vezi pct. 4.8). Dacă apare retenție de lichide în timpul tratamentului cu sparsentan, se recomandă tratamentul cu diuretice sau creșterea dozei de diuretice existente înainte de a modifica doza de sparsentan. Tratamentul cu diuretice poate fi luat în considerare la pacienții cu dovezi de retenție de lichide înainte de începerea tratamentului cu sparsentan.

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Prin urmare, sparsentanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă.

### Funcție hepatică

Au fost observate creșteri ale ALT sau AST de cel puțin  $3 \times$  LSVN cu sparsentan (vezi pct. 4.8). Nu au fost observate creșteri concomitente ale bilirubinei  $> 2 \times$  LSVN sau cazuri de insuficiență hepatică la pacienții tratați cu sparsentan. Prin urmare, pentru a reduce riscul unei potențiale hepatotoxicități grave, nivelurile serice ale aminotransferazelor și bilirubinei totale trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și apoi, trebuie continuată monitorizarea la fiecare trei luni.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de leziuni hepatice. Dacă pacienții dezvoltă o creștere susținută, inexplicabilă, semnificativă din punct de vedere clinic a ALT și/sau AST sau dacă creșterile sunt însoțite de o creștere a bilirubinei  $> 2 \times$  LSVN sau dacă creșterea ALT și/sau AST este însoțită de semne sau simptome de leziuni hepatice (de exemplu, icter), tratamentul cu sparsentan trebuie întrerupt.

Luați în considerare reluarea tratamentului cu sparsentan numai atunci când nivelurile enzimelor hepatice și bilirubina revin la valorile de dinaintea tratamentului și numai la pacienții fără simptome clinice de hepatotoxicitate. Evitați inițierea tratamentului cu sparsentan la pacienții cu aminotransferază crescută ( $> 2 \times$  LSVN) înainte de inițierea administrării medicamentului (vezi pct. 4.2).

Există o experiență clinică limitată cu insuficiența hepatică moderată. Prin urmare, sparsentanul trebuie să fie folosit cu atenție la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

### Blocada duală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie pentru angiotensină (ACE), blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren sporește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și reducere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Blocada duală a SRAA prin utilizarea unei combinații de inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II (în parte mecanism al sparsentanului) sau inhibitori de renină, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia cu blocadă duală este considerată absolut necesară, acest lucru trebuie efectuat numai sub supravegherea unui specialist care va monitoriza îndeaproape și frecvent funcția renală, electroliții și presiunea arterială.

### Hiperkaliemie

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu un nivel de potasiu seric  $> 5,5$  mmol/l. Ca și în cazul altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, în timpul tratamentului cu sparsentan poate apărea hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale și/sau a insuficienței

cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a potasiului seric la pacienții cu risc. În cazul în care pacienții prezintă hiperkaliemie semnificativă din punct de vedere clinic se recomandă ajustarea medicamentelor concomitente sau reducerea temporară a tratamentului sau întreruperea tratamentului. Dacă nivelul potasiului seric este  $> 5,5$  mmol/l trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### Lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică, practic, „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Utilizarea concomitentă cu BRA, ARE și inhibitori de renină

Utilizarea concomitentă de sparsentan cu ARE, cum sunt bosentanul, ambrisentanul, macitentanul, sitaxentanul, BRA, cum sunt irbesartanul, losartanul, valsartanul, candesartanul, telmisartanul sau inhibitorii de renină, cum este aliskirenul, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Utilizarea concomitentă cu inhibitori de ECA și ai receptorilor de mineralocorticoizi

Administrarea concomitentă de sparsentan cu inhibitori ai receptorilor de mineralocorticoizi (aldosteron), cum sunt spironolactona și finerenona, este de așteptat să fie asociată cu un risc crescut de hiperkaliemie.

Nu există date privind asocierea sparsentanului cu inhibitori de ECA, cum sunt enalaprilul sau lisinoprilul. Date din teste clinice au arătat că blocada duală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea combinată de inhibitori de ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai ridicată de reacții adverse, cum ar fi hipotensiune arterială, hiperkaliemie și funcție renală deficitară (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur agent de acțiune asupra sistemului SRAA (vezi pct. 5.1). Utilizarea sparsentanului în asociere cu inhibitori de ECA, cum sunt enalaprilul sau lisinoprilul, trebuie făcută cu prudență, iar tensiunea arterială, potasiul și funcția renală trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

#### Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu și diuretice ce economisesc potasiul

Deoarece la pacienții tratați cu medicamente care antagonizează receptorul de tip 1 al angiotensinei II ( $AT_1R$ ) poate apărea hiperkaliemie (vezi pct. 4.8), utilizarea concomitentă a suplimentelor cu potasiu, a diureticelor ce economisesc potasiul, cum sunt spironolactona, eplerenona, triamterena sau amilorida, sau a înlocuitorilor de sare ce conțin potasiu, poate crește riscul de hiperkaliemie și nu este recomandată.

#### Efectul altor medicamente asupra sparsentanului

Sparsentanul este metabolizat în principal de către citocromul P450 (CYP)3A.

#### *Inhibitori puternici și moderați de CYP3A*

Administrarea concomitentă de sparsentan cu itraconazol (inhibitor puternic de CYP3A) a crescut valorile  $C_{max}$  de 1,3 ori și  $ASC_{0-inf}$  de 2,7 ori ale sparsentanului. Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic de CYP3A, cum sunt boceprevirul, telaprevirul, claritromicina, indinavirul, lopinavirul/ritonavirul, itraconazolul, nefazodona, ritonavirul, grapefruit sau suc de grapefruit, nu este recomandată.

Administrarea concomitentă de sparsentan cu ciclosporină (inhibitor moderat de CYP3A) a crescut valorile  $C_{\max}$  de 1,4 ori și  $ASC_{0-\text{inf}}$  de 1,7 ori ale sparsentanului. Administrarea concomitentă cu un inhibitor moderat de CYP3A, cum sunt conivaptanul, fluconazolul și nelfinavirul, trebuie făcută cu prudență.

