

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Filspari 200 mg, comprimidos revestidos por película
Filspari 400 mg, comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Filspari 200 mg, comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 200 mg de sparsentan.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 42 mg de lactose.

Filspari 400 mg, comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 400 mg de sparsentan.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 84 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Filspari 200 mg, comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco a creme, em forma oval, com “105” gravado de um lado e liso do outro lado. As dimensões dos comprimidos são aproximadamente de 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg, comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco a creme, em forma oval, com “021” gravado de um lado e liso do outro lado. As dimensões dos comprimidos são aproximadamente de 18 mm × 8 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Filspari é indicado para o tratamento de adultos com nefropatia por imunoglobulina A (NlgA) primária com uma excreção urinária de proteínas $\geq 1,0$ g/dia (ou uma razão de proteína/creatinina na urina $\geq 0,75$ g/g, ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com sparsentan deve ser iniciado com uma dose de 200 mg uma vez por dia durante 14 dias e, em seguida, aumentada para uma dose de manutenção de 400 mg uma vez por dia, dependendo da tolerabilidade.

Para titulação desde a dose inicial de 200 mg uma vez por dia até à dose de manutenção de 400 mg uma vez por dia, estão disponíveis comprimidos revestidos por película de 200 mg e 400 mg para atingir a dose de manutenção.

Se os doentes sofrerem problemas de tolerabilidade (tensão arterial sistólica ≤ 100 mmHg, tensão arterial diastólica ≤ 60 mmHg, edema agravado ou hipercaliemia), é recomendado o ajuste de medicamentos concomitantes, seguido de redução da titulação ou descontinuação temporária de sparsentan (ver secções 4.4 e 5.1).

Ao retomar o tratamento com sparsentan após uma interrupção, deve considerar-se a repetição do esquema de dosagem inicial. Pode considerar-se a interrupção do tratamento precedida, ou não, de uma redução da dose de sparsentan, com base em hipotensão persistente ou alterações na função hepática (ver secção 4.4).

Dose em falta

Se uma dose não for tomada, essa dose deve ser ignorada e a dose seguinte deve ser tomada à hora regularmente programada. Não devem ser tomadas doses duplas ou extra.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado o ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 5.2). Nos doentes idosos, o tratamento com sparsentan deve ser iniciado com uma dose de 200 mg uma vez por dia durante 14 dias. O aumento para uma dose de manutenção de 400 mg uma vez por dia deve ser efetuado cuidadosamente, com base na tolerabilidade (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

Com base em dados farmacocinéticos, não é necessário ajustar a dose de sparsentan em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (classificação Child-Pugh A ou Child-Pugh B, ver secção 5.2).

A experiência clínica com insuficiências hepáticas moderadas é limitada. Assim, o sparsentan deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

O sparsentan não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave (classificação Child-Pugh C), pelo que a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

A experiência clínica com valores de aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) mais de duas vezes superiores ao limite superior do intervalo normal (ULN) é limitada. Assim, o sparsentan não deve ser iniciado em doentes com $AST/ALT > 2 \times ULN$ (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com doença renal ligeira (doença renal crónica [DRC] fase 2; taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 60 a 89 ml/min/1,73 m²) ou moderada (DRC fases 3a e 3b; TFGe de 30 a 59 ml/min/1,73 m²). Com base em dados farmacocinéticos, não se recomenda qualquer ajuste da dose para doentes com doença renal grave (DRC fase 4; TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2). Uma vez que a experiência clínica em doentes com doença renal grave é limitada, o sparsentan não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

O sparsentan não foi estudado em doentes que receberam um transplante renal, pelo que o sparsentan deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

O sparsentan não foi estudado em doentes submetidos a diálise. Não é recomendado iniciar o sparsentan nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Filspari em crianças com menos de 18 anos com NIgA não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Uso oral.

Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com água para evitar o sabor amargo. Sparsentan pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Coadministração de bloqueadores do recetor da angiotensina (BRA), antagonistas do recetor de endotelina (ARE) ou inibidores de renina (ver secções 4.4 e 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com sparsentan apenas deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar quando se tiver verificado a ausência de gravidez e for praticada uma contraceção eficaz (ver secções 4.3 e 4.6).

