

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filspari 200 mg filmoovertrukne tabletter

Filspari 400 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Filspari 200 mg filmoovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg sparsentan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 42 mg lactose.

Filspari 400 mg filmoovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 400 mg sparsentan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 84 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet

Filspari 200 mg filmoovertrukne tabletter

Hvid til offwhite oval filmoovertrukken tablet præget med "105" på den ene side og glat på den anden side. Tablettens dimensioner er ca. 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmoovertrukne tabletter

Hvid til offwhite oval filmoovertrukken tablet præget med "021" på den ene side og glat på den anden side. Tablettens dimensioner er ca. 18 mm × 8 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Filspari er indiceret til behandling af voksne med primær immunoglobulin A nefropati (IgAN) med en urin proteinudskillelse på $\geq 1,0$ g/dag (eller urin protein-til-kreatinin ratio på $\geq 0,75$ g/g, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosis for behandling med sparsentan bør være 200 mg én gang dagligt i 14 dage og derefter øges til vedligeholdelsesdosis på 400 mg én gang dagligt, afhængigt af tolerabilitet.

Filmovertrukne tabletter på 200 mg og 400 mg er tilgængelige til opnåelse af den daglige dosis vedtitrering fra startdosis på 200 mg én gang dagligt til vedligeholdelsesdosis på 400 mg én gang dagligt.

Hvis patienter oplever problemer med tolerabilitet (systolisk blodtryk (SBP) $\leq$ 100 mmHg, diastolisk blodtryk $\leq$ 60 mmHg, forværret ødem eller hyperkaliæmi) anbefales justering af samtidige lægemidler efterfulgt af midlertidig nedtitrering eller afbrydelse af sparsentan (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ved genoptagelse af behandling med sparsentan efter afbrydelse kan en gentagelse af den indledende dosisplan overvejes. Der kan overvejes behandlingsafbrydelse baseret på vedvarende hypotension eller ændringer i leverfunktionen, enten med eller uden dosisnedsættelse af sparsentan (se pkt. 4.4).

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal dosis springes over og den næste dosis tages på det planlagte tidspunkt. Der bør ikke tages dobbelt- eller ekstra dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der anbefales ikke dosisjustering hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Hos ældre patienter bør startdosis for behandling med sparsentan være 200 mg én gang dagligt i 14 dage. Dosisøgning til vedligeholdelsesdosis på 400 mg én gang dagligt bør ske med forsigtighed baseret på tolerabilitet. (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Baseret på farmakokinetiske data er dosisjustering af sparsentan hos patienter med mild eller moderat leverinsufficiens ikke nødvendig (Child-Pugh A- eller Child-Pugh B- klassificering; se pkt. 5.2).

Der er begrænset klinisk erfaring med moderat leverinsufficiens. Derfor bør sparsentan bruges med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C- klassificering) og anbefales derfor ikke til brug hos disse patienter.

Der er begrænset klinisk erfaring med værdier for aspartataminotransferase (AST)/alaninaminotransferase (ALT) som overstiger værdien for den øvre normalgrænse gange to (ULN). Derfor bør sparsentan ikke påbegyndes hos patienter med $AST/ALT > 2 \times ULN$ (se pkt. 4.4).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild (kronisk nyrelidelse [CKD] stadie 2: estimeret glomerulær filtrationsrate [eGFR] 60 til 89 ml/min/1,73 m²) eller moderat (CKD-stadier 3a og 3b; eGFR 30 til 59 ml/min/1,73 m²) nyrelidelse. Baseret på farmakokinetiske data anbefales dosisjustering ikke hos patienter med alvorlig nyrelidelse (CKD-stadie 4; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.2). Da der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med alvorlig nyrelidelse er sparsentan ikke anbefalet hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter som har fået nyretransplantation. Sparsentan skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter, som er i dialysebehandling. Det anbefales ikke at påbegynde sparsentan hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Filsparis sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med IgAN er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral administration.

Tabletterne bør sluges hele med vand for at undgå en bitter smag. Sparsentan kan indtages med eller uden føde.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(er) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4. og 4.6)
- Samtidig administration af angiotensinreceptorblokkere (ARB'er), endothelinreceptorantagonister (ERA'er) eller reninhæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kvinder i den fødedygtige alder

Behandling med sparsentan må kun indledes hos kvinder i den fødedygtige alder, når graviditet er udelukket og ved brug af sikker prævention (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hypotension

Der er konstateret hypotension i forbindelse med brugen af renin-angiotensin-aldosteron systemhæmmere (RAAS), inklusive sparsentan. Hypotension kan forekomme under behandling med sparsentan og er rapporteret hyppigere hos ældre patienter (se pkt. 4.8).

Hos patienter med risiko for hypotension bør det overvejes at seponere eller justere andre antihypertensive lægemidler samt sørges for passende volumenstatus. Dosisreducering eller -seponering af sparsentan bør overvejes, hvis der opstår hypotension trods seponering eller reduktion af andre antihypertensive lægemidler. En midlertidig hypotensiv respons kontraindicerer ikke yderligere dosering af sparsentan; behandlingen kan genoptages, når blodtrykket er stabiliseret.

I tilfælde af vedvarende hypotension trods eliminering eller dosisreduktion af antihypertensive lægemidler bør sparsentan dosis reduceres til startdosis, indtil blodtrykket stabiliseres. Dosisafbrydelse i behandling med sparsentan bør overvejes, hvis symptomer på hypotension vedvarer efter 2 ugers dosisnedsættelse. Sparsentan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med systoliske blodtrykværdier ≤ 100 mmHg (se pkt. 4.2). Sparsentan bør ikke optitreres hos patienter med systoliske blodtrykværdier ≤ 100 mmHg (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

En midlertidig forhøjelse i serumkreatinin er blevet forbundet med RAAS-hæmmere, inklusive sparsentan. Der kan forekomme en midlertidig forhøjelse i serumkreatinin, især ved behandlingsstart med sparsentan (se pkt. 4.8). Der bør udføres periodisk overvågning af serumkreatinin- og serumkaliumniveauer hos risikopatienter. Sparsentan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med bilateral nyrearteriestenose.

Da der kun foreligger begrænset klinisk erfaring hos patienter med $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/1,73 m}^2$, er sparsentan ikke anbefalet hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Væskeretention

Væskeretention er forbundet med lægemidler, som modvirker endothelin type A-receptorer (ET_AR), inklusive sparsentan. Væskeretention kan forekomme under behandling med sparsentan (se pkt. 4.8). Der anbefales behandling med diuretika, hvis der udvikles væskeretention under behandling med sparsentan, eller den eksisterende dosis af diuretika bør øges, inden der ændres på sparsentan dosis. Behandling med diuretika kan overvejes hos patienter med tegn på væskeretention, inden behandling med sparsentan påbegyndes.

Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter med hjertesvigt. Derfor bør sparsentan bruges med forsigtighed hos patienter med hjertesvigt.