#### *Inductori de CYP3A*

Sparsentanul este un substrat al CYP3A. Utilizarea concomitentă cu un inductor moderat sau puternic al CYP3A, cum sunt rifampicina, efavirenzul, dexametazona, carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul, reduce expunerea la sparsentan, ceea ce poate reduce eficiența sparsentanului. Prin urmare, administrarea concomitentă cu un inductor moderat sau puternic de CYP3A nu este recomandată.

#### *Medicamente care reduc aciditatea gastrică*

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale (PK), utilizarea concomitentă a unui medicament care reduce aciditatea în timpul tratamentului cu sparsentan nu ar avea un impact semnificativ din punct de vedere statistic asupra variabilității sparsentanului PK. Medicamentele care modifică pH-ul gastric, cum sunt antiacidele, inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor de histamină 2, pot fi utilizați concomitent cu sparsentanul.

#### Efectul sparsentanului asupra altor medicamente

*In vitro*, sparsentanul a inhibat și a indus atât CYP3A, cât și CYP2B6, CYP2C9 și CYP2C19.

Administrarea concomitentă de sparsentan în condiții de platou cu midazolam, un substrat al CYP3A4, nu a avut niciun efect asupra expunerii sistemice a midazolamului. Administrarea concomitentă a sparsentanului în condiții de platou cu bupropionul, un substrat al CYP2B6, a scăzut  $C_{\max}$  a bupropionului de 1,5 ori și  $ASC_{0-\text{inf}}$  de 1,5 ori. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se combină sparsentanul în condiții de platou cu un substrat al CYP3A4 sau CYP2B6.

Semnificația inducerii de CYP2C9 și CYP2C19 de către sparsentan nu a fost evaluată într-un studiu clinic. Administrarea concomitentă a sparsentanului cu un substrat al CYP2C9, cum sunt s-warfarina, fenitoina și ibuprofenul sau substraturile CYP2C19, cum sunt omeprazolul și fenitoina, trebuie făcută cu prudență.

Semnificația inhibării CYP3A4 în urma unei doze unice de sparsentan nu a fost evaluată într-un studiu clinic. Sparsentanul este un inhibitor al CYP3A4 și, prin urmare, ar putea afecta PK a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4 atunci când se inițiază tratamentul cu sparsentan. Prin urmare, inițierea sparsentanului ca automedicație cu un substrat CYP3A4, cum sunt alfentanilul, conivaptanul, indinavirul, ciclosporina și tacrolimusul, trebuie făcută cu prudență.

*In vitro*, sparsentanul este un inhibitor al transportatorilor P-gp, BCRP, OATP1B3 și OAT3 la concentrații relevante.

Semnificația inhibării P-gp de către sparsentan nu a fost evaluată într-un studiu clinic. Administrarea concomitentă a sparsentanului cu substrat de inhibare a P-gp trebuie făcută cu prudență dacă se știe că inhibarea P-gp are un efect semnificativ asupra absorbției.

Administrarea concomitentă a sparsentanului cu pitavastatină (un substrat al OATP1B1, OATP1B3 și BCRP) a scăzut valorile  $C_{\max}$  pitavastatină de 1,2 ori și  $ASC_{0-\text{inf}}$  de 1,4 ori. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se combină sparsentanul cu un substrat al OATP1B1, OATP1B3 sau BCRP.

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic care să investigheze efectul sparsentanului asupra unui substrat sensibil al OAT3. Cu toate acestea, la o doză de 800 mg, sparsentanul nu pare să afecteze biomarkerul  $6\beta$ -hidroxicortizol (substrat al OAT3), ceea ce indică faptul că efectul clinic este cel mai probabil limitat.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei cu potențial fertil

Tratamentul cu sparsentan trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce a fost verificată absența sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească o contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de până la 1 lună după întreruperea acestuia.

### Sarcina

Nu există sau sunt disponibile date limitate privind utilizarea sparsentanului la femeile gravide. Studiile pe animale au arătat toxicitate pentru reproducere (vezi pct. 5.3).

Filspari este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

### Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția sparsentanului în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Sparsentanul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele sparsentanului asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea nu a fost afectată la femele sau masculi (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Filspari poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii privind efectele sparsentanului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că pot apărea amețeli la administrarea de sparsentan (vezi pct. 4.8). Pacienții care înregistrează stări de amețelă trebuie să fie sfătuiți să conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la trecerea simptomelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) au fost hipotensiune arterială (9 %), hiperkaliemie (7 %), amețeli (7 %) și edem periferic (5 %). Cea mai frecventă reacție adversă gravă raportată a fost leziunea renală acută (1 %).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Datele de siguranță de susținere au fost obținute din 27 de studii clinice care au implicat peste 500 de pacienți expuși la sparsentan în populația cu boală cronică de rinichi, inclusiv IgAN și FSGS (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în tabelul de mai jos, ordonate conform convenției din sistemul MedDRA pentru clasă și frecvență: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).



Tabelul 1: Reacții adverse la medicament observate pe parcursul studiilor clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	-	Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkaliemie	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee	-
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială Hipotensiune ortostatică	-
Tulburări renale și urinare	Insuficiență renală Leziuni renale acute	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic Oboseală	-
Investigații	Creatinină sanguină crescută Transaminază crescută <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> Transaminaza crescută include termenii preferați de alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferază crescută, gama-glutamyltransferază crescută, enzimă hepatică crescută și transaminaze crescute.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Scădere a hemoglobinei*

În PROTECT, anemia sau scăderea hemoglobinei a fost raportată ca RAM la 2 (< 1 %) subiecți tratați cu sparsentan, comparativ cu 2 (< 1 %) subiecți tratați cu irbesartan. În general, hemoglobina  $\leq 9$  g/dl a fost raportată în orice moment după tratament la 5 (2,5 %) subiecți în brațul de tratament cu sparsentan și la 3 (1,5 %) subiecți în brațul de tratament cu irbesartan. Se consideră că această scădere se datorează în parte hemodiluției. Nu au existat întreruperi ale tratamentului din cauza anemiei.