Hipotensão

A hipotensão tem sido associada à utilização de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo o sparsentan. Pode ocorrer hipotensão durante o tratamento com sparsentan e esta é reportada com mais frequência em doentes idosos (ver secção 4.8).

Em doentes em risco de hipotensão, deve considerar-se eliminar ou ajustar outros medicamentos anti-hipertensores e manter o estado do volume adequado. Se a hipotensão se desenvolver apesar da eliminação ou redução de outros medicamentos anti-hipertensores, deve considerar-se a redução ou a interrupção da dose de sparsentan. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contra-indicação para posterior dosagem de sparsentan; o tratamento pode ser retomado assim que a tensão arterial estiver estabilizada.

Se a hipotensão persistir apesar da eliminação ou redução de medicamentos anti-hipertensores, a dosagem de sparsentan deve ser reduzida para a dose inicial até que a tensão arterial estabilize. Deve considerar-se a interrupção da dose de tratamento com sparsentan se os sintomas de hipotensão persistirem após 2 semanas de redução da dose. O sparsentan deve ser utilizado com precaução em doentes com valores de tensão arterial sistólica ≤ 100 mmHg (ver secção 4.2) A titulação de sparsentan não deve ser aumentada em doentes com valores de tensão arterial sistólica ≤ 100 mmHg (ver secção 4.2).

Função renal alterada

Foi associado um aumento transitório da creatinina sérica aos inibidores do SRAA, incluindo o sparsentan. Pode ocorrer um aumento transitório da creatinina sérica, especialmente quando se inicia o tratamento com sparsentan (ver secção 4.8). A monitorização periódica dos níveis de creatinina sérica

e de potássio sérico deve ser efetuada em doentes em risco. O sparsentan deve ser utilizado com precaução em doentes com estenose bilateral da artéria renal.

Devido à experiência clínica limitada em doentes com uma TFGe $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o sparsentan não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.2).

Retenção de líquidos

A retenção de líquidos tem sido associada a medicamentos que antagonizam o recetor de endotelina tipo A (RET_A), incluindo o sparsentan. Pode ocorrer retenção de líquidos durante o tratamento com sparsentan (ver secção 4.8). Se a retenção de líquidos se desenvolver durante o tratamento com sparsentan, recomenda-se o tratamento com diuréticos ou o aumento da dose de diuréticos existentes antes de se modificar a dose de sparsentan. O tratamento com diuréticos pode ser considerado em doentes com evidências de retenção de líquidos antes do início do tratamento com sparsentan.

O sparsentan não foi estudado em doentes com insuficiência cardíaca. Assim, o sparsentan deve ser utilizado com precaução em doentes a insuficiência cardíaca.

Função hepática

Foram observadas elevações em ALT ou AST de, pelo menos, $3 \times \text{ULN}$ com sparsentan (ver secção 4.8). Não foram observadas elevações simultâneas de bilirrubina $> 2 \times \text{ULN}$ ou casos de insuficiência hepática em doentes tratados com sparsentan. Assim, para reduzir o risco de potencial hepatotoxicidade grave, os níveis de aminotransferase sérica e bilirrubina total devem ser monitorizados antes do início do tratamento e, em seguida, deve continuar a monitorização a cada três meses.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de lesão hepática. Se os doentes desenvolverem uma elevação sustentada, inexplicável e clinicamente significativa de ALT e/ou AST ou se as elevações forem acompanhadas por um aumento de bilirrubina $> 2 \times \text{ULN}$ ou se a elevação de ALT e/ou AST for acompanhada por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, icterícia), a terapia com sparsentan deve ser descontinuada.

Considere reiniciar o sparsentan apenas quando os níveis de enzimas hepáticas e bilirrubina voltarem aos valores obtidos antes do tratamento e apenas em doentes sem sintomas clínicos de hepatotoxicidade. Evite iniciar o sparsentan em doentes com elevada aminotransferase ($> 2 \times \text{ULN}$) antes de iniciar o medicamento (ver secção 4.2).