Leverfunktion

Der er observeret forhøjede niveauer af ALT eller AST på mindst $3 \times \text{ULN}$ med sparsentan (se pkt. 4.8). Der er ikke observeret forhøjede niveauer af bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller tilfælde af leversvigt sideløbende hos patienter i behandling med sparsentan. Derfor bør niveauer af serumaminotransferase og total bilirubin overvåges inden behandlingen påbegyndes og derefter hver tredje måned for at reducere risikoen for alvorlig levertoksicitet.

Patienter bør monitoreres for tegn på leverskader. Hvis patienterne udvikler vedvarende, uafklaret klinisk signifikant stigning i ALT og/eller AST, eller hvis der samtidig med denne stigning forekommer en stigning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, eller hvis ALT- og/eller AST-stigningen ledsages af tegn og symptomer på leverskade (f.eks. gulsot), bør sparsentan-behandlingen seponeres.

Reinitiering af sparsentan må kun overvejes, når leverenzym- og bilirubin-niveauer falder til førbehandlingsværdier, og kun hos patienter uden kliniske symptomer på levertoksicitet. Undgå at påbegynde sparsentan hos patienter med forhøjet aminotransferase ($> 2 \times \text{ULN}$) inden behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.2).

Der er begrænset klinisk erfaring med moderat leverinsufficiens. Derfor bør sparsentan anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Dobbelt blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Der er evidens for, at den samtidige anvendelse af angiotensinomdannende enzym (ACE) hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt RAAS-blokering ved hjælp af kombineret anvendelse af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere (en delvis virkning af sparsentan) eller reninhæmmere anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis behandling med dobbelt blokade anses som absolut nødvendig, bør dette kun finde sted under overvågelse af specialister samt hyppig og tæt monitorering af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hyperkaliæmi

Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med serumkaliumniveauer $> 5,5 \text{ mmol/l}$. Som ved andre lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan hyperkaliæmi forekomme under behandling med sparsentan, især ved nyresvigt og/eller hjertesvigt. Der anbefales tæt monitorering af serumkalium hos patienter i risikogruppen. Hvis patienter oplever klinisk signifikant hyperkaliæmi, anbefales justering af samtidig medicinsk behandling eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Seponering bør overvejes ved serumkaliumniveauer $> 5,5 \text{ mmol/l}$.

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse med ARB'er, ERA'er og reninhæmmere

Samtidig anvendelse af sparsentan med ERA'er som bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxentan, ARB'er som irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan eller reninhæmmere som aliskiren er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse med ACE-hæmmere og mineralkortikoidreceptorhæmmere

Samtidig anvendelse af sparsentan med mineralokortikoider (aldosteron) receptorhæmmere som spironolacton og finerenon forventes at være forbundet med forhøjet risiko for hyperkaliæmi

Der foreligger ingen data på kombinationen af sparsentan med ACE-hæmmere som enalapril eller lisinopril. Kliniske forsøgsdata har vist, at dobbelt blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig anvendelse af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en større hyppighed af bivirkninger så som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brugen af en enkelt RAAS-agerende agent (se pkt. 5.1).

Brugen af sparsentan i kombination med ACE-hæmmere som enalapril eller lisinopril skal ske med forsigtighed, og blodtryk, kalium og nyrefunktion bør monitoreres (se pkt. 4.4).

Samtidig anvendelse med kaliumtilskud og kaliumbesparende diuretika

Da der kan forekomme hyperkaliæmi hos patienter i behandling med lægemidler, som antagoniserer angiotensin II receptor type 1 (AT₁R) (se pkt. 4.8) kan samtidig brug af natriumtilskud, natriumbesparende diuretika som spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid eller salt-substitutter indeholdende natrium øge risikoen for hyperkaliæmi og kan derfor ikke anbefales.

Andre lægemidlers virkning på sparsentan

Sparsentan metaboliseres primært af cytokrom P450 (CYP)3A.

Kraftige og moderate CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af sparsentan med itraconazol (kraftig CYP3A-hæmmer) øgede sparsentans maksimale plasmakonzentration (C_{max}) 1,3-foldigt og arealet under kurven fra nul ekstrapoleret til uendelighed (AUC_{0-inf}) 2,7-foldigt. Samtidig administration med en kraftig CYP3A-hæmmer som boceprevir, telaprevir, clarithromycin, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazol, nefazodon, ritonavir, grapefrugt og grapefrugtjuice anbefales ikke. Hvis brugen af en kraftig CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, bør det overvejes at seponere behandling med sparsentan. Behandling med sparsentan kan genoptages efter seponering af den kraftige CYP3-hæmmer.

Administration af sparsentan samtidig med ciclosporin (moderat CYP3A-hæmmer) øgede sparsentan C_{max} med 1,4-fold og AUC_{0-inf} med 1,7-fold. Samtidig administration med en moderat CYP3A-hæmmer som conivaptan, fluconazol og nelfinavir bør foretages med forsigtighed. Ved brug af en moderat CYP3A-hæmmer bør patienterne overvåges for hypotension, hyperkaliæmi, ødem og/eller nyrefunktion.

CYP3A-induktorer

Sparsentan er et CYP3A-substrat. Samtidig administration af sparsentan med en moderat CYP3A-induktor (efavirenz) førte til en reduktion af sparsentan i AUC_{0-inf} og C_{max} på omkring 62 % og 38 %, henholdsvis. Grundet muligheden for nedsat behandlingseffektivitet af sparsentan anbefales ikke

samtidig administration af sparsentan med kraftige CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin og Skt. Johns urt). Samtidig administration med en moderat CYP3A-induktor (f.eks. efavirenz, dexamethason og phenobarbital) skal foretages med forsigtighed. Ved nødvendig kortikosteroidbehandling anbefales stoffer med ingen kendt eller minimalt potentiale for CYP3A-induktion *in vivo* (f.eks. budesonid, prednison, prednisolon, methylprednisolon).

Mavesyrereducerende lægemidler

Baseret på farmakokinetisk analyse af populationen (PK) vil samtidig brug af syrereducerende lægemiddel under behandling med sparsentan ikke have nogen statistisk signifikant virkning på sparsentans farmakokinetiske variabilitet. Lægemidler til modificering af mavesyre-pH som antacida, protonpumpehæmmere og histamin 2-receptorantagonister kan anvendes samtidigt med sparsentan.

Sparsentans virkning på andre lægemidler

CYP-enzym

Sparsentan både inhiberede og inducerede CYP3A, og inducerede CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 *in vivo*.