##### *Evenimente adverse asociate funcției hepatice*

În PROTECT, un total de 6 (3 %) subiecți din grupul de sparsentan și 4 (2 %) subiecți din grupul de irbesartan au înregistrat o creștere a transaminazelor hepatice care depășea de 3 ori limita superioară normală, fără a crește bilirubina totală, după primirea medicației din studiu timp de 168 până la respectiv 407 zile. Toate evenimentele au fost lipsite de gravitate și asimptomatice, majoritatea au fost ușoare sau moderate ca intensitate, toate au fost reversibile și au fost identificate și alte motive ca potențiali factori cauzatori sau potențial factori contributivi pentru creșterea transaminazelor. Nu au fost observate simptome clinice de leziuni hepatice. Din grupul de sparsentan, medicamentul de studiu a fost întrerupt la 3 subiecți după reexpunerea pozitivă în timp ce la 2 subiecți tratamentul cu sparsentan a fost reluat fără creșteri repetate ale enzimelor hepatice.

##### *Leziune renală acută (AKI)*

În PROTECT, au fost raportate RAM pentru leziuni renale acute la 4 (2 %) din subiecții din grupul de sparsentan și la 2 (1 %) din subiecții din grupul de irbesartan. Patru pacienți (2 %) care au primit sparsentan au raportat leziuni renale acute grave, toate au fost reversibile. Niciunul dintre pacienți care au suferit de leziuni renale acute grave nu a necesitat dializă. În grupul de sparsentan, medicamentul de studiu a fost întrerupt la 3 subiecți.

##### *Hiperkaliemia*

În PROTECT, hiperkaliemia a fost raportată ca RAM la 18 (9 %) subiecți tratați cu sparsentan, în comparație cu 16 (8 %) din subiecții tratați cu irbesartan. Toate evenimentele au fost lipsite de gravitate la pacienții tratați cu sparsentan, majoritatea au fost ușoare până la moderate ca intensitate și toate au fost reversibile. Nu s-au înregistrat întreruperi ale tratamentului din cauza hiperkaliemiei. Riscul de hiperkaliemie crește la pacienții cu eGFR mai scăzut.

### *Hipotensiune arterială*

Hipotensiunea arterială a fost raportată în cursul tratamentului cu sparsentan. În PROTECT, un SBP < 100 mmHg sau o reducere a SBP depășind 30 mmHg a fost raportată în 10 % și 8 % dintre pacienții cu sparsentan, respectiv, în comparație cu 9 % și 6 % la cei cu irbesartan. La subiecții tratați cu sparsentan, doar 15 subiecți (7,4 %) aveau peste 65 de ani. Hipotensiunea arterială a fost raportată la 17 (9 %) subiecți cu vârsta < 65 de ani și la 5 (33 %) subiecți cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Sparsentanul a fost administrat în doze de până la 1 600 mg/zi la subiecți sănătoși, fără a se evidenția toxicități limitatoare de doză. Pacienții care se confruntă cu supradozaj (eventual cu semne și simptome de hipotensiune arterială) trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie administrat un tratament simptomatic adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grup farmacoterapeutic: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, codul ATC: C09XX01

### Mecanism de acțiune

Sparsentanul este un antagonist dual al receptorilor de endotelină și angiotensină.

Este o moleculă singulară care funcționează ca un antagonist cu afinitate mare, cu acțiune duală împotriva atât a ET<sub>A</sub>R, cât și a AT<sub>1</sub>R. Endotelina 1, prin intermediul ET<sub>A</sub>R, și angiotensina II, prin intermediul AT<sub>1</sub>R, mediază procesele care duc la progresia IgAN prin acțiuni hemodinamice și proliferarea celulelor mezangiale, creșterea exprimării și activității mediatorilor proinflamatori și profibrotici, lezarea podocitelor și stresul oxidativ. Sparsentanul inhibă activarea atât a ET<sub>A</sub>R, cât și a AT<sub>1</sub>R și, prin urmare, reduce proteinuria și încetinește progresia bolii de rinichi.

### Efecte farmacodinamice

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator pozitiv și placebo, cu subiecți sănătoși, sparsentanul a cauzat o ușoară prelungire a intervalului QTcF, cu un efect de vârf de 8,8 ms (ÎÎ 90 % : 5,9, 11,8) la 800 mg și de 8,1 ms (5,2, 11,0) la 1 600 mg. Într-un studiu suplimentar cu subiecți sănătoși, cu expunerea la sparsentan depășind de peste 2 ori valoarea maximă de expunere la doza recomandată la om, efectul de vârf a fost de 8,3 (6,69, 9,90) ms. Prin urmare, este puțin probabil ca sparsentanul să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra prelungirii intervalului QT.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța sparsentanului au fost evaluate în PROTECT la pacienți cu IgAN.

PROTECT este un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (110 săptămâni), controlat activ, multicentric, global, la pacienți cu IgAN. În cadrul studiului au fost înrolați pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, inclusiv 15 (8 %) pacienți tratați cu sparsentan cu vârsta > 65 de ani, cu un eGFR ≥ 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> și o excreție totală de proteine în urină ≥ 1,0 g/zi. Înainte de înrolare, pacienții