A experiência clínica com insuficiência hepática moderada é limitada. Assim, o sparsentan deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2).

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existem evidências de que a utilização concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do recetor da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Por conseguinte, o bloqueio duplo do SRAA através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores do recetor da angiotensina II (em parte, um mecanismo do sparsentan) ou inibidores de renina não é recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). Se a terapia de bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, apenas deve ser efetuada sob a supervisão de um especialista e sujeita a monitorização rigorosa frequente da função renal, dos eletrólitos e da tensão arterial.

Hipercaliemia

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com um nível de potássio sérico $> 5,5 \text{ mmol/l}$. Tal como acontece com outros medicamentos que afetam o sistema da renina-angiotensina-aldosterona, pode ocorrer hipercaliemia durante o tratamento com sparsentan, especialmente na presença de

insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se a monitorização atenta do nível de potássio sérico nos doentes em risco. Se os doentes apresentarem hipercaliemia clinicamente significativa, é recomendado o ajuste de medicamentos concomitantes, a redução da titulação ou descontinuação temporária. Se o nível de potássio sérico for $> 5,5$ mmol/l, deve considerar-se a descontinuação.

Lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de tolerabilidade à galactose, deficiência em lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização concomitante com BRA, ARE e inibidores de renina

É contraindicada a utilização concomitante de sparsentan com ARE, tais como bosentano, ambrisentano, macitentano, sitaxentan, BRA como irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan ou inibidores da renina como o alisquireno (ver secção 4.3).

Utilização concomitante com inibidores da ECA e do recetor de mineralcorticoides

Espera-se que a coadministração de sparsentan com inibidores do recetor de mineralcorticoides (aldosterona) como espironolactona e finerenona esteja associada a um risco acrescido de hipercaliemia.

Não existem dados sobre a combinação de sparsentan com inibidores da ECA, como enalapril ou lisinopril. Dados de ensaios clínicos demonstraram que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores do recetor da angiotensina II ou alisquireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda), em comparação com a utilização de um único agente com ação no SRAA (ver secção 5.1).

A utilização de sparsentan em combinação com inibidores da ECA, como enalapril ou lisinopril deve ser efetuada com precaução e a tensão arterial, potássio e função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.4).

Utilização concomitante com suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio

Como a hipercaliemia pode ocorrer em doentes tratados com medicamentos que antagonizam o recetor de angiotensina II tipo 1 (RAT₁) (ver secção 4.8), a utilização concomitante de suplementos de potássio, como espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amiloride, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos de sal que contenham potássio pode aumentar o risco de hipercaliemia e não é recomendada.

Efeito de outros medicamentos sobre o sparsentan

O sparsentan é metabolizado primariamente pelo citocromo P450 (CYP)3A.

Inibidores fortes e moderados do CYP3A

A coadministração de sparsentan com itraconazol (inibidor forte do CYP3A) aumentou a C_{máx.} de sparsentan em 1,3 vezes e a AUC_{0-inf} em 2,7 vezes. Não é recomendada a coadministração com um inibidor forte do CYP3A, como boceprevir, telaprevir, claritromicina, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazol, nefazodona, ritonavir, toranja e sumo de toranja.

A coadministração de sparsentan com cicloserina (inibidor moderado do CYP3A) aumentou a $C_{\text{máx.}}$ de sparsentan em 1,4 vezes e a $AUC_{0-\text{inf}}$ em 1,7 vezes. A coadministração com um inibidor moderado do CYP3A, como conivaptan, fluconazol e nelfinavir, deve ser efetuada com precaução.

Indutores do CYP3A

O sparsentan é um substrato do CYP3A. A utilização concomitante com um indutor moderado ou forte do CYP3A, como rifampicina, efavirenz, dexametasona, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, diminui a exposição ao sparsentan, o que pode reduzir a eficácia do sparsentan. Por conseguinte, não é recomendada a coadministração com um indutor moderado ou forte do CYP3A.

