

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Filspari 200 mg filmdrasjerte tablett
Filspari 400 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Filspari 200 mg filmdrasjerte tablett

Hver tablett inneholder 200 mg sparsentan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 42 mg laktose

Filspari 400 mg filmdrasjerte tablett

Hver tablett inneholder 400 mg sparsentan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 84 mg laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Filspari 200 mg filmdrasjerte tablett

Hvit til offwhite, ovalformet, filmdrasjert tablett, preget med «105» på den ene siden og glatt på den andre siden. Dimensjonene til tablettene er ca. 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmdrasjerte tablett

Hvit til offwhite, ovalformet, filmdrasjert tablett, preget med «021» på den ene siden og glatt på den andre siden. Dimensjonene til tablettene er ca. 18 mm × 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Filspari er indisert for behandling av voksne med primær immunoglobulin A-nefropati (IgAN) med urinproteinutskillelse $\geq 1,0$ g/dag (eller urinprotein-kreatinin-ratio $\geq 0,75$ g/g, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Sparsentan skal initieres med en dose på 200 mg én gang daglig i 14 dager og deretter økes til en vedlikeholdsdose på 400 mg én gang daglig, avhengig av tolerabilitet.

For titrering fra startdosen på 200 mg én gang daglig til vedlikeholdsdosen på 400 mg én gang daglig, er 200 mg og 400 mg filmdrasjerte tabletter tilgjengelige for å oppnå vedlikeholdsdosen.

Hvis pasienter opplever toleranseproblemer (systolisk blodtrykk [SBP] \leq 100 mmHg, diastolisk blodtrykk \leq 60 mmHg, forverret ødem eller hyperkalemi), anbefales det en justering av legemidler som tas samtidig, etterfulgt av midlertidig nedtitrering eller seponering av sparsentan (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ved gjenopptakelse av behandling med sparsentan etter avbrudd, kan det vurderes å gjenta den innledende doseringsplanen. Avbrudd i behandlingen forut for, eller ikke ved dosereduksjon av sparsentan, kan vurderes basert på vedvarende hypotensjon eller endringer i leverfunksjonen (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, bør dosen bare hoppes over og neste dose tas til vanlig tid. Doble eller ekstra doser skal ikke tas.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales ingen dosejustering hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Hos eldre pasienter bør sparsentanbehandling startes med en dose på 200 mg én gang daglig i 14 dager. Doseøkning til en vedlikeholdsdose på 400 mg én gang daglig bør utføres med forsiktighet, basert på toleransen deres. (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data er ingen dosejustering av sparsentan nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller Child-Pugh B-klassifisering; se pkt. 5.2).

Det er begrenset klinisk erfaring med moderat nedsatt leverfunksjon. Sparsentan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Sparsentan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C-klassifisering) og anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene.

Det er begrenset klinisk erfaring når det gjelder verdier for aspartat-aminotransferase (AST) /alanin-aminotransferase (ALT) på mer enn to ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN). Derfor bør ikke pasienter med ASAT / ALAT $> 2 \times$ ULN behandles med sparsentan (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild (kronisk nyresykdom [CKD] stadium 2; estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] 60 til 89 ml/min/1,73 m²) eller moderat (CKD stadium 3a og 3b; eGFR 30 til 59 ml/min/1,73 m²) nyresykdom. Basert på farmakokinetiske data kan ingen dosejustering anbefales for pasienter med alvorlig nyresykdom (CKD stadium 4; eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.2). Da det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nyresykdom, bruken av sparsentan anbefales ikke for disse pasientene (se pkt. 4.4).

Sparsentan er ikke undersøkt hos pasienter som har gjennomgått en nyretransplantasjon. Sparsentan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Sparsentan er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår dialyse. Bruken av sparsentan anbefales ikke for disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Filspari hos barn under 18 år med IgAN har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Det anbefales å svelge tablettene hele med vann for å unngå bitter smak. Sparsentan kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Samtidig administrering av angiotensinreseptorblokkere (ARB-er), endotelinreseptorantagonister (ERA-er) eller reninhemmere (se pkt. 4.4 og 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fertile kvinner

Behandling med sparsentan må kun initieres hos fertile kvinner når fravær av graviditet er verifisert og effektiv prevensjon praktiseres (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hypotensjon

Hypotensjon har vært assosiert med bruk av renin-angiotensin-aldosteronsystem (RAAS)-hemmere, inkludert sparsentan. Hypotensjon kan forekomme under behandling med sparsentan, og rapporteres hyppigere hos eldre pasienter (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med risiko for hypotensjon bør eliminasjon eller justering av andre antihypertensive legemidler og opprettholdelse av passende volumstatus vurderes. Hvis hypotensjon utvikles til tross for eliminasjon eller reduksjon av andre antihypertensive legemidler, bør dosereduksjon eller doseavbrudd av sparsentan vurderes. En forbigående hypotensiv respons er ikke en kontraindikasjon for videre dosering av sparsentan. Behandlingen kan gjenopptas når blodtrykket har stabilisert seg.

Hvis hypotensjonen vedvarer til tross for eliminasjon eller reduksjon av antihypertensive legemidler, bør sparsentan-dosen reduseres til startdosen inntil blodtrykket stabiliseres. Doseavbrudd i sparsentan behandlingen bør vurderes dersom symptomer på hypotensjon vedvarer etter 2 ukers dosereduksjon. Sparsentan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med systoliske blodtrykksverdier ≤ 100 mmHg (se pkt. 4.2). Sparsentan bør ikke opptitreres hos pasienter med systoliske blodtrykksverdier ≤ 100 mmHg (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

En forbigående økning i serumkreatinin har vært assosiert med RAAS-hemmere, inkludert sparsentan. En forbigående økning i serumkreatinin kan forekomme, spesielt ved oppstart av behandling med sparsentan (se pkt. 4.8). Hos risikopasienter må det utføres periodisk monitorering av serumkreatinin- og serumkaliumnivåer. Hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose må sparsentan brukes med forsiktighet.