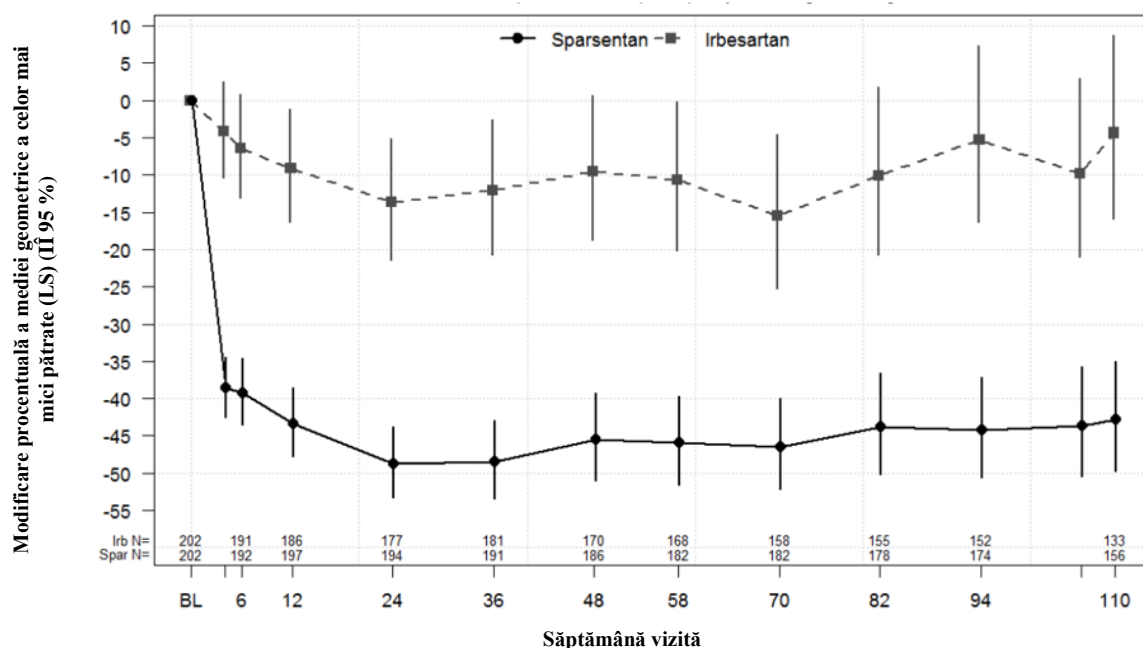
au luat doza maximă tolerată de un inhibitor ECA și/sau de un BRA timp de cel puțin 3 luni. Inhibitorii ECA și/sau BRA au fost întreruși înainte de inițierea sparsentanului. Pacienții cu o valoare inițială a potasiului care depășea 5,5 mmol/l au fost excluși.

Un total de 404 pacienți au fost randomizați și au primit sparsentan (n = 202) sau irbesartan (n = 202). Tratamentul a fost inițiat cu sparsentan 200 mg o dată pe zi sau irbesartan 150 mg o dată pe zi. După 14 zile, doza urma să fie ajustată, în funcție de toleranță, la doza recomandată de sparsentan 400 mg o dată pe zi sau irbesartan 300 mg o dată pe zi. Toleranța la doză a fost definită ca tensiune arterială sistolică > 100 mmHg și tensiune arterială diastolică > 60 mmHg după 2 săptămâni și fără reacții adverse (de exemplu, agravarea edemului) sau rezultate de laborator (de exemplu, potasiu seric > 5,5 mEq/l [5,5 mmol/l]). Inhibitorii sistemului RAA sau ai sistemului endotelinic au fost interziși în timpul studiului. Alte clase de agenți antihipertensivi au fost permise în funcție de necesități pentru atingerea tensiunii arteriale țintă. Tratamentul cu agenți imunosupresori a fost permis în timpul studiului, la discreția investigatorului.

Caracteristicile inițiale pentru eGFR și proteinurie au fost comparabile între grupurile de tratament. Întreaga populație a avut un eGFR mediu (SD) de 57 (24) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și un raport mediu proteine urinare/creatinină urinară (UP/C) de 1,24 g/g (interval între quartile: 0,83, 1,77). Vârsta medie a fost de 46 de ani (intervalul 18 – 76 de ani); 70 % au fost bărbați, 67 % rasa albă, 28 % asiatici, 1 % rasa neagră sau afro-americieni și 3 % de altă rasă.

Analiza primară (interimară) a proteinuriei a fost realizată după 36 de săptămâni, după randomizarea a aproximativ 280 de subiecți, pentru a determina dacă efectul tratamentului asupra punctului final primar de eficiență, modificarea UP/C față de valoarea inițială în săptămâna 36, este semnificativ din punct de vedere statistic. Analiza și-a îndeplinit obiectivul primar, care a fost modificarea față de valoarea inițială a raportului UP/C la 36 de săptămâni. Media geometrică UP/C în săptămâna 36 a fost de 0,62 g/g în brațul cu sparsentan față de 1,07 g/g în brațul cu irbesartan. Modificarea procentuală a mediei geometrice a celor mai mici pătrate a UP/C de la valoarea inițială în săptămâna 36 a fost de -49,8 % (interval de încredere [ÎI] 95 %: -54,98, -43,95) în brațul cu sparsentan față de -15,1 % (ÎI 95 %: -23,72, -5,39) în brațul cu irbesartan (p < 0,0001). La analiza finală, sparsentan a demonstrat un efect rapid și durabil al tratamentului antiproteinuric pe parcursul a 2 ani, cu o medie geometrică UP/C în săptămâna 110 de 0,64 g/g în brațul cu sparsentan față de 1,09 g/g în brațul cu irbesartan, reprezentând o reducere medie de 43 % față de valoarea inițială (ÎI 95 %: -49,75, -34,97), comparativ cu doar 4,4 % pentru irbesartan (ÎI 95 %: -15,84, 8,70). Îmbunătățirea reducerii proteinuriei a fost observată în mod constant cu sparsentan încă din a 4-a săptămână și s-a menținut până în săptămâna 110 (Figura 1).

Figura 1: Modificarea procentuală a raportului proteină/creatinină în urină față de valoarea inițială în funcție de vizită (PROTECT)



Observații: Raportul mediu geometric ajustat al celor mai mici pătrate al UP/C în raport cu valoarea inițială s-a bazat pe un model longitudinal de măsurări repetate stratificat prin screening-ul eGFR și proteinurie, raportat ca schimbare procentuală împreună cu Î 95 % respectiv. Analiza include datele UP/C în timpul perioadei dublu-orb de la toți pacienții care au fost randomizați și care au primit cel puțin 1 doză de medicament de studiu. Valoarea inițială a fost definită ca fiind ultima observație menționată înainte de începerea dozării și inclusiv a acesteia.

Abrevieri: IC = interval de încredere; eGFR = rata de filtrare glomerulară estimată; LS = cele mai mici pătrate;

UP/C = raportul proteine urinare/creatinină urinară.