Agentes redutores de ácido gástrico

Com base na análise farmacocinética (FC) da população, a utilização concomitante de um agente redutor de ácido durante o tratamento com sparsentan não teria um impacto estatisticamente significativo na variabilidade da FC do sparsentan. Os agentes modificadores do pH gástrico, como antiácidos, inibidores da bomba de prótons e agonistas dos receptores de histamina 2, podem ser utilizados concomitantemente com o sparsentan.

Efeito do sparsentan sobre outros medicamentos

In vitro, o sparsentan inibiu e induziu o CYP3A e induziu o CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19.

A coadministração de sparsentan no estado de equilíbrio com o substrato do CYP3A4 midazolam não teve qualquer efeito sobre a exposição sistêmica de midazolam.

A coadministração de sparsentan no estado de equilíbrio com o substrato do CYP2B6 bupropiom diminuiu a $C_{\text{máx.}}$ de bupropiom em 1,5 vezes e a $AUC_{0-\text{inf}}$ em 1,5 vezes. Não é necessário ajustar a dose ao combinar sparsentan no estado de equilíbrio com um substrato de CYP3A4 ou CYP2B6.

O significado da indução do CYP2C9 e CYP2C19 pelo sparsentan não foi avaliado num estudo clínico. A coadministração de sparsentan com um substrato do CYP2C9, como s-varfarina, fenitoína e ibuprofeno ou com substratos do CYP2C19, como omeprazol e fenitoína, deve ser efetuada com precaução.

O significado da inibição de CYP3A4 após uma dose única de sparsentan não foi avaliado num estudo clínico. O sparsentan é um inibidor do CYP3A4 e, portanto, poderá afetar a FC de medicamentos que são substratos do CYP3A4 quando é iniciado o tratamento com sparsentan. Por conseguinte, o início do sparsentan como medicamento concomitante com um substrato do CYP3A4, como alfentanil, conivaptan, indinavir, ciclosporina e tacrolimus, deve ser efetuado com precaução.

In vitro, o sparsentan é um inibidor dos transportadores P-gp, BCRP, OATP1B3 e OAT3 em concentrações relevantes.

O significado da inibição de P-gp pelo sparsentan não foi avaliado num estudo clínico. A coadministração de sparsentan com um substrato de inibição de P-gp deve ser efetuada com precaução se se tiver conhecimento de que a inibição de P-gp tem um efeito significativo na absorção.

A coadministração de sparsentan com pitavastatina (um substrato de OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) diminuiu a $C_{\text{máx.}}$ de pitavastatina em 1,2 vezes e a $AUC_{0-\text{inf}}$ em 1,4 vezes. Não é necessário ajustar a dose ao combinar sparsentan com um substrato de OATP1B1, OATP1B3 ou BCRP.

Não foi realizado qualquer estudo clínico que investigasse o efeito do sparsentan num substrato de OAT3 sensível. No entanto, a uma dose de 800 mg, o sparsentan não parece afetar o biomarcador 6 β -hidroxicortisol (substrato de OAT3), indicando que o efeito clínico é, muito provavelmente, limitado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com sparsentan apenas deve ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar quando se tiver verificado a ausência de gravidez. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar uma contraceção eficaz durante e até 1 mês após o tratamento ser interrompido.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sparsentan em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Filspari é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Os dados físico-químicos sugerem excreção de sparsentan no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para recém-nascidos/lactentes. O sparsentan não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de sparsentan na fertilidade humana. Os dados relativos a animais não indicaram qualquer enfraquecimento da fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Filspari pode ter influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de sparsentan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve, no entanto, ter-se em conta que podem ocorrer tonturas ao tomar sparsentan (ver secção 4.8). Os doentes com tonturas devem ser aconselhados a abster-se de conduzir ou utilizar máquinas até os sintomas terem desaparecido.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentemente reportadas foram hipotensão (9 %), hipercaliemia (7 %), tonturas (7 %) e edema periférico (5 %). A reação adversa grave mais frequentemente reportada foi insuficiência renal aguda (1 %).