Sparsentan er både en moderat hæmmer og induktor af CYP3A4. Samtidig administration af en enkelt dosis sparsentan på 800 mg med et CYP3A4-substrat (midazolam) øgede C_{max} for midazolam 1,4-foldigt og AUC_{0-inf} 1,6-foldigt. Samtidig administration af flere doser sparsentan på 800 mg med et CYP3A4-substrat (midazolam) havde ingen effekt på den systemiske eksponering for midazolam. Der bør udvises forsigtighed ved opstart af sparsentan med lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. alfentanil, conivaptan, indinavir, simvastatin). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, især for CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. cyclosporin, fentanyl og tacrolimus), bør patienterne overvåges for bivirkninger og dosis af disse substrater bør muligvis justeres.

Sparsentan er en svag CYP2B6-induktor. Samtidig administration af flere doser på 800 mg sparsentan med CYP2B6-substratet (bupropion) reducerede bupropion C_{max} med 32 % og AUC_{0-inf} med 33 % *in vivo*. Dosisjustering er ikke nødvendig for lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2B6. Der tilrådes dog forsigtighed ved samtidig administration af sparsentan med CYP2B6-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. efavirenz), da sparsentan kan sænke disses plasmaniveauer.

Sparsentan er en svag CYP2C9-induktor. Samtidig administration af flere doser på 800 mg sparsentan med et CYP2C9-substrat (tolbutamid) reducerede tolbutamid C_{max} med 9 % og AUC_{0-inf} med 25 % *in vivo*. Dosisjustering er ikke nødvendig for lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2C9. Der tilrådes dog forsigtighed ved samtidig administration af sparsentan med CYP2C9-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. coumarin, warfarin, phenytoin), da sparsentan kan sænke disses plasmaniveauer.

Sparsentan er en moderat CYP2C19-induktor. Samtidig administration af flere doser på 800 mg sparsentan med CYP2C19-substratet (omeprazol) reducerede C_{max} med 49 % og AUC_{0-inf} med 60 % *in vivo*, hvilket tyder på, at sparsentan er en moderat CYP2C19-induktor. CYP2C19-substrater skal anvendes med forsigtighed, da sparsentan kan sænke deres plasmaniveauer, hvilket potentielt kan resultere i subterapeutiske niveauer. Hvis samtidig administration af sparsentan er nødvendig, især med lægemidler med snævert terapeutisk indeks (f.eks. S-mephenytoin, diazepam), kan det være nødvendigt at justere dosis for disse substrater.

Transportører

Sparsentan er en svag P-gp-hæmmer. Samtidig administration af flere doser på 800 mg sparsentan øgede P-gp-substratet (digoxin) C_{max} 1,6 foldigt og AUC_{0-inf} 1,2 foldigt *in vivo*. Sparsentan kan øge plasmaniveauerne af P-gp-substrater. Patienter skal overvåges for bivirkninger, når sparsentan anvendes sammen med lægemidler med snævert terapeutisk indeks (f.eks. dabigatran), og dosisjustering for disse substrater kan være nødvendig.

Samtidig administration af flere doser på 800 mg sparsentan øgede rosuvastatin (et BCRP-substrat) $C_{\max}$ 1,6 foldigt og reducerede $AUC_{0-\infty}$ med 5 %, hvilket tyder på, at sparsentan ikke påvirker biotilgængeligheden af BCRP-substrater. Komplexiteten af BCRP-regulerede transportprocesser i mange forskellige væv kan have ført til den observerede neutrale nettoeffekt på AUC.

Administration af sparsentan havde ingen effekt på serumkreatinin (et substrat for OAT2, OCT2, MATE1 og MATE2K), 6-beta-hydroxycortisol (et substrat for OAT3) eller serumgaldesyre (et substrat for BSEP).

Samtidig administration af 800 mg sparsentan reducerede pitavastatin (et substrat for OATP1B1 og OATP1B3) $C_{\max}$ med 19 % og $AUC_{0-\infty}$ med 30 %, hvilket tyder på, at sparsentan ikke er en hæmmer af OATP1B1 og OATP1B3.

Der er ikke behov for dosisjustering, når sparsentan kombineres med BCRP-, OAT2-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, OAT3-, BSEP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Behandling med sparsentan må kun påbegyndes hos kvinder i den fødedygtige alder, når graviditet er udelukket. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning.

Graviditet

Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data vedrørende brug af sparsentan hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Filspari er kontraindiceret ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Fysisk-kemiske data tyder på, at sparsentan udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Sparsentan bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende sparsentans effekt på human fertilitet. Data fra dyreforsøg har ikke påvist nedsat fertilitet, hverken mandlig eller kvindelig (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filspari kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der er ikke udført forsøg med virkningen af sparsentan på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det bør dog medregnes, at der kan forekomme svimmelhed ved indtagelse af sparsentan (se pkt. 4.8). Patienter med svimmelhed bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil symptomerne er forsvundet.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige rapporterede bivirkninger (ADR'er) var hypotension (10,8 %), hyperkaliæmi (9,6 %), svimmelhed (7,8 %) og perifert ødem (5,4 %). Den mest almindelige rapporterede alvorlige bivirkning var akut nyreskade (0,9 %).

Opsummerende skema over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret i de aktivt kontrollerede fase 2 og fase 3 kliniske forsøg hos patienter med eksponering for sparsentan i en population med kronisk nyresygdom, inklusive IgAN og FSGS (N=446), er anført i følgende tabel i henhold til MedDRA-systemets organklasse og hyppighedskategori: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1: Bivirkninger set ved kliniske forsøg

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem		-	Anæmi
Metabolisme og ernæring		Hyperkaliæmi	-
Nervesystemet		Svimmelhed Hovedpine	-
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Ortostatisk hypotension	-
Nyrer og urinveje		Nedsat nyrefunktion Akut nyreskade	-
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Perifert ødem Træthed	-
Undersøgelser		Øget blodkreatinin Forhøjet transaminase ^a	-

^a Forhøjet transaminase inkluderer foretrukne termer: forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase og forhøjet leverenzym.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reduceret hæmoglobin

I PROTECT blev anæmi eller reduceret hæmoglobin nævnt som bivirkning hos 2 (1 %) forsøgspersoner behandlet med sparsentan sammenlignet med 4 (2 %) forsøgspersoner behandlet med irbesartan. Generelt blev hæmoglobin ≤ 9 g/dl nævnt til enhver tid efter behandling hos 7 (3 %) forsøgspersoner i sparsentan behandlingsarmen og 4 (2 %) forsøgspersoner i irbesartan behandlingsarmen. Denne reduktion menes delvist at skyldes hæmodilution. Der var ingen behandlingsseponering grundet anæmi.

Leverrelaterede bivirkninger

I PROTECT havde i alt 6 (3 %) forsøgspersoner i sparsentan-gruppen og 4 (2 %) forsøgspersoner i irbesartan-gruppen forhøjede værdier for lever-transaminase, som oversteg værdien for den øvre normalgrænse gange tre uden forhøjelse af samlet bilirubin, efter at have modtaget forsøgsmedicinen i henholdsvis 168 til 407 dage. Bivirkningerne var alle ikke-alvorlige og uden symptomer, størstedelen var af mild eller moderat intensitet, alle var reversible, og der blev identificeret andre årsager som mulige årsagsforklaringer eller som potentielt medvirkende til forhøjede transaminaseværdier. Der blev ikke observeret kliniske symptomer på leverskader. I sparsentan-gruppen blev forsøgsmedicinen afbrudt hos 3 forsøgspersoner efter positiv genudfordring, og behandling med sparsentan blev genoptaget hos 2 forsøgspersoner uden gentagne forhøjede leverenzym.