#### GFR estimat

La momentul analizei de confirmare, îmbunătățirea în panta cronică eGFR la 2 ani (începând cu 6 săptămâni) a fost de 1,1 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> per an pentru sparsentan, în comparație cu irbesartan (Î 95 %: 0,07, 2,12; p = 0,037), iar îmbunătățirea corespunzătoare în panta totală eGFR la 2 ani (față de valoarea inițială) a fost de 1,0 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> per an (Î 95 %: -0,03, 1,94; p = 0,058).

Modificarea absolută față de intrarea în studiu a eGFR la 2 ani a fost de -5,8 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> (Î 95 %: -7,38, -4,24) pentru sparsentan comparativ cu -9,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Î 95 %: -11,17, -7,89) pentru irbesartan.

#### Informații suplimentare

Două teste controlate și randomizate de mari dimensiuni (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea unei combinații formate dintr-un inhibitor ACE cu un blocant al receptorului de angiotensină II. ONTARGET a fost un studiu realizat pe pacienți cu un istoric de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare, sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de deteriorare de organ. VA NEPHRON-D a fost un studiu realizat pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii au arătat că nu există efecte benefice semnificative asupra rezultatelor și mortalității renale și/sau cardiovasculare, în timp ce a fost observat un risc sporit de hiperkaliemie, leziuni acute ale rinichilor și/sau hipotensiune, în comparație cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt, de asemenea, relevante pentru alți inhibitori ACE și blocanți ai receptorului de angiotensină II. Prin urmare, inhibitorii ACE și blocanții receptorului de angiotensină II nu trebuie folosiți concomitent la pacienți cu nefropatie diabetică. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskirenului la o terapie standard cu un inhibitor ACE sau un blocant al receptorului de angiotensină II la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost terminat anticipat din cauza unui risc sporit de rezultate adverse. Decesele în urma bolii cardiovasculare și infarctul au

fost mai frecvente numeric în grupul de aliskiren decât în grupul placebo, iar evenimentele adverse și efectele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul de aliskiren decât în grupul placebo.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Filspari la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul nefropatiei cu imunoglobulină A (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

În urma administrării unei doze orale unice de 400 mg de sparsentan, timpul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de aproximativ 3 ore.

În urma administrării unei doze orale unice de 400 mg de sparsentan, media geometrică a  $C_{max}$  și ASC este de 6,97  $\mu\text{g/ml}$  și respectiv, 83  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . Nivelurile plasmatice de platou sunt atinse în termen de 7 zile, fără acumulare de expunere la doza recomandată.

În urma administrării unei doze de 400 mg de sparsentan, media geometrică a  $C_{max}$  și ASC în condiții de platou este de 6,47  $\mu\text{g/ml}$  și respectiv, 63,6  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ .

### *Efectul alimentelor*

La doze de 400 mg și mai mici, efectul unei mese bogate în grăsimi asupra expunerii la sparsentan nu a fost relevant din punct de vedere clinic. Sparsentanul poate fi luat cu sau fără alimente.

### Distribuție

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul aparent de distribuție în condiții de platou este de 61,4 l.

Sparsentanul este puternic legat (> 99 %) de proteinele plasmatice umane, cu legare preferențială la albumină și legare moderată la glicoproteina  $\alpha_1$ -acidă.

### Metabolizare

Sparsentanul este metabolizat în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2C8, 2C9 și 3A5. Compusul părinte este entitatea predominantă în plasma umană, reprezentând aproximativ 90 % din radioactivitatea totală în circulație. Un metabolit hidroxilat minor a fost singurul metabolit din plasmă care a reprezentat > 1 % din radioactivitatea totală (aproximativ 3 %). Principala cale metabolică a sparsentanului a fost oxidarea și dezalchilarea, iar în fecalele, plasma și urina umană au fost identificați 9 metaboliti.

### Eliminare

Clearance-ul sparsentanului depinde de timp. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul aparent este de 3,88 l/h, crescând la 5,1 l/h în condiții de platou.

Timpul de înjumătățire al sparsentanului în condiții de platou este estimat la 9,6 ore.

După o singură doză de 400 mg de sparsentan radiomarcant, 82 % din radioactivitatea dozată a fost recuperată într-o perioadă de colectare de 10 zile: 80 % prin fecale, cu 9 % sub formă neschimbată, și 2 % prin urină, cu o cantitate neglijabilă sub formă neschimbată.

#### Liniaritate/Nonliniaritate

Valorile  $C_{\max}$  și ASC ale sparsentanului cresc mai puțin decât proporțional în urma administrării de doze unice de 200 mg până la 1 600 mg. Sparsentanul a prezentat o farmacocinetică dependentă de timp, fără acumulare de  $C_{\max}$  și cu o scădere a ASC în condiții de platou în urma administrării unei doze de 400 sau 800 mg pe zi.

#### Populații speciale

##### *Vârstnici*

Analiza farmacocinetică a populației nu a constatat niciun efect semnificativ al vârstei asupra expunerii plasmatice a sparsentanului. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2). Sparsentanul nu a fost studiat la pacienți cu vârsta > 75 de ani.

##### *Insuficiență hepatică*

Într-un studiu dedicat insuficienței hepatice, expunerea sistemică în urma administrării unei doze unice de 400 mg sparsentan a fost similară la pacienții care prezentau inițial insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificare Child-Pugh A sau Child-Pugh B) în comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Sparsentanul trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică severă și, prin urmare, sparsentan nu este recomandat la acești pacienți (clasificarea Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2).

##### *Insuficiență renală*

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la pacienții cu insuficiență renală cronică cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 60 și 89 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei între 30 și 59 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei între 15 și 29 ml/minut), nu există niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al insuficienței renale asupra farmacocineticii, în comparație cu funcția renală normală (clearance-ul creatininei  $\geq 90$  ml/minut). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei < 15 ml/minut).

Pe baza datelor disponibile limitate, nu poate fi recomandată nicio ajustare a dozei la pacienții cu boală de rinichi severă (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>, vezi pct. 4.2). Sparsentanul nu a fost studiat la pacienții cu boală de rinichi severă sau care fac dializă, prin urmare sparsentan nu este recomandat la acești pacienți. Sparsentan nu a fost studiat la pacienții care au primit un transplant de rinichi, prin urmare la această populație de pacienți sparsentan trebuie utilizat cu prudență (vezi pct. 4.2).