Tabela de reações adversas

Foram obtidos dados de segurança de apoio em 27 ensaios clínicos que envolveram mais de 500 doentes expostos a sparsentan na população com doença renal crónica, incluindo NIgA e FSGS (ver secção 5.1).

As reações adversas relatadas estão listadas na tabela abaixo de acordo com a classe de sistemas de órgãos e a convenção sobre frequência do MedDRA: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$).

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas observadas durante os ensaios clínicos

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	-	Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercaliemia	-
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleia	-

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hipotensão Hipotensão ortostática	-
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal Insuficiência renal aguda	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico Fadiga	-
Exames complementares de diagnóstico	Creatininemia aumentada Transaminase elevada ^a	-

^a Transaminase elevada inclui termos preferenciais de alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, gama-glutamilttransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição da hemoglobina

No PROTECT, foi relatada anemia ou diminuição da hemoglobina como uma RAM em 2 (< 1 %) indivíduos tratados com sparsentan em comparação com 2 (< 1 %) indivíduos tratados com irbesartan. Globalmente, foi reportada hemoglobina ≤ 9 g/dl em qualquer altura após o tratamento em 5 (2,5 %) indivíduos no braço do tratamento com sparsentan e em 3 (1,5 %) indivíduos no braço do tratamento com irbesartan. Pensa-se que esta diminuição se deve, em parte, a hemodiluição. Não houve interrupções do tratamento devido a anemia.

Acontecimentos adversos associados à função hepática

No PROTECT, um total de 6 (3 %) indivíduos no grupo do sparsentan e 4 (2 %) indivíduos no grupo do irbesartan registou uma elevação das transaminases hepáticas superior a 3 vezes o limite superior do intervalo normal sem elevação da bilirrubina total, após receber o medicamento do estudo durante 168 a 407 dias, respetivamente. Todos os acontecimentos foram não graves e assintomáticos, a maioria foi de intensidade ligeira ou moderada, todos foram reversíveis e foram identificados outros motivos como potenciais fatores causais ou como contribuindo potencialmente para elevações das transaminases. Não foram observados sintomas clínicos de lesão hepática. No grupo do sparsentan, o medicamento do estudo foi descontinuado em 3 indivíduos após reintrodução positiva, enquanto, em 2 indivíduos, o tratamento com o sparsentan foi reiniciado sem elevações repetidas das enzimas hepáticas.

Lesão renal aguda

No PROTECT, foram relatadas RAM de lesão renal aguda em 4 (2 %) indivíduos no grupo do sparsentan e 2 (1 %) indivíduos no grupo do irbesartan. Quatro indivíduos (2 %) que receberam sparsentan relataram lesão renal aguda grave, que foi reversível em todos os casos. Nenhum dos casos de lesão renal aguda grave necessitou de diálise. No grupo do sparsentan, o medicamento do estudo foi descontinuado em 3 indivíduos.

Hipercaliemia

No PROTECT, a hipercaliemia foi relatada como uma RAM em 18 (9 %) indivíduos tratados com sparsentan, em comparação com 16 (8 %) indivíduos tratados com irbesartan. Todos os acontecimentos foram não graves nos indivíduos tratados com sparsentan, a maioria foi de intensidade ligeira a moderada e todos foram reversíveis. Não houve descontinuações do tratamento devido a hipercaliemia. O risco de hipercaliemia aumenta em doentes com uma TFG_e mais baixa.

Hipotensão

Foi relatada hipotensão durante o tratamento com sparsentan. No PROTECT, foi relatada uma tensão arterial sistólica < 100 mmHg ou uma redução da tensão arterial sistólica superior a 30 mmHg em 10 % e 8 % dos indivíduos tratados com sparsentan, respetivamente, versus 9 % e 6 % dos indivíduos tratados com irbesartan. Nos indivíduos tratados com sparsentan, apenas 15 indivíduos (7,4 %) tinham

mais de 65 anos. A hipotensão foi relatada em 17 (9 %) indivíduos com < 65 anos de idade e em 5 (33 %) indivíduos com 65 a 74 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O sparsentan foi administrado em doses de até 1600 mg/dia em indivíduos saudáveis sem evidência de toxicidades limitantes da dose. Os doentes que sofrem de sobredosagem (possivelmente com sinais e sintomas de hipotensão) devem ser acompanhados de perto e deve ser-lhes administrado o tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, código ATC: C09XX01

Mecanismo de ação

Sparsentan é um antagonista duplo do recetor de endotelina/angiotensina.