På grunn av begrenset klinisk erfaring hos pasienter med en eGFR < 30 ml/min/1,73 m², bruken av sparsentan anbefales ikke hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

Væskeretensjon har vært forbundet med legemidler som motvirker endotelin type A-reseptoren (ET_AR), inkludert sparsentan. Væskeretensjon kan oppstå under behandling med sparsentan (se pkt. 4.8). Hvis væskeretensjon utvikles under behandling med sparsentan, anbefales å behandle med diuretika, eller øke dosen av eksisterende diuretika før sparsentan-dosen endres. Behandling med diuretika kan vurderes hos pasienter med tegn på væskeretensjon før oppstart av behandling med sparsentan.

Sparsentan er ikke undersøkt hos pasienter med hjertesvikt. Sparsentan må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt.

Leverfunksjon

Økning i ALAT eller ASAT på minst $3 \times \text{ULN}$ er observert med sparsentan (se pkt. 4.8). Ingen samtidige økninger i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller tilfeller av leversvikt er observert hos pasienter behandlet med sparsentan. Derfor må nivåene av serumaminotransferase og totalt bilirubin overvåkes før behandlingsstart for å redusere risikoen for potensielt alvorlig levertoksisitet og overvåkingen fortsettes deretter hver tredje måned.

Pasienter må overvåkes for tegn på leverskade. Hvis pasienter utvikler vedvarende, uforklarlig, klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-økning, eller hvis økninger ledsages av en økning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, eller hvis ALAT- og/eller ASAT-økningen er ledsaget av tegn eller symptomer på leverskade (f.eks. gulsott), skal behandling med sparsentan seponeres.

Vurder kun å gjenoppta sparsentan når leverenzymnivåene og bilirubin går tilbake til verdiene før behandling, og kun hos pasienter uten kliniske symptomer på levertoksisitet. Unngå oppstart av sparsentan hos pasienter med forhøyet aminotransferase ($> 2 \times \text{ULN}$) før legemiddelstart (se pkt. 4.2).

Det er begrenset klinisk erfaring når det gjelder moderat nedsatt leverfunksjon. Sparsentan bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Dobbel blokkade av Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)

Det er bevis for at samtidig bruk av angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren øker risikoen for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkering av RAAS gjennom kombinert bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere (delvis en mekanisme av sparsentan) eller reninhemmere anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbel blokkerings behandling anses som absolutt nødvendig, bør dette kun skje under overvåking av en spesialist og gjenstand for hyppig, nøye overvåking av nyrefunksjonen, elektrolytter og blodtrykk.

Hyperkalemi

Behandling bør ikke innledes hos pasienter med serumkaliumnivå $> 5,5 \text{ mmol/l}$. Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan hyperkalemi oppstå under behandling med sparsentan, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt. Tett overvåking av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Hvis pasienter opplever klinisk signifikant hyperkalemi, anbefales justering av samtidige legemidler, eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Hvis serumkaliumnivået er $> 5,5 \text{ mmol/l}$ bør seponering vurderes.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk med ARB-er, ERA-er og reninhemmere

Samtidig bruk av sparsentan med ERA-er som bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaksentan, ARB-er som irbesartan, losartan, valsartan, kandesartan og telmisartan eller reninhemmere som aliskiren er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med ACE- og mineralkortikoidreseptorerhemmere

Samtidig administrering av sparsentan og mineralkortikoid (aldosteron)- reseptorhemmere som spironolakton og finerenon forventes å være forbundet med økt risiko for hyperkalemi.

Det foreligger ingen data på kombinasjonen sparsentan og ACE-hemmere som enalapril eller lisinopril. Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en høyere frekvens av bivirkninger slik som f.eks for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyreskade), sammenlignet med bruken av et enkeltvirkende RAAS-middel (se pkt. 5.1).

Bruk av sparsentan i kombinasjon med ACE-hemmere som enalapril eller lisinopril må gjøres med forsiktighet, og blodtrykk, kalium og nyrefunksjon skal overvåkes (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk med kaliumtilskudd og kaliumsparende diuretika

Da hyperkalemi kan forekomme hos pasienter behandlet med legemidler som motvirker angiotensin II-reseptor type 1 (AT₁R) (se pkt. 4.8), kan samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika som spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, eller salterstatninger som inneholder kalium øke risikoen for hyperkalemi og anbefales ikke.

Effekt av andre legemidler på sparsentan

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

Sterke og moderate CYP3A-hemmere

Samtidig administrasjon av sparsentan og itraconazol (sterk CYP3A-hemmer) økte sparsentan C_{max} med 1,3 ganger og AUC_{0-inf} med 2,7 ganger. Samtidig administrasjon med en sterk CYP3A-hemmer som boceprevir, telaprevir, klaritromycin, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazol, nefazodon, ritonavir, grapefrukt og grapefruktjuice anbefales ikke.

Samtidig administrasjon av sparsentan og ciklosporin (moderat CYP3A-hemmer) økte sparsentan C_{max} med 1,4 ganger og AUC_{0-inf} med 1,7 ganger. Samtidig administrasjon med en moderat CYP3A-hemmer som konivaptan, flukonazol og nelfinavir hemmer må gjøres med forsiktighet.

CYP3A-induktorer

Sparsentan er et CYP3A-substrat. Samtidig bruk med en moderat eller sterk CYP3A-induktor som rifampicin, efavirenz, deksametason, karbamazepin, fenytoin og fenobarbital reduserer sparsentaneksponeringen, noe som igjen kan redusere effekten av sparsentan. Derfor anbefales ikke samtidig administrasjon med en moderat eller sterk CYP3A-induktor.

Gastrisk syrenøytraliserende midler

Basert på populasjonsfarmakokinetiske (PK) analyser, vil samtidig bruk av et syreduserende middel under sparsentanbehandling ikke ha en statistisk signifikant innvirkning på variabiliteten av sparsentan

PK.Gastrisk pH-modifiserende midler som antacida, protonpumpehemmere og histamin 2-reseptoragonister kan brukes samtidig med sparsentan.

Effekt av sparsentan på andre legemidler

In vitro både hemmet og induerte sparsentan CYP3A og induerte CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19. Samtidig administrasjon av sparsentan ved steady state (likevekt) og CYP3A4-substratet midazolam hadde ingen effekt på den systemiske eksponeringen av midazolam. Samtidig administrasjon av sparsentan ved steady state med CYP2B6-substratet bupropion reduserte bupropion C_{max} med 1,5 ganger og AUC_{0-inf} med 1,5 ganger. Ingen dosejustering er nødvendig ved kombinasjon av sparsentan ved steady state og et CYP3A4- eller CYP2B6-substrat.