##### *Alte populații speciale*

Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că nu există un efect semnificativ din punct de vedere clinic al vârstei, sexului sau rasei asupra farmacocineticii sparsentanului.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu indică niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării juvenile.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

În studiile privind dezvoltarea embrionară și fetală la șobolan și iepure, s-a observat toxicitate pentru dezvoltare la ambele specii. La șobolan, au fost observate efecte teratogene dependente de doză sub formă de malformații cranio-faciale, anomalii ale scheletului, letalitate embrio-fetală crescută și greutate fetală redusă, la toate dozele de sparsentan testate la expuneri de 8 ori și 13 ori peste ASC, pentru 800 mg/zi și 400 mg/zi la om. La iepure, nu s-au înregistrat malformații fetale sau efecte asupra viabilității embrio-fetale sau asupra creșterii fetale, dar a apărut o creștere a variațiilor scheletice (coaste cervicale supranumerare) la o expunere de aproximativ 0,10 și 0,2 ori mai mare decât ASC la om, la 800 mg/zi și 400 mg/zi.

În studiul de dezvoltare pre- și postnatală la șobolan, s-a observat toxicitate maternă, inclusiv decesul, de ~8 ori și 13 ori mai mare, și toxicitate maternă de ~2 ori și 3 ori mai mare decât ASC la om, la 800 mg/zi și 400 mg/zi. O creștere a mortalității puilor și o reducere a creșterii au avut loc la o valoare de ~8 ori și 13 ori și o reducere a creșterii la o valoare de ~2 ori și 3 ori mai mare decât ASC la om, la 800 mg/zi și 400 mg/zi.

#### *Studii pe animale tinere*

Studiile la șobolani tineri au demonstrat că nu au fost observate efecte adverse toxicologice generale până la 10 mg/kg/zi și nici efecte toxice asupra reproducerii la masculi sau femele până la 60 mg/kg/zi, atunci când dozajul a început în ziua postnatală (ZPN) 14 (echivalentă copiilor de 1 an). Toxicitatea vasculară a apărut la doze  $\geq 3$  mg/kg/zi atunci când dozajul a început la ZPN 7 (echivalentă nou-născuților).

#### Evaluarea riscurilor de mediu (ERM)

Concluziile studiilor pentru sparsentan arată că sparsentanul nu este considerat a fi persistent, bioacumulativ și toxic (PBT) și nici foarte persistent și foarte bioacumulativ (vPvB). Nu se anticipează un risc pentru stația de epurare a apelor uzate, apele de suprafață, apele subterane, sedimentele și compartimentul terestru pe baza utilizării prescrise a sparsentanului (vezi pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Lactoză  
Glicolat de amidon de sodiu (tip A)  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Alcool polivinilic  
Macrogol  
Talc  
Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu capac din polipropilenă cu protecție pentru copii.

Cutii cu 30 de comprimate filmate sau un ambalaj multiplu care conține 90 (3 cutii a câte 30) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI**

Data primei autorizări: 19 aprilie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsurile suplimentare de minimizare a riscurilor**

Înainte de utilizarea Filspari în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv a mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuție și a oricăror alte aspecte ale programului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Filspari, toți pacienții care urmează să utilizeze Filspari au acces la următoarele materiale educaționale:

Cardul pentru pacient:

- Descrierea riscului teratogen asociat cu utilizarea medicamentului Filspari
- Instrucțiunea de a nu lua Filspari în caz de sarcină sau de planificare a sarcinii
- Pentru femeile cu potențial fertil recomandarea de a utiliza metode contraceptive eficiente
- Instrucțiunea de a efectua un test de sarcină înainte de a începe Filspari
- Instrucțiunea de a vorbi imediat cu medicul dumneavoastră în caz de sarcină sau de suspectare a acesteia
- Instrucțiunea de monitorizare regulată a funcției hepatice (niveluri serice de aminotransferază și bilirubină totală).
- Semne sau simptome de leziuni hepatice induse de medicamente și când trebuie să solicitați atenția unui profesionist din domeniul sănătății

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a Filspari pentru tratamentul nefropatiei primare cu imunoglobulină A (IgAN) la adulți, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale (Raport de studiu clinic) ale studiului PROTECT, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, multicentric, de fază 3 la nivel mondial, la pacienți cu nefropatie primară cu imunoglobulină A.	30 septembrie 2024

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Filspari 200 mg comprimate filmate  
sparsentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat conține sparsentan 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acest medicament conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1788/001 – 30 de comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Filspari 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**  
**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Filspari 200 mg comprimate filmate  
sparsentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține sparsentan 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 de comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vifor France

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1788/001 – 30 de comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Filspari 400 mg comprimate filmate  
sparsentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține sparsentan 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acest medicament conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1788/002 – 30 de comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Filspari 400 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ (AMBALAJ MULTIPLU) – 90 (3 CUTII A CÂTE 30) DE COMPRIMATE FILMATE (CU BLUEBOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Filspari 400 mg comprimate filmate  
sparsentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține sparsentan 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acest medicament conține lactoză. **A se citi prospectul pentru informații suplimentare**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Comprimat filmat**

Ambalaj multiplu: 90 (3 cutii a câte 30) de comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1788/003 – 90 de comprimate filmate (3 cutii a câte 30)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Filspari 400 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****CUTIE DE CARTON INTERIOARĂ, PARTE A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ BLUEBOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Filspari 400 mg comprimate filmate  
sparsentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține sparsentan 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acest medicament conține lactoză. **A se citi prospectul pentru informații suplimentare**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Comprimat filmat**

30 de comprimate filmate  
Componentă a unui ambalaj multiplu. Nu poate fi vândut separat.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1788/003 – 90 de comprimate filmate (3 cutii a câte 30)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Filspari 400 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE****ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Filspari 400 mg comprimate filmate  
sparsentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține sparsentan 400 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

30 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vifor France

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1788/002 – 30 de comprimate filmate

EU/1/23/1788/003 – 90 de comprimate filmate (3 cutii a câte 30)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## Cardul pentru pacient