Akut nyreskade (AKI)

I PROTECT blev bivirkninger i form af akut nyreskade nævnt hos 4 (2 %) forsøgspersoner i sparsentan-gruppen og 3 (1 %) forsøgspersoner i irbesartan-gruppen. Fire forsøgspersoner (2 %), som modtog sparsentan, rapporterede alvorlig AKI, som var reversibel i alle tilfælde. I ingen af de alvorlige

AKI var dialysebehandling nødvendig. Forsøgsmedicinen blev seponeret hos tre forsøgspersoner i sparsentan-gruppen.

Hyperkaliæmi

I PROTECT blev hyperkaliæmi nævnt som ADR hos 20 (10 %) forsøgspersoner behandlet med sparsentan sammenlignet med 16 (8 %) forsøgspersoner behandlet med irbesartan. Hos forsøgspersoner behandlet med sparsentan var alle tilfælde ikke-alvorlige, størstedelen var af mild til moderat intensitet og alle var reversible. Der var ingen behandlingsseponering grundet hyperkaliæmi. Risikoen for hyperkaliæmi er øget hos patienter med lavere eGFR.

Hypotension

Hypotension blev nævnt under behandling med sparsentan. I PROTECT blev et systolisk blodtryk < 100 mmHg eller en nedsættelse i systolisk blodtryk på mere end 30 mmHg nævnt i henholdsvis 12 % og 10 % hos patienter, som modtog sparsentan, i modsætning til 11 % og 10 % af patienter som modtog irbesartan. Kun 15 forsøgspersoner (7,4 %) var ≥ 65 år hos forsøgspersoner behandlet med sparsentan. Hypotension blev rapporteret hos 20 (11 %) forsøgspersoner < 65 år og hos 6 (40 %) forsøgspersoner i alderen 65 til 74 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Sparsentan er blevet administreret i doser på op til 1600 mg dagligt hos sunde forsøgspersoner uden evidens for dosis-begrænsende toksiciteter. Patienter som oplever overdosis (mulige tegn og symptomer på hypotension) bør overvåges omhyggeligt og passende symptomatisk behandling bør gives.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: midler med virkning på renin-angiotensin-systemet, ATC-kode: C09XX01

Virkningsmekanisme

Sparsentan er en dobbelt endothelin og angiotensinreceptorantagonist.

Det er et enkelt molekyle, som fungerer som højaffinitets, dobbeltvirkende antagonist for både ET_AR og AT₁R. Endothelin 1, via ET_AR, og angiotensin II, via AT₁R, medierer processer, som fører til IgAN-progression ved hæmodynamiske aktiviteter og mesangial celleformering, øget udtryk og aktivitet af proinflammatoriske og profibrøse mediatorer, podocytskader og oksidativt stress. Sparsentan inhiberer aktivering af både ET_AR og AT₁R og reducerer herved proteinuri og nedsætter progressionen af nyresygdom.

Farmakodynamiske virkninger

I et randomiseret, positiv- og placebokontrolleret studie med raske forsøgspersoner forårsagede sparsentan mild QTcF-forlængelse med en maksimal effekt på 8,8 ms (90 % CI: 5,9, 11,8) ved 800 mg og 8,1 ms (5,2, 11,0) ved 1600 mg. I en yderligere studie med raske forsøgspersoner ved sparsentan-eksponering, som overskrider den maksimalt anbefalede dosis med mere end dobbelt eksponering, var den maksimale effekt 8,3 (6,69, 9,90) ms. Det er derfor usandsynligt, at sparsentan har en klinisk relevant effekt på QT-forlængelse.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af sparsentan, et ikke-immunsupprimerende lægemiddel, er blevet vurderet i PROTECT hos patienter med IgAN.

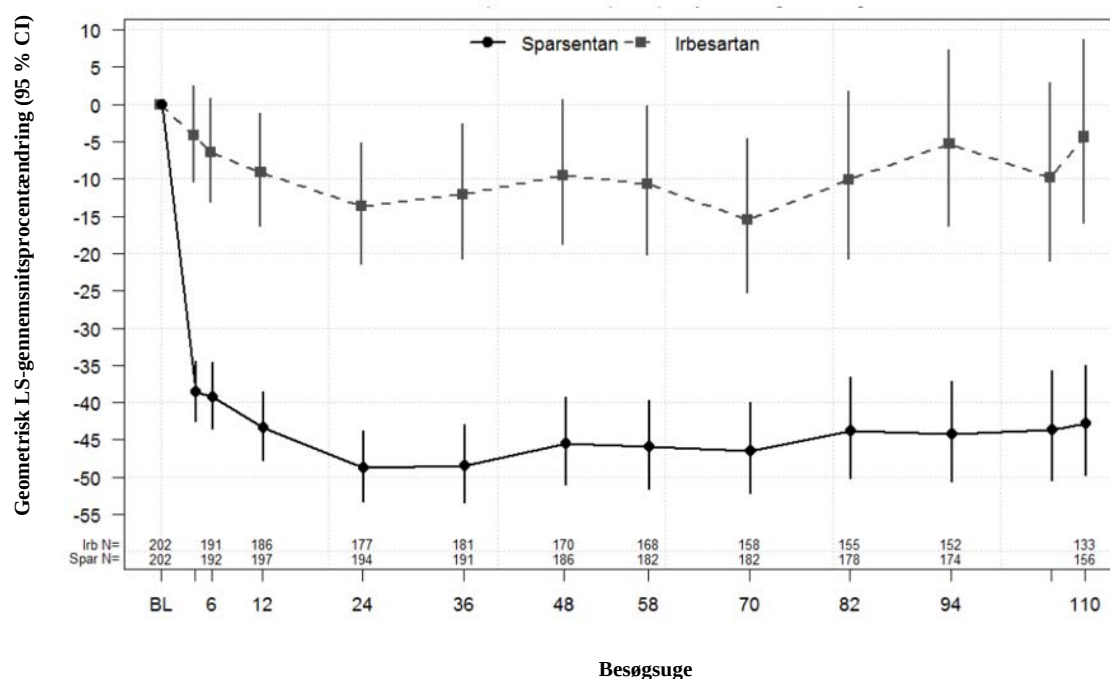
PROTECT er et randomiseret, dobbeltblindet (110 uger), aktivt kontrolleret, multicenter, globalt fase 3 forsøg hos patienter med IgAN. Forsøget medtog patienter i alderen ≥ 18 år, inklusive 15 (7,4 %) sparsentan-behandlede patienter i alderen ≥ 65 år, med en eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² og total urinproteinudskillelse $\geq 1,0$ g dagligt. Inden indskrivelsen fik patienterne den maksimalt tolererede dosis af en ACE-hæmmer og/eller en ARB i mindst 3 måneder. ACE-hæmmerne og/eller ARB-behandlingen ophørte inden behandlingsstart med sparsentan. Patienter med *baseline* kalium værdi på mere end 5,5 mmol/l blev ikke medtaget.