Betydningen av CYP2C9- og CYP2C19-induksjonen med sparsentan er ikke undersøkt i en klinisk studie. Samtidig administrasjon av sparsentan og et CYP2C9-substrat som s-warfarin, fenytoin og ibuprofen eller CYP2C19-substrater som omeprazol og fenytoin skal gjøres med forsiktighet.

Betydningen av CYP3A4-hemmingen etter en enkeltdose sparsentan har ikke blitt evaluert i en klinisk studie. Sparsentan er en CYP3A4-hemmer og kan derfor påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP3A4 når behandling med sparsentan startes. Derfor skal start av sparsentan som samtidig medisinerings med et CYP3A4-substrat som alfentanil, konivaptan, indinavir, cyklosporin og takrolimus gjøres med forsiktighet.

In vitro er sparsentan en hemmer av P-gp, BCRP, OATP1B3 og OAT3-transportører ved relevante konsentrasjoner.

Betydningen av P-gp-hemming ved sparsentan har ikke blitt evaluert i en klinisk studie. Samtidig administrasjon av sparsentan med P-gp-hemmingssubstrat skal gjøres med forsiktighet dersom det er kjent at P-gp-hemming har en betydelig effekt på absorpsjonen.

Samtidig administrasjon av sparsentan med pitavastatin (et substrat av OATP1B1, OATP1B3 og BCRP) reduserte pitavastatin C_{max} med 1,2 ganger og AUC_{0-inf} med 1,4 ganger. Ingen dosejustering er nødvendig ved kombinasjon av sparsentan og et OATP1B1-, OATP1B3- eller BCRP-substrat.

Det ble ikke utført noen kliniske studier som undersøkte effekten av sparsentan på et sensitivt OAT3-substrat. Ved en dose på 800 mg ser det imidlertid ikke ut til at sparsentan påvirker biomarkøren 6 β -hydroksykortisol (substrat av OAT3), noe som indikerer at den kliniske effekten mest sannsynlig er begrenset.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Behandling med sparsentan må kun initieres hos fertile kvinner når fravær av graviditet er verifisert. Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under og i opptil 1 måned etter at behandlingen er avsluttet.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av sparsentan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

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

Amming

Fysikalsk-kjemiske data tyder på at sparsentan utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Sparsentan skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av sparsentan på fertilitet hos mennesker. Data fra dyr indikerte ingen nedsatt fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filspari kan ha mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruken av maskineri. Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende sparsentans påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør imidlertid tas hensyn til at svimmelhet kan oppstå ved bruk av sparsentan (se pkt. 4.8). Pasienter med svimmelhet bør frarådes fra å kjøre bil eller bruke maskiner til symptomene har gitt seg.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene var hypotensjon (9 %), hyperkalemi (7 %), svimmelhet (7 %) og perifert ødem (5 %). Den vanligste alvorlige bivirkningen som ble rapportert, var akutt nyreskade (1 %).

Tabell over bivirkninger

Støttende sikkerhetsdata ble innhentet fra 27 kliniske studier som involverte mer enn 500 pasienter eksponert for sparsentan i populasjonen med kronisk nyresykdom, inkludert IgAN og FSGS (se pkt. 5.1).

Rapporterte bivirkninger er listet opp i tabellen under etter MedDRA-system organklasse og frekvens konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Bivirkninger observert i kliniske studier

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske systemer	-	Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkalemi	-
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	-
Karsykdommer	Hypotensjon Ortostatisk hypotensjon	-
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon Akutt nyreskade	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem Fatigue	-
Undersøkelser	Økt kreatinin i blodet Forhøyede transaminaser ^a	-

^a Forhøyede transaminaser inkluderer foretrukne termer som økning i alaninaminotransferase, økning i aspartataminotransferase, økning i gamma-glutamyltransferase, økning i leverenzymene og økning i transaminaser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reduksjon av hemoglobin

I PROTECT, anemi eller redusert hemoglobin ble rapportert som en bivirkning hos 2 (< 1 %) pasienter som ble behandlet med sparsentan, sammenlignet med 2 (< 1 %) pasienter behandlet med irbesartan. Totalt sett ble hemoglobin ≤ 9 g/dl rapportert når som helst etter behandling hos 5 (2,5 %) pasienter i sparsentan-behandlingsgruppen og 3 (1,5 %) pasienter i irbesartan-behandlingsgruppen.

Denne reduksjonen antas å delvis skyldes hemodilusjon. Det var ingen behandlingsavbrudd på grunn av anemi.

Leverassosierte bivirkninger

I PROTECT hadde totalt 6 (3 %) forsøkspersoner i sparsentan-gruppen og 4 (2 %) forsøkspersoner i irbesartan-gruppen økte levertransaminaser som oversteg 3 ganger øvre normalgrense uten økning av total bilirubin, etter å ha fått studiemedisin i henholdsvis 168 til 407 dager. Alle hendelsene var ikke alvorlige og asymptomatiske, de fleste var milde eller moderate i intensitet, alle var reversible og andre årsaker har blitt identifisert som potensielle årsaksfaktorer eller som potensielt medvirkende til transaminaseøkninger. Ingen kliniske symptomer på leverskader ble observert. I sparsentan-gruppen ble studielegemidlet seponert hos 3 personer etter positiv gjenoppfordring, mens sparsentanbehandling ble startet på nytt hos 2 personer uten gjentatte leverenzymforhøyelser.

Akutt nyreskade (AKI)

I PROTECT ble akutte nyreskade bivirkninger rapportert hos 4 (2 %) forsøkspersoner i sparsentan-gruppen og 2 (1 %) forsøkspersoner i irbesartan-gruppen. Fire forsøkspersoner (2 %) som fikk sparsentan rapporterte alvorlig AKI som alle var reversible. Ingen av de alvorlige AKI-hendelsene krevde dialyse. I sparsentan-gruppen ble studiemedisinen seponert hos 3 personer.