### Pagina 4 (spate)

### Pagina 1 (față)

<p>Centrul de tratament: _____</p> <p>Numele medicului prescriptor: _____</p> <p>Numărul de telefon al medicului prescriptor: _____</p> <p>Pentru mai multe informații despre Filspari, vă rugăm să citiți cu atenție prospectul cu informații pentru pacienți. Dacă aveți întrebări cu privire la tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.</p> <p style="text-align: right;">Vifor France</p>	<p><b>Cardul pentru pacient - Filspari</b></p> <p><b>Alertă de siguranță importantă pentru pacienții care iau Filspari</b></p> <p>Acest card conține informații importante privind siguranța, pe care trebuie să le cunoașteți atunci când primiți tratament cu Filspari. Purtați acest card cu dumneavoastră în permanență și arătați-l oricărui medic implicat în îngrijirea dumneavoastră medicală.</p> <p>Dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timp ce luați Filspari sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu Filspari (până la 1 lună) sau dacă prezentați semne că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corect, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.</p>
---	---

### Pagina 2 (interior stânga)

### Pagina 3 (interior dreapta)

<p><b>Sarcina</b></p> <p>Nu luați Filspari dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Filspari poate dăuna fătului.</p> <p><b>Contracepția</b></p> <p>Dacă este posibil să rămâneți gravidă, utilizați o formă sigură de contracepție în timp ce luați Filspari și timp de 1 lună după întreruperea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.</p> <p><b>Testul de sarcină</b></p> <p>Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați Filspari.</p>	<p><b>Monitorizarea funcției hepatice</b></p> <p>Medicul dumneavoastră va verifica înainte de începerea tratamentului și la intervale regulate în timpul tratamentului, dacă ficatul dumneavoastră funcționează corect și va opri tratamentul cu Filspari dacă este necesar. Este important să efectuați aceste teste conform indicațiilor medicului dumneavoastră.</p> <p><b>Semne că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corect:</b> greață (nevoia de a vomita), vărsături, febră (temperatură ridicată), dureri de stomac (abdomen), icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), urină de culoare închisă, mâncărimi ale pielii, letargie sau oboseală (oboseală sau epuizare neobișnuită), sindrom asemănător gripei (dureri articulare și musculare cu febră)</p> <p>Dacă observați oricare dintre aceste semne, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.</p>
---	---

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Filspari 200 mg comprimate filmate**

**Filspari 400 mg comprimate filmate**  
sparsentan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Pachetul conține, de asemenea, un card pentru pacient. Vă rugăm să citiți cu atenție, deoarece conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înaintea și în timpul tratamentului cu Filspari.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Filspari și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Filspari
3. Cum să luați Filspari
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Filspari
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Filspari și pentru ce se utilizează**

Filspari conține substanța activă sparsentan. Filspari acționează prin blocarea receptorilor (ținte) pentru doi hormoni numiți endotelină și angiotensină, care sunt implicați în reglarea funcției renale.

Filspari se utilizează pentru tratarea **nefropatiei primare cu imunoglobulină A (IgAN)** la adulți cu o excreție de proteine în urină  $\geq 1,0$  g/zi (sau un raport proteină-creatinină în urină  $\geq 0,75$  g/g).

Nefropatia primară cu imunoglobulină A este o boală cauzată de sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului) care produce o versiune defectuoasă a unui anticorp numit imunoglobulină A (IgA), care se acumulează în grupurile de vase de sânge mici din rinichi, numite glomeruli, care filtrează sângele. Această acumulare deteriorează glomerulii, provocând scurgeri de sânge și proteine în urină.

Filspari blochează receptorii (țintele) a doi hormoni numiți endotelină și angiotensină, care joacă un rol în reglarea proceselor din rinichi, cum ar fi inflamația, care duc la progresia leziunilor renale. Prin blocarea acestor receptori, Filspari scade cantitatea de proteine care se scurge în urină și, astfel, ajută la încetinirea progresiei bolii.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Filspari

### Nu luați Filspari

- dacă sunteți alergic la sparsentan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți însărcinată sau credeți că ați putea fi însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată (vezi pct. 2, „Sarcina și alăptarea”).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate în principal pentru tratarea hipertensiunii arteriale:
  - blocante ale receptorilor de angiotensină (cum ar fi irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan),
  - blocante ale receptorilor de endotelină (cum ar fi bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxentan), sau
  - inhibitori de renină (cum ar fi aliskiren)

### Avertizări și precauții

Înainte să luați Filspari, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți tensiunea arterială scăzută (hipotensiune). Tensiunea arterială scăzută poate apărea mai frecvent la pacienții vârstnici – medicul dumneavoastră vă poate verifica tensiunea arterială în timpul tratamentului și poate modifica doza de Filspari sau poate opri tratamentul cu Filspari, dacă este necesar
- aveți funcția renală scăzută – medicul dumneavoastră poate efectua teste suplimentare pentru a monitoriza cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră (prin determinarea nivelului de creatinină și de potasiu din sânge)
- aveți umflături la mâini, glezne sau lafele picioarelor din cauza retenției de lichid în organism – medicul dumneavoastră vă poate cere să luați medicamente suplimentare pentru a elimina apa din organism sau medicul dumneavoastră poate modifica doza de Filspari
- aveți probleme cu ficatul – medicul dumneavoastră va comanda probe de sânge pentru a verifica, înainte și la intervale regulate în timpul tratamentului, dacă ficatul dumneavoastră funcționează corect și doctorul poate opri tratamentul cu Filspari, dacă este necesar. Semne că ficatul dumneavoastră s-ar putea să nu funcționeze corect: greață (nevoia de a vomita), vărsături, febră (temperatură ridicată), dureri la nivelul stomacului (abdomenului), icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), urină de culoare închisă, mâncărimi ale pielii, letargie sau oboseală (oboseală sau epuizare neobișnuită), simptom asemănător gripei (dureri articulare și musculare cu febră). Dacă observați oricare dintre aceste semne, **spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.**

### Copii și adolescenți

Filspari nu este recomandat copiilor sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat pentru acest segment de vârstă.