É uma molécula única que funciona como um antagonista de dupla ação de elevada afinidade, tanto do RET_A como do RAT₁. Endotelina 1, via RET_A e angiotensina II, via RAT₁, medeiam processos que levam à progressão da NIgA através de ações hemodinâmicas e proliferação de células mesangiais, aumento da expressão e atividade de mediadores pró-inflamatórios e profibróticos, lesão de podócitos e stresse oxidativo. O sparsentan inibe a ativação tanto do RET_A como do RAT₁, reduzindo assim a proteinúria e retardando a progressão da doença renal.

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo aleatorizado, de controlo positivo e por placebo, com indivíduos saudáveis, o sparsentan causou um prolongamento ligeiro do QTcF com um efeito de pico de 8,8 ms (IC de 90 %: 5,9, 11,8) a 800 mg e de 8,1 ms (5,2, 11,0) a 1600 mg. Num estudo adicional com indivíduos saudáveis, numa exposição ao sparsentan superior a mais de 2 vezes a exposição à dose humana máxima recomendada, o efeito de pico foi de 8,3 (6,69, 9,90) ms. Por conseguinte, é improvável que o sparsentan tenha um efeito clinicamente relevante no prolongamento do QT.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do sparsentan foram avaliadas no PROTECT em doentes com NIgA.

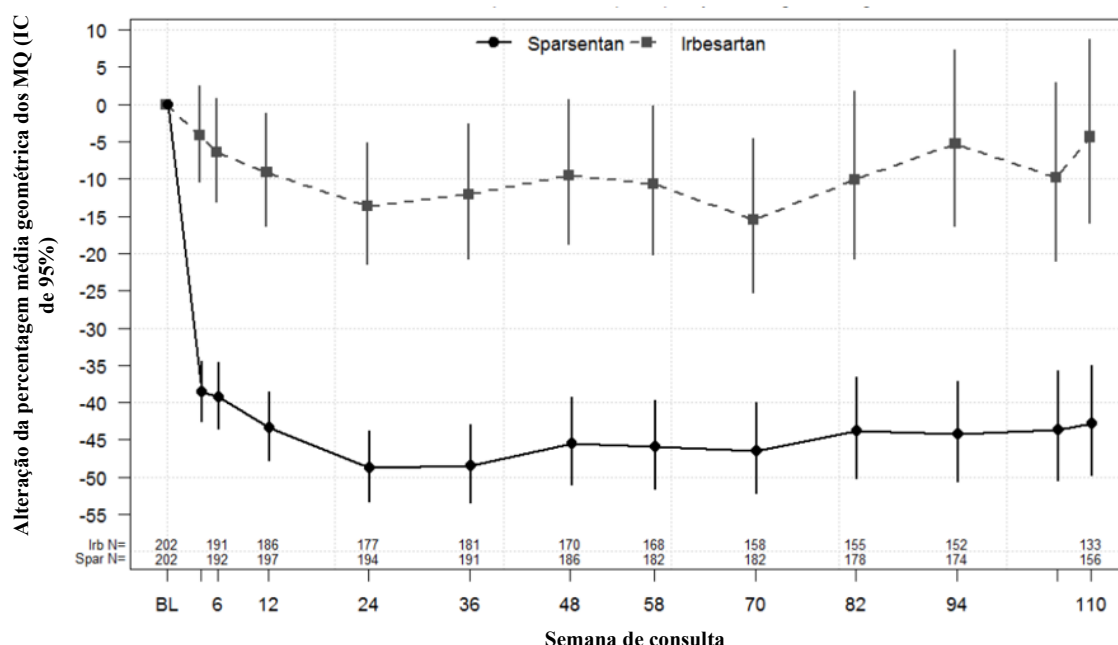
PROTECT é um ensaio global de fase 3 aleatório, em dupla ocultação (110 semanas), controlado ativamente e multicêntrico, em doentes com NIgA. O ensaio incluiu doentes com idade ≥ 18 anos, incluindo 15 (8 %) doentes tratados com sparsentan com idade > 65 anos, com uma TFG_e ≥ 30 ml/min/1,73 m² e excreção urinária de proteínas total ≥ 1,0 g/dia. Antes da inscrição, foi administrada aos doentes a dose máxima tolerada de um inibidor da ECA e/ou de um BRA durante, pelo menos, 3 meses. A terapia com inibidores da ECA e/ou o BRA foi interrompida antes de iniciar o sparsentan. Foram excluídos os doentes com um valor de inicial de potássio superior a 5,5 mmol/l.