Hyperkalemi

I PROTECT ble hyperkalemi rapportert som en bivirkning hos 18 (9 %) pasienter behandlet med sparsentan sammenlignet med 16 (8 %) personer som ble behandlet med irbesartan. Alle hendelsene var ikke alvorlige hos pasientene behandlet med sparsentan, de fleste var milde til moderate i intensitet og alle var reversible. Det var ingen seponering av behandlingen på grunn av hyperkalemi. Risikoen for hyperkalemi øker for pasienter med lavere eGFR.

Hypotensjon

Hypotensjon ble rapportert under behandling med sparsentan. I PROTECT ble et SBP < 100 mmHg eller en reduksjon i SBP over 30 mmHg rapportert hos henholdsvis 10 % og 8 % av pasientene på sparsentan, mot 9 % og 6 % på irbesartan. Hos personer behandlet med sparsentan var bare 15 forsøkspersoner (7,4 %) over 65 år. Hypotensjon ble rapportert hos 17 (9 %) forsøkspersoner < 65 år og hos 5 (33 %) forsøkspersoner fra 65 til 74 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter gjodkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale rapporteringssystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Sparsentan har blitt gitt i doser på opptil 1600 mg/dag til friske forsøkspersoner uten bevis for dosebegrensende toksisitet. Pasienter som får overdose (og som muligens opplever tegn og symptomer på hypotensjon), skal overvåkes nøye og gis passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: midler som virker på renin-angiotensin-systemet, ATC-kode: C09XX01

Virkningsmekanisme

Sparsentan er en dobbel antagonist for endotelin- og angiotensin-reseptorer.

Det er et enkeltmolekyl som fungerer som en høyaffinitets dobbeltvirkende antagonist av både ET_AR og AT₁R. Endotelin 1, via ET_AR, og angiotensin II, via AT₁R, styrer prosesser som fører til IgAN-progresjon gjennom hemodynamisk påvirkning og mesangialcelleproliferasjon, økt uttrykk og aktivitet av proinflammatoriske og profibrotiske mediatorer, podocyttskade og oksidativt stress. Sparsentan hemmer aktivering av både ET_AR og AT₁R og reduserer dermed proteinuri og bremser utviklingen av nyresykdom.

Farmakodynamiske effekter

I en randomisert, positiv- og placebokontrollert studie med friske forsøkspersoner forårsaket sparsentan mild QTcF-forlengelse med en maksimal effekt på 8,8 ms (90 % KI: 5,9, 11,8) ved 800 mg og 8,1 ms (5,2, 11,0) ved 1600 mg. I en tilleggsstudie med friske forsøkspersoner ved sparsentaneksponering som oversteg eksponeringen ved maksimal anbefalt menneskelig dose med mer enn 2 ganger, var maksimal effekt 8,3 (6,69, 9,90) ms. Derfor er det lite sannsynlig at sparsentan har en klinisk relevant effekt på QT-forlengelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til sparsentan har blitt evaluert i PROTECT hos pasienter med IgAN.

PROTECT er en randomisert, dobbeltblind (110 uker), aktivt kontrollert, multisenter, global fase 3-studie på pasienter med IgAN. Studien inkluderte pasienter ≥ 18 år, inkludert 15 (8 %) pasienter over 65 år behandlet med sparsentan, med en eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² og total utskillelse av protein i urinen $\geq 1,0$ g/dag. Før inklusjon hadde pasientene stått på maksimal tolerert dose av en ACE-hemmer og/eller en ARB i minst 3 måneder. Behandling med ACE-hemmere og/eller ARB ble seponert før oppstart med sparsentan. Pasienter med en utgangsverdi for kalium som oversteg 5,5 mmol/l, ble ekskludert.

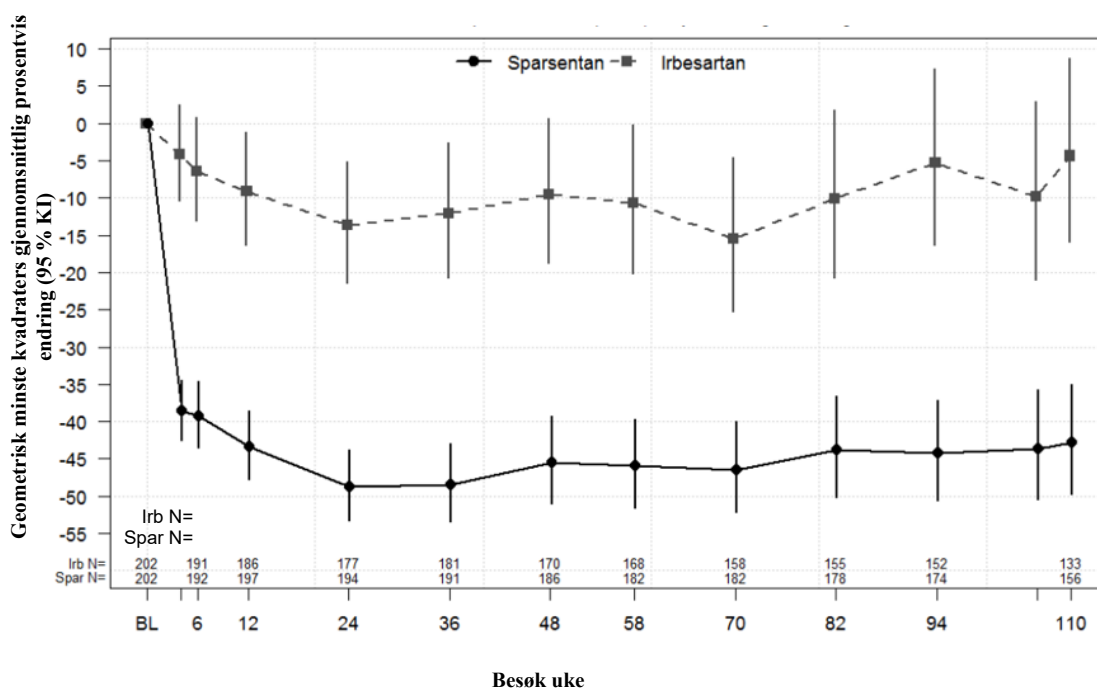
Totalt 404 pasienter ble randomisert og fikk sparsentan (n = 202) eller irbesartan (n = 202). Behandlingen ble startet med sparsentan 200 mg én gang daglig eller irbesartan 150 mg én gang daglig. Etter 14 dager skulle dosen titreres, etter hva som ble tolerert, til anbefalt dose av sparsentan 400 mg én gang daglig eller irbesartan 300 mg én gang daglig. Dosetoleranse ble definert som systolisk blodtrykk > 100 mmHg og diastolisk blodtrykk > 60 mmHg etter 2 uker og ingen bivirkninger (f.eks. forverring av ødem) eller laboratoriefunn (f.eks. serumkalium $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). Hemmere av RAAS eller endotelinsystemet var forbudt under studien. Andre klasser av antihypertensiva ble tillatt etter behov for å oppnå målblodtrykk. Behandling med immunsuppressiva var tillatt i løpet av studien etter vurdering av undersøkeren.