### Filspari împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă luați medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Nu luați Filspari dacă luați oricare dintre următoarele medicamente: blocante ale receptorilor de angiotensină, blocante ale receptorilor de endotelină și inhibitori ai reninei (medicamente care conțin aliskiren) (vezi pct. 2 „Nu luați Filspari”).

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare dintre aceste medicamente:

Utilizarea concomitentă a Filspari cu următoarele medicamente poate da mai multe reacții adverse:

- enalapril sau lisinopril (sau medicamente similare, numite inhibitori de ECA) utilizate în mod normal pentru a trata tensiunea arterială ridicată sau din orice alte motive. Reacțiile adverse pot fi tensiunea arterială scăzută atunci când vă ridicați din poziția culcat sau așezat, niveluri

- ridicate de potasiu în sânge și reducerea funcției renale
- spironolactonă sau eplerenonă (sau medicamente similare, numite ARM) utilizate în mod normal pentru a elimina excesul de lichid sau pentru a trata bolile cardiace, deoarece pot crește nivelul de potasiu din sânge
- suplimente cu potasiu, medicamente ce economisesc potasiul (cum ar fi medicamente pentru eliminarea apei din organism sau diuretice) sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, deoarece pot crește nivelul de potasiu din sânge
- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice (cum ar fi itraconazol, fluconazol).
- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (cum ar fi claritromicină, eritromicină).

Efectul lui Filspari poate fi redus de medicamente precum:

- rifampicina utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- anumite medicamente pentru tratarea infecțiilor cu HIV, cum ar fi efavirenz
- medicamente pentru tratarea epilepsiei, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul
- sunătoare (Hypericum perforatum) utilizată pentru tratarea depresiei și a altor afecțiuni
- corticosteroizi, cum ar fi dexametazona utilizată în principal pentru tratarea inflamațiilor

Efectul lui Filspari poate fi crescut de medicamente precum:

- boceprevir sau telaprevir utilizate pentru tratarea hepatitei C
- conivaptan utilizat pentru a trata nivelul scăzut de sodiu din sânge
- anumite medicamente pentru tratarea infecțiilor cu HIV, cum ar fi: indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodonă utilizată pentru tratarea depresiei
- medicamente care inhibă sistemul imunitar și care previn respingerea transplantului, cum ar fi ciclosporina și tacrolimusul

### **Filspari cu alimente și băuturi**

Grapefruitul și sucul de grapefruit nu trebuie consumate de persoane cărora li se prescrie Filspari. Acest lucru este din cauza faptului că grapefruitul și sucul de grapefruit pot da mai multe efecte secundare în combinație cu Filspari.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Filspari dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Filspari poate dăuna fătului.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne însărcinată, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați Filspari.

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, utilizați o formă sigură de contracepție în timp ce luați Filspari și timp de 1 lună după întreruperea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.
- Dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timp ce luați Filspari sau la scurt timp după întreruperea tratamentului cu Filspari (până la 1 lună), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă Filspari se transferă în laptele matern. Nu alăptați în timp ce luați Filspari. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Filspari poate provoca reacții adverse, cum ar fi amețeli care pot avea un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje (vezi pct. 4).

### **Filspari conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a comunicat faptul că aveți o intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

### **Filspari conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg de sodiu) în fiecare comprimat, putându-se afirma că este fără sodiu.

## **3. Cum să luați Filspari**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât de mult să luați**

Doza inițială recomandată este de un comprimat de 200 mg, administrat o dată pe zi. După 14 zile, medicul dumneavoastră va crește doza la un comprimat de 400 mg (2 comprimate care conțin 200 mg de Filspari sau 1 comprimat care conține 400 mg de Filspari) administrat o dată pe zi, în funcție de tolerabilitatea dumneavoastră la Filspari.

### **Luarea acestui medicament**

Înghițiți comprimatul întreg, pentru a evita gustul amar. Administrați-l cu 1 pahar de apă.

### **Dacă luați mai mult Filspari decât trebuie**

Dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, este posibil să prezentați semne și simptome de tensiune arterială scăzută.

Dacă luați prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Filspari**

Săriți peste doza uitată, apoi luați următoarea doză la ora programată în mod regulat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- senzație de amețelă sau amețelă când stați în picioare sau vă ridicați din cauza scăderii tensiunii arteriale (hipotensiune ortostatică)
- amețeli
- niveluri crescute de potasiu în sânge (hiperkaliemie)
- acumulare de lichid în organism (edem sau umflături), în special la nivelul gleznelor și al labelor picioarelor
- oboseală
- funcție a rinichilor redusă (în special la începerea tratamentului; insuficiență renală)
- insuficiență renală acută (în special la începerea tratamentului, leziuni acute ale rinichilor)
- niveluri crescute ale creatininei în sânge (un produs adiacent al mușchilor, eliminați de rinichi)
- dureri de cap
- modificări ale funcției ficatului, măsurate în urma unor teste de sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- număr redus de globule roșii în sânge (anemie)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Filspari**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Filspari**

- Substanța activă este sparsentanul. Fiecare comprimat filmat Filspari 200 mg conține sparsentan 200 mg. Fiecare comprimat filmat Filspari 400 mg conține sparsentan 400 mg.
- Celelalte ingrediente sunt: celuloză microcristalină, lactoză (vezi pct. 2, „Filspari conține lactoză”), amidon glicolat de sodiu (tip A) (vezi pct. 2, „Filspari conține sodiu”), siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, alcool polivinilic, macrogol, talc, dioxid de titan (E171).

### **Cum arată Filspari și conținutul ambalajului**

Filspari 200 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare albă până la alb-deschisă, de formă ovală, cu numărul „105” pe o față. Dimensiunile comprimatelor sunt de aproximativ 13 mm × 7 mm.

Filspari 400-mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare albă până la alb-deschisă, de formă ovală, cu numărul „021” pe o față. Dimensiunile comprimatelor sunt de aproximativ 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg comprimate filmate este disponibil într-un flacon de 30 de comprimate filmate. Filspari 400 mg comprimate filmate este disponibil într-un flacon de 30 de comprimate filmate și într-un ambalaj multiplu care conține 90 de comprimate filmate (3 cutii a câte 30 de comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**



Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Alte surse de informații**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.