I alt 404 patienter blev randomiseret og modtog sparsentan (n = 202) eller irbesartan (n = 202). Behandling blev indledt med 200 mg sparsentan én gang dagligt eller 150 mg irbesartan én gang dagligt. Efter 14 dage blev dosis titreret til den anbefalede dosis på 400 mg sparsentan én gang dagligt eller 300 mg irbesartan én gang dagligt, alt efter tolerance. Dosistolerance var defineret som systolisk blodtryk > 100 mmHg og diastolisk blodtryk > 60 mmHg efter 2 uger og ingen bivirkninger (fx forværret ødem) eller laboratorieresultater (fx serumkalium $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). RAAS- eller endothelinhæmmere var ikke tilladt under forsøget. Andre klasser af antihypertensive midler var tilladt efter behov for at opnå målblodtryk. Behandling med immunsupprimerende stoffer var tilladt under forsøget efter investigatorens skøn.

Baseline-karakteristika for eGFR og proteinuri var sammenlignelige for behandlingsgrupperne. Den generelle population havde en middel-eGFR (SD) på 57 (24) ml/min/1,73 m² og en middelfor urinprotein/kreatinin (UP/C) på 1,24 g/g (interkvartilt område: 0,83, 1,77). Gennemsnitsalderen var 46 år (i området 18 til 76 år); 70 % var mænd, 67 % hvide, 28 % asiatiske, 1 % sorte eller afroamerikanske og 3 % var andre racer.

Den primære analyse af proteinuri blev udført efter 36 uger efter randomisering af ca. 280 forsøgspersoner for at afgøre, hvorvidt behandlingens virkning, en ændring fra *baseline* i UP/C-ratio i uge 36, er statistisk signifikant for det primære endepunkt. Forsøget opnåede dets primære endepunkt, som var en ændring fra *baseline* i UP/C-ratio i uge 36. Den geometriske middel UP/C i uge 36 var 0,62 g/g i sparsentan-armen i modsætning til 1,07 g/g i irbesartan-armen. Middelændringen for de geometriske mindstekvadrater i UP/C fra *baseline* i uge 36 var -49,8 % (95 % konfidensinterval [CI]: -54,98, -43,95) i sparsentanarmen i modsætning til -15,1 % (95 % CI: -23,72, -5,39) i irbesartanarmen ($p < 0,0001$). Sparsentan demonstrerede ved den endelige analyse en hurtig og vedvarende antiproteinurisk behandlingseffekt over to år, med en geometrisk middel UP/C i uge 110 på 0,64 g/g i sparsentan-armen i modsætning til 1,09 g/g i irbesartan-armen, hvilket udgør en middelændring fra *baseline* på 42,8 %, (95 % CI: -49,75, -34,97) sammenlignet med blot 4,4 % for irbesartan (95 % CI: -15,84, 8,70). Der blev observeret konsekvent forbedring af proteinurireduktion med sparsentan så tidligt som 4 uger, som blev opretholdt til og med uge 110 (Figur 1).

Figur 1: Ændring i procent fra *baseline* urinprotein/kreatinin ratio pr. besøg (PROTECT)



Bemærkninger: Justeret geometrisk mindstekvadrater middelfrate af UP/C i forhold til *baseline* var baseret på en model med længdeforløbne, gentagne tiltag stratificeret ved screening-eGFR og proteinuri, indberettet som ændring i procent sammen med den respektive 95 % CI. Analyser inkluderer UP/C data fra det dobbeltblindede tidsrum fra alle patienter, som blev randomiseret og modtog mindst 1 dosis forsøgsmedicin. *Baseline* blev defineret som den sidste, ikke-manglende observation til og med dosisstart.

Forkortelser: CI = konfidensinterval; eGFR = estimeret glomerulær filtreringshastighed; LS = mindstekvadrater; UP/C = urinprotein/kreatinin rate.

Estimeret GFR

På tidspunktet for den bekræftende analyse var forbedringen i eGFR *chronic slope* ved 2 år (fra 6 uger og frem) 1,1 ml/min/1,73 m² pr. år med sparsentan sammenlignet med irbesartan (95 % CI: 0,07, 2,12; p = 0,037), og den korresponderende forbedring i 2 års eGFR *total slope* (fra *baseline* og fremover) var 1,0 ml/min/1,73 m² pr. år (95 % CI: -0,03, 1,94; p = 0,058). Den absolutte ændring fra *baseline* i eGFR ved 2 år var -5,8 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -7,38, -4,24) for sparsentan sammenlignet med -9,5 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -11,17, -7,89) for irbesartan.

For at imødegå en ubalance i interkurrente hændelser mellem sparsentan- og irbesartan-grupperne blev der udført en post-hoc-analyse, som omfattede alle observerede data efter behandlingsophør eller påbegyndelse af supplerende immunsuppressiv behandling. Forbedring i eGFR *chronic slope* ved 2 år (fra 6 uger og frem) var 1,3 ml/min/1,73 m² pr. år til fordel for sparsentan sammenlignet med irbesartan (95 % CI: 0,33, 2,31; p = 0,0087), og den korresponderende forbedring i 2 års eGFR *total slope* (fra *baseline* og fremover) var 1,2 ml/min/1,73 m² pr. år (95 % CI: 0,21, 2,13; p = 0,0168). Den absolutte ændring fra *baseline* i eGFR ved 2 år var -6,1 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -7,65, -4,54) for sparsentan sammenlignet med -9,9 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -11,54, -8,31) for irbesartan.

Yderligere oplysninger

To omfattende, randomiserede kontrollerede forsøg (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt anvendelsen af en ACE-hæmmer i kombination med en angiotensin II-receptorblokker. ONTARGET var et forsøg, der blev udført hos patienter med tidligere kardiovaskulær eller cerebrovaskulær lidelse eller type 2 diabetes mellitus med tegn på organsvigt. VA NEPHRON-D var et forsøg hos patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetesrelateret nefropati. Disse forsøg har ikke vist nogen signifikant positiv effekt på nyre- og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet, og der blev observeret øget risiko for hyperkaliami, akut nyreskade og/eller hypotension.

sammenlignet med enkeltbehandling. I betragtning af de lignende farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II receptorblokkere. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)-forsøget var designet til at teste fordelene ved at føje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyrelidelse og/eller kardiovaskulær lidelse. Forsøget blev afsluttet før tid på grund af øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulær død og slagtilfælde forekom numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen og bivirkninger og alvorlige bivirkninger af interesse (hyperkaliæmi, hypotension og nyrefunktionssvigt) blev hyppigere nævnt i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Filspari i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af immunoglobulin A nefropati (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter én enkelt oral dosis på 400 mg sparsentan er mediantiden til maksimal plasmakonzentration ca. 3 timer.