Utgangsdata for eGFR og proteinuri var sammenlignbare mellom behandlingsgruppene. Den totale populasjonen hadde en gjennomsnittlig (SD) eGFR på 57 (24) ml/min/1,73 m² og en median urinprotein/kreatinin (UP/C)-ratio på 1,24 g/g (interkvartilområde: 0,83; 1,77). Gjennomsnittsalderen var 46 år (18 til 76 år). 70 % var menn, 67% var hvite, 28 % asiatiske, 1 % var svarte eller afroamerikanske og 3 % var av annen etnisitet.

Den primære (interim) analysen av proteinuri ble utført etter 36 uker etter randomisering av ca. 280 personer, for å bestemme om behandlingseffekten av det primære effektendepunktet, endringen fra baseline i UP/C ved uke 36, er statistisk signifikant. Studien nådde sitt primære endepunkt, som var endring fra baseline i UP/C-forholdet ved uke 36. Geometrisk gjennomsnittlig UP/C ved uke 36 var 0,62 g/g i sparsentan-gruppen sammenlignet med 1,07 g/g i irbesartan-gruppen. Den geometriske minste kvadraters gjennomsnittlige prosentvise endringen i UP/C fra utgangspunktet ved uke 36 var -49,8 % (95 % konfidensintervall [KI]: -54,98, -43,95) i sparsentan-gruppen sammenlignet med -15,1 % (95 % KI: -23,72, -5,39) i irbesartan-gruppen ($p < 0,0001$). Ved den endelige analysen viste sparsentan en rask og varig antiproteinurisk behandlingseffekt over 2 år, med en geometrisk gjennomsnittlig UP/C ved uke 110 på 0,64 g/g i sparsentan-gruppen sammenlignet med 1,09 g/g i irbesartan-gruppen, noe som representerer en gjennomsnittlig reduksjon på 43 % fra baseline (95 % KI: -49,75, -34,97) sammenlignet med bare 4,4 % for irbesartan (95 % KI: -15,84, 8,70).

Forbedring i reduksjon av proteinuri ble konsekvent observert med sparsentan allerede etter 4 uker og opprettholdt gjennom uke 110 (Figur 1).

Figur 1: Prosentvis endring fra baseline urinprotein/kreatinin-forhold etter besøk (PROTECT)



Merknader: Det justerte geometriske minste kvadraters gjennomsnittsforkoret til UP/C i forhold til utgangspunktet var basert på en longitudinell modell for gjentatte målinger, stratifisert etter screening av eGFR og proteinuria, rapportert som prosentendring sammen med respektive 95% KI. Analysen inkluderer UP/C-data i den dobbeltblinde perioden fra alle pasienter som ble randomisert og fikk minst 1 dose studiemedikament. Utgangspunktet ble definert som den siste ikke-manglende observasjonen før, og inkludert starten på dosering.

Forkortelser: KI = konfidensintervall; eGFR = estimert glomerulær filtrasjonsrate; LS = minste kvadrater; UP/C = urinprotein/kreatinin-ratio.

Estimert GFR

På tidspunktet for den bekreftende analysen, var forbedring i 2-års eGFR kronisk kurve (fra 6 uker og utover) på 1,1 ml/min/1,73 m² per år med sparsentan sammenlignet med irbesartan (95 % KI: 0,07, 2,12; p = 0,037), og den tilsvarende forbedringen i 2-års eGFR total kurven (fra baseline og utover) var 1,0 ml/min/1,73 m² per år (95 % KI: -0,03, 1,94; p = 0,058). Den absolute endringen fra baseline i eGFR etter 2 år var -5,8 ml/min/1,72 m² (95 % KI: -7,38, -4,24) for sparsentan sammenlignet med -9,5 ml/min/1,73 m² (95 % KI: -11,17, -7,89) for irbesartan.

Ytterligere informasjon

To store randomiserte, kontrollerte studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone og i kombinasjon med Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøkt bruken av å kombinere en ACE-hemmer med en angiotensin II-reseptorblokker. ONTARGET var en studie utført på pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdomshistorie, eller type 2 diabetes mellitus ledsaget av tegn på endeorganskade. VA NEPHRON-D var en studie av pasienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene har ikke vist noen signifikant gunstig effekt på nyre- og/eller kardiovaskulære utfall og dødelighet, mens det ble observert økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Gitt deres lignende farmakodynamiske egenskaper er også disse resultatene relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere bør derfor ikke brukes samtidig av pasienter med diabetisk nefropati. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie utformet for å teste fordelene med å legge til aliskiren i en standardbehandling av en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorblokker hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyre sykdom, kardiovaskulær sykdom eller begge deler. Studien ble avsluttet tidlig på grunn av en økt

risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og hjerneslag var begge numerisk hyppigere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger av interesse (hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon) ble rapportert inn hyppigere i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Filspari til i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved immunglobulin A-nefropati (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en oral enkeltdose på 400 mg sparsentan er median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ca. 3 timer.

Etter en oral enkeltdose på 400 mg sparsentan er geometrisk gjennomsnittlig C_{max} og AUC henholdsvis 6,97 $\mu\text{g/ml}$ og 83 $\mu\text{g} \times \text{t/ml}$. Etter 7 dager oppnås steady state i plasma uten akkumulering av eksponering ved anbefalt dosering.

Etter en dose på 400 mg sparsentan daglig oppnås steady state geometrisk middelvei for C_{max} og AUC på henholdsvis 6,47 $\mu\text{g/ml}$ og 63.6 $\mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Effekt av mat

Ved doser på 400 mg og lavere var ikke effekten av et måltid med høyt fettinnhold på sparsentaneksponeringen klinisk relevant. Sparsentan kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state 61,4 l.

Sparsentan er i stor grad bundet (> 99 %) til proteiner i humant plasma, med en foretrukket binding til albumin og moderat binding til α 1-syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Sparsentan metaboliseres primært via CYP3A4 med et lite bidrag fra CYP2C8, 2C9 og 3A5. Modersubstansen er den dominerende enheten i humant plasma og representerer ca. 90 % av den totale radioaktiviteten i sirkulasjon. En mindre, hydroksylert metabolitt var den eneste metabolitten i plasma som utgjorde > 1 % av den totale radioaktiviteten (ca. 3 %). Den viktigste metabolismeveien til sparsentan var oksidasjon og dealkylering, og 9 metabolitter ble identifisert i menneskelig feces, plasma og urin.

Eliminasjon

Clearance av sparsentan er tidsavhengig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er tilsynelatende clearance 3,88 l/time, som øker til 5,11 l/time ved steady state.

Halveringstiden for sparsentan ved steady state er estimert til 9,6 timer.

Etter en enkelt dose på 400 mg av radioaktivt merket sparsentan ble 82 % av dosert radioaktivitet gjenfunnet i løpet av en 10-dagers innsamlingsperiode: 80 % via feces, hvorav 9 % var uforandret, og 2 % via urinen, med en ubetydelig mengde som uforandret.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{\max} og AUC for sparsentan øker mindre enn proporsjonalt etter administrasjon av enkeltdoser på 200 mg til 1600 mg. Sparsentan viste tidsavhengig farmakokinetikk uten C_{\max} -akkumulering og redusert AUC ved steady state etter en dose på 400 eller 800 mg daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen signifikant effekt av alder på sparsentans plasmaeksposering. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 4.2). Sparsentan er ikke undersøkt hos pasienter > 75 år.

Nedsatt leverfunksjon

I en dedikert studie på pasienter med nedsatt leverfunksjon, var systemisk eksponering lik ved en enkelt dose på 400 mg sparsentan hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A- eller Child-Pugh B-klassifisering), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Sparsentan bør brukes med forsiktighet på pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og sparsentan anbefales derfor ikke til disse pasientene (Child-Pugh C-klassifisering) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med kronisk nyresykdom med lett (kreatininclearance 60 til 89 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 til 59 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance 15 til 29 ml/min) nyresykdom, er det ingen klinisk relevant effekt av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikk sammenlignet med normal nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 90 ml/min). Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med terminbal nyresykdom (kreatininclearance < 15 ml/min).

Basert på begrensede tilgjengelige data kan ingen dosejustering anbefales for pasienter med alvorlig nyresykdom (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², se pkt. 4.2). Sparsentan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nyresykdom eller som gjennomgår dialyse, derfor anbefales ikke sparsentan for disse pasientene. Sparsentan er ikke studert hos pasienter som har fått en nyretransplantasjon, derfor bør sparsentan brukes med forsiktighet i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at det ikke er noen klinisk signifikant effekt av alder, kjønn eller rase på farmakokinetikken til sparsentan.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet og juvenil utvikling.

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

I embryoføtale utviklingsstudier hos rotte og kanin ble utviklingstoksisitet sett hos begge arter. Hos rotter ble doseavhengige teratogene effekter i form av kraniofaciale misdannelser, skjelettanomaliteter, økt embryoføtal dødelighet og redusert føtalvekt observert ved alle doser av sparsentan som ble testet ved eksponeringer som var omtrent 8 ganger og 13 ganger høyere enn AUC for henholdsvis 800 mg/dag og 400 mg/dag hos mennesker. Hos kaniner ble det ikke observert noen føtale misdannelser eller effekter på embryoføtal overlevelse eller vekst, men det ble observert en økning i skeletale variasjoner (overflødige cervikale ribbein) ved en eksponering på omtrent 0,10 og 0,2 ganger AUC hos mennesker ved 800 mg/dag og 400 mg/dag.

I den pre- og postnatale utviklingsstudien hos rotter ble det observert maternal toksisitet, inkludert død, ved eksponeringer tilsvarende ~8 ganger og 13 ganger og maternal toksisitet ved eksponeringer tilsvarende ~2 ganger og 3 ganger AUC hos mennesker ved henholdsvis 800 mg/dag og 400 mg/dag. En økning i dødsfall hos avkom og redusert vekst forekom ved ~8 ganger og 13 ganger, og redusert vekst ved ~2 ganger og 3 ganger AUC hos mennesker ved 800 mg/dag og 400 mg/dag.

Studier på unge dyr

Studier på unge rotter viste at det ikke ble observert generelle toksikologiske bivirkninger ved opptil 10 mg/kg/dag, og ingen reproduksjonstoksisitet hos hanner eller hunner ved opptil 60 mg/kg/dag når doseringen startet på postnatal dag (PND) 14 (tilsvarende 1-årige barn). Vaskulær toksisitet forekom ved doser ≥ 3 mg/kg/dag når doseringen startet på PND 7 (tilsvarende nyfødte barn).

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Konklusjoner fra studier for sparsentan viser at sparsentan ikke anses å være persistent, bioakkumulerende og giftig (PBT) og heller ikke veldig persistent og svært bioakkumulerende (vPvB). Det forventes ikke en risiko for avløpsreanlegget, overflatevann, grunnvann, sediment og terrestrisk del basert på foreskrevet bruk av sparsentan (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktose
Natriumstivelseglykolat (type A)
Kolloidalt vannfritt silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol)
Makrogol
Talkum
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høy-tetthets polyetylen (HDPE)-flaske med barnesikker polypropylen-kork.

Pakningsstørrelse på 30 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markesdføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Filspari i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale vedkommende myndighet om innholdet i, og formatet i, opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter ved programmet.