Efter én enkelt oral dosis på 400 mg sparsentan er den geometriske middel- C_{max} og AUC henholdsvis 6,97 µg/ml og 83 µg × t/ml. *Steady state* plasmaniveauer opnås indenfor 7 dage uden akkumulering af eksponering ved den anbefalede dosis.

Efter en daglig dosis på 400 mg sparsentan er *steady-state* geometrisk middel- C_{max} og AUC henholdsvis 6,47 µg/ml og 63,6 µg × t/ml.

Fødevarers virkning

Ved dosis på 400 mg og derunder var virkningen af et måltid med højt fedtindhold på sparsentan-eksponering ikke klinisk relevant. Sparsentan kan tages sammen med eller uden mad.

Fordeling

Baseret på farmakokinetisk analyse af populationen er den tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady state* 61,4 l.

Sparsentan er yderst proteinbundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner med foretrukket binding til albumin og moderat binding til α1-syre glykoprotein.

Biotransformation

Sparsentan metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 med mindre bidrag af CYP2C8, 2C9 og 3A5. Modersubstansen er den dominerende enhed i humant plasma og udgør ca. 90 % af den samlede radioaktivitet i cirkulation. En mindre, hydroxyleret metabolit var den eneste metabolit i plasma, som udgjorde > 1 % af den samlede radioaktivitet (ca. 3 %). Sparsentans primære metabolismevej var iltning og dealkylering, og 9 metabolitter blev identificeret i human fæces, plasma og urin.

Elimination

Sparsentan *clearance* er tidsbestemt. Baseret på farmakokinetisk analyse af populationen er den tilsyneladende *clearance* 3,88 l/t med en stigning til 5,11 l/t ved *steady state*.

Halveringstid for sparsentan ved *steady state* anslås til 9,6 timer.

Efter én enkelt 400 mg dosis radiomærket sparsentan blev 82 % af den doserede radioaktivitet genfundet indenfor en opsamlingsperiode på 10 dage: 80 % blev fundet i fæces med 9 % som værende uændret, og 2 % i urinen med en ubetydelig mængde som værende uændret.

Linearitet/non-linearitet

$C_{\max}$ og AUC for sparsentan stiger mindre end proportionelt efter administrering af enkeltdoser på 200 mg til 1.600 mg. Sparsentan udviste tidsbetinget farmakokinetik uden $C_{\max}$ akkumulation og reduceret AUC ved *steady state* efter en daglig dosis på 400 mg eller 800 mg.

Særlige populationer

Ældre

Ved farmakokinetisk analyse af populationen blev der ikke fundet nogen signifikant aldersvirkning på plasmaeksposering for sparsentan. Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendig (se pkt. 4.2). Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter > 75 år.

Leverinsufficiens

I et forsøg dedikeret til leverinsufficiens var systemisk eksponering efter én enkelt dosis på 400 mg sparsentan tilsvarende hos patienter med *baseline* mild eller moderat leverinsufficiens (klassificeret Child-Pugh A eller Child-Pugh B) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med mild eller moderat nedsat leverinsufficiens. Sparsentan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der findes ingen tilgængelige data for patienter med alvorlig leverinsufficiens, og sparsentan anbefales derfor ikke til disse patienter (klassificeret Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Baseret på farmakokinetisk analyse af populationen af patienter med kronisk nyreinsufficiens med mild (kreatininudskillelse 60 til 89 ml/min), moderat (kreatininudskillelse 30 til 59 ml/min) og alvorlig (kreatininudskillelse 15 til 29 ml/min) nyreinsufficiens har nyresygdom ingen klinisk meningsfuld virkning på farmakokinetik sammenlignet med normal nyrefunktion (kreatininudskillelse ≥ 90 ml/min). Der foreligger ingen data hos patienter med nyresygdom på sidste stadie (< 15 ml/min).

Baseret på begrænsede tilgængelige data kan ingen dosisjustering anbefales hos patienter med alvorlig nyrelidelse ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m², se pkt. 4.2). Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig nyrelidelse, eller patienter i dialysebehandling, derfor kan sparsentan ikke anbefales hos disse patienter. Sparsentan er ikke undersøgt hos patienter, som har fået nyretransplantation, derfor bør sparsentan anvendes med forsigtighed hos denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Farmakokinetiske analyser af populationen angiver, at alder, køn eller race ikke har nogen meningsfuld klinisk virkning på sparsentans farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet hos unge.

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

Ved studier af embryo- og fosterudvikling i rotte og kanin sås udviklingstoksicitet i begge arter. I rotter sås fosterbeskadigende virkninger i form af kraniofaciale misdannelser, skeletale abnormiteter, forhøjet embryo/fosterdødelighed, og reduceret fostervægt ved alle doser sparsentan, som blev testet på eksponering 8-fold og 13-fold over AUC for 800 mg dagligt og 400 mg dagligt hos mennesker. Der var ingen fostermisdannelse eller virkning på embryo/fosterlevedygtighed eller fostervækst i kaniner, men der sås en stigning i skeletale variationer (ekstra cervikale ribben) ved eksponering på ca. 0,10 og 0,2 gange AUC hos mennesker ved 800 mg dagligt og 400 mg dagligt.

I præ- og postnatal udviklingsforsøg i rotter sås maternal toksicitet inklusive død på ~8-fold og 13-fold, og maternal toksicitet på ~2-fold og 3-fold AUC hos mennesker ved 800 mg dagligt og 400 mg dagligt. En stigning i hvalpedødsfald og nedsat vækst sås på ~8-fold og 13-fold, og nedsat vækst på ~2-fold og 3-fold AUC hos mennesker ved 800 mg dagligt og 400 mg dagligt.

Forsøg i ungdyr

Forsøg i ungdyr i rotter viste, at der ikke var nogen generelle toksikologiske bivirkninger ved op til 10 mg/kg dagligt, og ingen reproduktionstoksicitet i hanner eller hunner ved op til 60 mg/kg/dag med første dosis på postnatal dag (PND) 14 (svarende til 1-årige børn). Der forekom vaskulær toksicitet ved doser på ≥ 3 mg/kg/dag ved første dosis på PND 7 (svarende til nyfødte spædbørn).

Miljørisikovurdering

Resultater for studier af sparsentan viser, at sparsentan ikke anses som vedvarende, bioakkumulerbart og giftigt (PBT), eller særligt vedvarende eller særligt bioakkumulerbart (vPvB). Der forventes ingen risiko for spildevandsanlæg, overfladevand, grundvand, sedimentære eller jordområder i forbindelse med den ordinerede brug af sparsentan (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tablettens kerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactose
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Polyvinylalkohol
Macrogol
Talcum
Titaniumdioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med børnesikret polypropylenlåg.

Pakningsstørrelse med 30 filmovertrukne tabletter eller en multipack indeholdende 90 (3 pakninger à 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 april 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden anvendelse af Filspari i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) indgå aftale om undervisningsprogrammets indhold og format, deriblandt kommunikationsmedie, distribution og ethvert andet aspekt af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

I hver medlemsstat, hvor Filspari markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle patienter, som forventes at anvende Filspari, har adgang til følgende undervisningsmateriale:

Patientkort:

- Beskrivelse af risikoen for fosterskader ved anvendelse af Filspari
- Instruktioner om ikke at anvende Filspari i tilfælde af graviditet eller ved planlægning af graviditet
- Anbefaling om sikker præventionsmetode til kvinder i den fødedygtige alder
- Instruktioner om at tage en graviditetsprøve inden behandling med Filspari påbegyndes
- Instruktioner om at tale med din læge med det samme i tilfælde af graviditet eller mistanke derom
- Instruktioner om jævnlig monitorering af leverfunktion (serumaminotransferaseniveau og total bilirubin)
- Tegn eller symptomer på lægemiddelinduceret leverskade, og hvornår der skal søges læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Filspari 200 mg filmoovertrukne tabletter

sparsentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 200 mg sparsentan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukken tablet

30 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/23/1788/001 – 30 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Filspari 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Filspari 200 mg filmovertrukne tabletter

sparsentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg sparsentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1788/001 – 30 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Filspari 400 mg filmovertukne tabletter
sparsentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg sparsentan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/23/1788/002 – 30 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Filspari 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (MULTIPACK) – 90 (3 PAKNINGER Å 30) FILMOVERTRUKNE
TABLETTER (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Filspari 400 mg filmovertrukne tabletter
sparsentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg sparsentan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

Multipack: 90 (3 pakninger à 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/23/1788/003 – 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger à 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Filspari 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON, DEL AF EN MULTIPACK (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Filspari 400 mg filmoovertrukne tabletter
sparsentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 400 mg sparsentan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukken tablet

30 filmoovertrukne tabletter
Del af en multipack. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/23/1788/003– 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger à 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Filspari 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Filspari 400 mg filmovertukne tabletter
sparsentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg sparsentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/23/1788/002 – 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/23/1788/003 – 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger à 30)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Patientkort

Side 4 (bagside)

Side 1 (forside)

Behandlingscenter: _____ Navn på den ordinerende læge: _____ Telefonnummer på den ordinerende læge: _____ Læs indlægsseddelen grundigt for flere oplysninger om Filspari. Spørg din læge, hvis du har nogen spørgsmål til din behandling. Vifor France	Patientkort - Filspari Vigtig sikkerhedsadvarsel for patienter, som tager Filspari Dette kort indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, når du modtager behandling med Filspari. Hav altid dette kort på dig, og vis det til alle læger, som behandler dig. Hvis du bliver gravid eller tror, at du måske er gravid, mens du tager Filspari, eller kort efter, at du er holdt op med at tage Filspari (op til 1 måned), eller oplever tegn på, at din lever måske ikke fungerer korrekt, skal du tale med din læge med det samme.
--	---

Side 2 (venstre inderside)

Side 3 (højre inderside)

Graviditet Du må ikke tage Filspari hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Filspari kan skade det ufødte barn. Prævention Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, bør du bruge en sikker form for prævention, mens du tager Filspari og i 1 måned efter behandlingens ophør. Tal med din læge om dette. Graviditetstest Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil din læge bede dig om at tage en graviditetstest, inden du begynder at tage Filspari.	Overvågning af leverfunktion Din læge vil tjekke, før behandlingen starter og med jævne mellemrum under behandlingen, om din lever fungerer korrekt, og stoppe Filspari, hvis det er nødvendigt. Det er vigtigt, at du får foretaget de undersøgelser, som din læge ordinerer. Tegn på, at din lever muligvis ikke fungerer korrekt: kvalme (trang til at kaste op), opkastning, feber (høj temperatur), mavesmerter, gulsot (gulhed i huden eller det hvide i dine øjne), mørkfarvet urin, hudkløe, sløvhed eller træthed (usædvanlig træthed eller udmattelse), influenzalignende syndrom (muskel- og ledsmerter med feber) Du skal fortælle det til din læge med det samme, hvis du bemærker nogle af disse symptomer.
--	---

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Filspari 200 mg filmoovertrukne tabletter Filspari 400 mg filmoovertrukne tabletter sparsentan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Pakningen indeholder også et patientkort. Læs det igennem, da det indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Filspari.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Filspari
3. Sådan skal du tage Filspari
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Filspari indeholder det aktive stof sparsentan. Filspari virker ved at blokere receptorerne (modtagerne) for to hormoner, kaldet endothelin og angiotensin, som er involveret i regulering af nyrefunktionen.

Filspari anvendes til behandling af primær immunoglobulin A nefropati (IgAN) hos voksne med en urin proteinudskillelse på $\geq 1,0$ g/dag (eller urin protein-til-kreatinin ratio på $\geq 0,75$ g/g).

Primær IgAN er en sygdom, som skyldes, at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) producerer en fejlagtig udgave af et antistof kaldet immunoglobulin A (IgA) som ophobes i glomeruli, små blodårer i nyrerne som filtrerer blodet. Denne ophobning skader glomeruli og gør, at der lækker blod og protein ud i urinen.

Filspari blokerer receptorerne (modtagerne) af to hormoner, som hedder endothelin og angiotensin, som er med til at regulere nyreprocesser som inflammation, der fører til udvikling af nyreskader. Ved at blokere disse receptorer reducerer Filspari den mængde protein, som lækker ud i urinen og hjælper derved med at sinke sygdommens udvikling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Filspari

Tag ikke Filspari

- hvis du er allergisk over for sparsentan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Filspari (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid, muligvis er gravid eller planlægger at blive gravid (se punkt 2 "Graviditet og amning").
- hvis du tager et af følgende lægemidler, som hovedsageligt bruges til at behandle forhøjet blodtryk:
 - angiotensinreceptorblokkere (som irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan),
 - endothelinreceptorblokkere (som bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxentan), eller
 - renin inhibitorer (som aliskiren)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Filspari, hvis du:

- har lavt blodtryk (hypotension). Lavt blodtryk kan forekomme oftere hos ældre patienter – din læge måler muligvis dit blodtryk under behandlingen og ændrer dosis af Filspari, eller stopper behandling med Filspari, hvis det er nødvendigt
- har nedsat nyrefunktion – din læge udfører muligvis yderligere tests for at undersøge, hvor godt dine nyrer fungerer (ved at bestemme kreatinin- og natriumniveauer i dit blod)
- får hævede hænder, ankler eller fødder grundet væske, der ophobes i din krop – din læge beder dig muligvis om at tage yderligere medicin for at fjerne vand fra din krop, eller din læge vil muligvis ændre din dosis af Filspari
- har leverproblemer – din læge vil tage blodprøver før du starter behandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen for at undersøge, om din lever fungerer korrekt. Din læge stopper muligvis behandling med Filspari, hvis det er nødvendigt. Tegn på, at din lever ikke fungerer optimalt: kvalme (trang til at kaste op), opkastning, feber (høj temperatur), mavesmerter, gulsot (gulhed i huden eller det hvide i dine øjne), mørkfarvet urin, kløe i huden, sløvhed eller træthed (usædvanlig træthed eller udmattelse), influenza-lignende syndrom (smerter i muskler og led med feber). **Du skal fortælle det til din læge med det samme**, hvis du bemærker nogen af disse symptomer.