I hvert medlemsland hvor Filspari markedsføres skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sørge for at alle pasienter som forventes å bruke Filspari, har tilgang til følgende opplæringsmaterieill:

Pasientkort:

- Beskrivelse av teratogen risiko forbundet med bruk av Filspari

- Instruksjon om ikke å ta Filspari i tilfelle graviditet eller når man planlegger å bli gravid
- For fertile kvinner anbefales det å bruke sikker prevensjon
- Instruksjoner om graviditetstesting før oppstart med Filspari
- Instruksjon om å umiddelbart snakke med lege i tilfelle graviditet eller ved mistanke om graviditet
- Instruksjon om å ha regelmessig overvåking av leverfunksjon (nivåer av serum aminotransferase og total bilirubin).
- Tegn eller symptomer på legemiddelindusert leverskade og informasjon om når du skal oppsøke helsepersonell

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å karakterisere den langsiktige effekten og sikkerheten til Filspari ved behandling av voksne med primær immunglobulin A nefropati skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene (den kliniske studierapporten) av PROTECT-studien, en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert, global fase 3-multisenterstudie på pasienter med primær immunglobulin A nefropati.	30. september 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Filspari 200 mg, filmdrasjerte tabletter
sparsentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg sparsentan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1788/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Filspari 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Filspari 200 mg, filmdrasjerte tablett
sparsentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sparsentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
30 filmdrasjerte tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1788/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Filspari 400 mg, filmdrasjerte tabletter
sparsentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sparsentan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1788/002 30 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Filspari 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER)

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Filspari 400 mg, filmdrasjerte tabletter
sparsentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sparsentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1788/002 30 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Pasientkort

Side 4 (bakside)

Side 1 (forside)

<p>Behandlingssted: _____</p> <p>Navn på forskrivende lege: _____</p> <p>Telefonnummer til forskrivende lege: _____</p> <p>For mer informasjon om Filspari, les pakningsvedlegget nøye. Spør legen din hvis du har spørsmål om behandlingen.</p> <p>Vifor France</p>	<p>Pasientkort – Filspari</p> <p>Viktig sikkerhetsvarsel for pasienter som bruker Filspari Dette kortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må være oppmerksom på når du får behandling med Filspari. Ha dette kortet alltid med deg og vis det til enhver lege som er involvert i din medisinske behandling.</p> <p>Hvis du blir gravid eller tror at du kan være gravid mens du tar Filspari eller kort tid etter at du slutter med Filspari (opptil 1 måned), eller opplever tegn på at leveren kanskje ikke fungerer som den skal, må du kontakte legen din umiddelbart.</p>
--	---

Side 2 (på innsiden til venstre)

Side 3 (på innsiden til høyre)

<p>Graviditet Bruk ikke Filspari hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Filspari kan skade det ufødte barnet.</p> <p>Prevensjon Hvis det er mulig at du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Filspari og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med legen om dette.</p> <p>Graviditetstest Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen din be deg om å ta en graviditetstest før du begynner å bruke Filspari.</p>	<p>Overvåking av leverfunksjon Legen din vil undersøke om leveren din fungerer som den skal før du starter behandlingen og med jevne mellomrom under behandlingen og vil om nødvendig avbryte behandlingen med Filspari. Det er viktig at du tar disse testene slik legen din har gitt beskjed om.</p> <p>Tegn på at leveren din kanskje ikke fungerer som den skal: kvalme (trang til å kaste opp), oppkast, feber (høy temperatur), smerter i magen (abdomen), gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene), mørkfarget urin, kløe i huden, sløvhets eller tretthet (uvanlig tretthet eller utmattelse), influensalignende symptomer (ledd- og muskelsmerter med feber) Hvis du merker noen av disse tegnene, må du informere legen din umiddelbart.</p>
--	--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Filspari 200 mg filmdrasjerte tabletter Filspari 400 mg filmdrasjerte tabletter sparsentan

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Pakningen inneholder også et pasientkort. Les gjennom det, da det inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må være oppmerksom på før og under behandlingen med Filspari.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Filspari er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Filspari
3. Hvordan du bruker Filspari
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Filspari
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Filspari er og hva det brukes mot

Filspari inneholder virkestoffet sparsentan. Filspari virker ved å blokkere reseptorene (målene) for to hormoner kalt endotelin og angiotensin, som er involvert i reguleringen av nyrefunksjonen.

Filspari brukes til å behandle **primær immunglobulin A-nefropati (IgAN)** hos voksne med en proteinutskillelse i urin $\geq 1,0$ g/dag (eller urinprotein-til-kreatinin-forhold $\geq 0,75$ g/g).

Primær IgAN er en sykdom forårsaket av at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer en defekt versjon av et antistoff kalt immunoglobulin A (IgA), som bygges opp i klynger av små blodårer i nyrene, kalt glomeruli, som filtrerer blodet. Denne opphopningen skader glomeruli, og forårsaker lekkasje av blod og protein til urinen.

Filspari blokkerer reseptorene (målene) til to hormoner kalt endotelin og angiotensin som spiller en rolle i å regulere prosesser i nyrene, slik som betennelse som fører til progresjon av forverret nyreskade. Ved å blokkere disse reseptorene bidrar Filspari til å senke mengden protein som lekker ut i urinen, og bidrar dermed til å bremse utviklingen av sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Filspari

Bruk ikke Filspari

- dersom du er allergisk overfor sparsentan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid (se avsnitt 2 «Graviditet og amming»).

- dersom du tar noen av følgende legemidler, som hovedsakelig brukes til å behandle høyt blodtrykk:
 - angiotensinreseptorblokkere (som irbesartan, losartan, valsartan, kandesartan, telmisartan),
 - endotelinreseptorblokkere (som bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaksentan), eller
 - reninhemmere (som aliskiren)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Filspari:

- dersom du har lavt blodtrykk (hypotensjon). Lavt blodtrykk kan forekomme oftere i eldre pasienter – legen kan kontrollere blodtrykket ditt under behandlingen og endre dosen med Filspari, eller avbryte behandlingen med Filspari om nødvendig
- dersom du har nedsatt nyrefunksjon – legen kan utføre ytterligere tester for å overvåke hvor godt nyrene dine fungerer (ved å bestemme kreatinin- og kaliumnivået i blodet)
- dersom du får hevelse i hender, ankler eller føtter på grunn av væskeansamling i kroppen – legen kan be deg om å ta ekstra legemidler for å fjerne vann fra kroppen, eller legen kan endre dosen av Filspari
- dersom du har leverproblemer – legen din vil ta blodprøver før og med jevne mellomrom under behandlingen for å sjekke om leveren din fungerer som den skal; legen din vil om nødvendig avbryte behandlingen med Filspari. Tegn på at leveren din kanskje ikke fungerer som den skal inkluderer: kvalme (trang til å kaste opp), oppkast, feber (høy temperatur), smerter i magen (abdomen), gulsott (gul farging av huden eller det hvite i øynene), mørkfarget urin, kløe i huden, sløvhets eller tretthet (uvanlig tretthet eller utmattelse), influensalignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber). Hvis du merker noen av disse tegnene, **må du informere legen umiddelbart.**

Barn og ungdom

Filspari er ikke anbefalt til barn under 18 år, da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Filspari

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din dersom du tar medisiner som brukes til å behandle høyt blodtrykk.