Børn og unge

Filspari anbefales ikke til børn under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Filspari

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til din læge, hvis du tager lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk. Tag ikke Filspari, hvis du tager nogle af følgende lægemidler: angiotensinreceptorblokkere, endothelinreceptorblokkere, og renin inhibitorer (lægemidler, som indeholder aliskiren) (se punkt 2 "Tag ikke Filspari").

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af disse lægemidler:

Brugen af følgende lægemidler samtidig med Filspari kan muligvis give flere bivirkninger:

- enalapril eller lisinopril (eller lignende lægemidler kaldet ACE-hæmmere), som normalt anvendes til behandling af forhøjet blodtryk eller af andre årsager. Det kan føre til mulige bivirkninger som lavt blodtryk, når du rejser dig fra liggende eller siddende stilling, høje kaliumniveauer i blodet og nedsat nyrefunktion
- spironolacton eller eplerenon (eller lignende lægemidler kaldet MRA'er), som normalt anvendes til at fjerne overskydende væske eller behandle hjertesygdomme, da dette kan føre til forhøjet kalium i dit blod
- kaliumtilskud, kaliumbesparende medicin (såsom lægemidler, der anvendes for at fjerne vand fra kroppen, eller diuretika), eller saltsubstitutter, som indeholder kalium, da dette kan føre til

- forhøjet kalium i dit blod
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner (som itraconazol, fluconazol)
- lægemidler, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner (som clarithromycin, erythromycin).

Virkningen af Filspari kan blive nedsat af lægemidler som:

- rifampicin til behandling af bakterieinfektioner
- nogle lægemidler til behandling af hiv-infektioner som efavirenz
- lægemidler til behandling af epilepsi som carbamazepin, phenytoin, phenobarbital
- perikon (*Hypericum perforatum*), der anvendes mod depression og andre tilstande
- kortikosteroider som dexamethason, som hovedsageligt anvendes til behandling af inflammation.

Virkningen af Filspari kan blive forøget af lægemidler som:

- boceprevir eller telaprevir til behandling af hepatitis C
- conivaptan til behandling af lavt natriumniveau i blodet
- nogle lægemidler til behandling af hiv-infektioner som indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodon til behandling af depression
- lægemidler som ciclosporin og tacrolimus, som anvendes for at undertrykke immunsystemet og forhindre afstødning af transplanteret organ.

Filspari med mad og drikke

Personer, der får ordineret Filspari, bør ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice. Det er fordi, grapefrugt og grapefrugtjuice kan give flere bivirkninger, når det indtages sammen med Filspari.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Filspari, hvis du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Filspari kan skade det ufødte barn.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil din læge bede dig om at tage en graviditetsprøve inden du begynder at tage Filspari.

- Hvis der er mulighed for, at du bliver gravid, bør du bruge en sikker form for prævention, mens du tager Filspari og i 1 måned efter behandlingens ophør. Tal med din læge om dette.
- Hvis du bliver gravid eller tror, at du måske er gravid, mens du tager Filspari, eller kort efter, at du er holdt op med at tage Filspari (op til 1 måned efter), skal du straks tale med din læge.

Det vides ikke, om Filspari udskilles i brystmælk. Du må ikke amme, mens du tager Filspari. Tal med din læge om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Filspari kan give bivirkninger såsom svimmelhed, der kan have en mindre effekt på din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se punkt 4). Vent, til disse bivirkninger er overstået, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Filspari indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Filspari indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Filspari

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis

Den anbefalede startdosis er en tablet på 200 mg, som tages én gang dagligt. Efter 14 dage vil din læge øge dosis til 400 mg (2 tabletter med 200 mg Filspari eller 1 tablet med 400 mg Filspari), som tages én gang dagligt ved at tage højde for din tolerabilitet for Filspari.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

Slug tabletten hel for at undgå en bitter smag. Tages med 1 glas vand.

Hvis du har taget for meget Filspari

Hvis du har taget flere tabletter, end du har fået besked på at tage, kan du muligvis opleve tegn og symptomer på lavt blodtryk.

Hvis du tager for mange tabletter, skal du kontakte din læge med det samme.

Hvis du har glemt at tage Filspari

Spring den glemte dosis over. Tag derefter den næste dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lavt blodtryk (hypotension)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- en følelse af svimmelhed og uklarhed, når du står op eller rejser dig på grund af, at blodtrykket falder (ortostatisk hypotension)
- svimmelhed
- højt kalium niveau i blodet (hyperkaliæmi)
- væskeansamling i kroppen (ødem eller hævelse) især i ankler og fødder
- udmattelse (træthed)
- nedsat nyrefunktion (især ved begyndelsen af behandlingen, nedsat nyrefunktion)
- pludseligt nyresvigt (især ved begyndelsen af behandlingen, akut nyreskade)
- forhøjet niveau af kreatinin i blodet (et nedbrydningsprodukt fra musklerne, som nyrerne fjerner)
- hovedpine
- ændringer i leverfunktion, målt ved blodprøver

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen eller etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Filspari indeholder:

- Aktivt stof: sparsentan. Hver Filspari 200 mg filmovertrukken tablet indeholder 200 mg sparsentan. Hver Filspari 400 mg filmovertrukken tablet indeholder 400 mg sparsentan.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactose, (se punkt 2, "Filspari indeholder lactose"), natriumstivelsesglycolat (type A) (se punkt 2, "Filspari indeholder natrium"), silica, kolloid, vandfri, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titaniumdioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Filspari 200 mg filmovertrukne tabletter er hvide til offwhite, ovale, filmovertrukne tabletter med tallet "105" på den ene side. Tabletterne måler omkring 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmovertrukne tabletter er hvide til offwhite, ovale, filmovertrukne tabletter med tallet "021" på den ene side. Tabletterne måler omkring 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg filmovertrukne tabletter fås i en flaske med 30 filmovertrukne tabletter. 400 mg filmovertrukne tabletter fås i en flaske med 30 filmovertrukne tabletter og i en multipack, som indeholder 90 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 30 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.