Bruk ikke Filspari dersom du tar noen av følgende legemidler: angiotensinreseptorblokkere, endotelinreseptorblokkere og reninhemmere (legemidler som inneholder aliskiren) (se avsnitt 2 «Bruk ikke Filspari»).

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av følgende legemidler:

Samtidig bruk av Filspari med følgende medisiner kan føre til flere bivirkninger:

- enalapril eller lisinopril (eller lignende legemidler som kalles ACE-hemmere) som vanligvis brukes til å behandle høyt blodtrykk eller av andre grunner. Bivirkningene kan være lavt blodtrykk når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling, høye kaliumnivåer i blodet og redusert nyrefunksjon
- spironolakton eller eplerenon (eller lignende legemidler som kalles MRA-er) som vanligvis brukes til å fjerne overflødig væske eller til å behandle hjertesykdommer, kan føre til en økning av nivået av kalium i blodet ditt
- kaliumtilskudd, kaliumsparende medisiner (for eksempel medisiner for å fjerne vann fra kroppen eller diuretika) eller salterstatninger som inneholder kalium, kan føre til en økning av nivået av kalium i blodet ditt
- legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner (slik som itraconazol, flukonazol).
- legemiddel som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (slik som klaritromycin, erytromycin).

Effekten av Filspari kan reduseres av medisiner, som for eksempel:

- rifampicin, som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner
- noen medisiner til behandling av hiv-infeksjoner, slik som efavirenz
- medisiner til behandling av epilepsi, slik som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) som brukes mot depresjon og andre tilstander
- kortikosteroider, slik som deksametason, som hovedsakelig brukes til å behandle betennelse

Effekten av Filspari kan økes av medisiner, som for eksempel:

- boceprevir eller telaprevir, som brukes til å behandle hepatitt C
- conivaptan, som brukes til å behandle lave nivåer av natrium i blodet
- noen medisiner til behandling av hiv-infeksjoner, slik som indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodon, som brukes til å behandle depresjon
- medisiner som brukes til å undertrykke immunforsvaret og forebygge transplantasjonsavvisning, slik som ciklosporin og takrolimus

Inntak av Filspari sammen med mat og drikke

Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som er foreskrevet Filspari. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til flere bivirkninger i kombinasjon med Filspari.

Graviditet og amming

Bruk ikke Filspari hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Filspari kan skade det ufødte barnet.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen din be deg om å ta en graviditetstest før du begynner å bruke Filspari

- Hvis det er mulig at du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Filspari og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med legen om dette.
- Hvis du blir gravid eller tror at du kan være gravid mens du tar Filspari, eller kort tid etter at du sluttet å bruke Filspari (opptil 1 måned), må du kontakte legen din umiddelbart.

Det er ukjent om Filspari blir skilt ut i morsmelk. Du må ikke amme mens du tar Filspari. Snakk med legen om dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Filspari kan forårsake bivirkninger som svimmelhet som kan ha en mindre effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se avsnitt 4). Vent til disse bivirkningene har gått over før du kjører bil eller tar i bruk maskineri.

Filspari inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Filspari inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Filspari

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Anbefalt startdose er en 200 mg tablett tatt én gang daglig. Etter 14 dager vil legen øke dosen til 400 mg (2 tabletter som inneholder 200 mg Filspari, eller 1 tablett som inneholder 400 mg Filspari) tatt én gang daglig, med hensyn til toleransen din overfor Filspari.

Bruk av dette legemidlet

Svelg tabletten hel for å unngå bitter smak. Ta med 1 glass vann.

Dersom du tar for mye av Filspari

Hvis du har tatt flere tabletter enn du har fått beskjed om å ta, kan du oppleve tegn og symptomer på lavt blodtrykk.

Hvis du tar for mange tabletter, kontakt legen din umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Filspari

Hopp over den glemte dosen. Ta så den neste dosen på det faste tidspunktet. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemte dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- føler deg svimmel eller ør når du står eller setter deg opp på grunn av blodtrykksfall (ortostatisk hypotensjon)
- svimmelhet
- høyt kalium nivå i blodet (hyperkalemi)
- væskeansamling i kroppen (ødem eller hevelse), spesielt i ankler og føtter
- utmattethet (tretthet)
- redusert nyrefunksjon (spesielt ved behandlingsstart, nedsatt nyrefunksjon)
- plutselig nyresvikt (spesielt ved behandlingsstart, akutt nyreskade)
- økte nivåer av kreatinin i blodet (et nedbrytningsprodukt fra muskler fjernet av nyrene)
- hodepine
- endringer i leverfunksjonen, målt ved blodprøver

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- lavt nivå av røde blodceller (anemi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Filspari

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Filspari

- Virkestoff er sparsentan. Hver Filspari 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sparsentan. Hver Filspari 400 mg filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sparsentan.
- Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, laktose (se avsnitt 2, «Filspari inneholder laktose»), natriumstivelseglykolat (type A) (se avsnitt 2, «Filspari inneholder natrium»), kolloidalt silisiumdioksid, magnesiumstearat, poly(vinylalkohol), makrogol, talkum, titandioksid (E171).

Hvordan Filspari ser ut og innholdet i pakningen

Filspari 200 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale filmdrasjerte tabletter med tallet «105» på den ene siden. Dimensjonene på tablettene er omtrent 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale filmdrasjerte tabletter med tallet «021» på den ene siden. Dimensjonene på tablettene er omtrent 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg og 400 mg filmdrasjerte tabletter leveres i en flaske med 30 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrike
Tlf. +33 (0)1 41 06 58 90
e-post: contact-fr@viforpharma.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).