Um total de 404 doentes aleatórios recebeu sparsentan (n = 202) ou irbesartan (n = 202). O tratamento foi iniciado com sparsentan 200 mg uma vez por dia ou irbesartan 150 mg uma vez por dia. Após 14 dias, a dose devia ser titulada, conforme tolerado, até à dose recomendada de sparsentan 400 mg uma vez por dia ou irbesartan 300 mg uma vez por dia. A tolerabilidade da dose foi definida como tensão arterial sistólica > 100 mmHg e tensão arterial diastólica > 60 mmHg após 2 semanas e sem AA (por exemplo, edema agravado) ou resultados laboratoriais (por exemplo, potássio sérico > 5,5 mEq/l [5,5 mmol/l]). Os inibidores do SRAA ou do sistema de endotelina foram proibidos durante o ensaio. Foram permitidas outras classes de agentes anti-hipertensores, conforme necessário, para atingir a tensão arterial alvo. O tratamento com agentes imunossuppressores foi permitido durante o ensaio, de acordo com o critério do investigador.

As características de linha de base para a TFGe e proteinúria eram comparáveis entre os grupos de tratamento. A população total tinha uma média (DP) da TFGe de 57 (24) ml/min/1,73 m² e uma razão de proteína/creatinina na urina (RPCU) mediana de 1,24 g/g (intervalo interquartil: 0,83; 1,77). A idade média era de 46 anos (intervalo de 18 a 76 anos); 70 % eram homens, 67 % brancos, 28 % asiáticos, 1 % negros ou afro-americanos e 3 % eram de outras raças.

A análise primária (preliminar) da proteinúria foi realizada 36 semanas após a aleatorização de aproximadamente 280 indivíduos, para determinar se o efeito do tratamento do objetivo de eficácia primário, a mudança em relação ao inicial na RPCU na semana 36, era estatisticamente significativo. O ensaio atingiu o seu objetivo primário, que foi uma mudança em relação ao inicial na RPCU na semana 36. A média geométrica na PCU na semana 36 foi de 0,62 g/g no braço com sparsentan versus 1,07 g/g no braço com irbesartan. A alteração percentual da média dos mínimos quadrados geométricos na PCU relativamente à linha de base na semana 36 foi de -49,8 % (intervalo de confiança [IC] de 95 %: -54,98; -43,95) no braço com sparsentan versus -15,1 % (IC de 95 %: -23,72; -5,39) no braço com irbesartan (p < 0,0001). Na análise final, o sparsentan demonstrou um efeito de tratamento antiproteinúrico rápido e duradouro ao longo de 2 anos, com uma média geométrica na PCU na semana 110 de 0,64 g/g no braço com sparsentan versus 1,09 g/g no braço com irbesartan, representando uma redução média de 43 % em relação ao inicial (IC de 95 %: -49,75, -34,97), em comparação com apenas 4,4 % para o irbesartan (IC de 95 %: -15,84, 8,70). Melhoria na redução da proteinúria foi consistentemente observada com o sparsentan logo à 4.^a semana e mantida até à semana 110 (Figura 1).

Figura 1: Alteração percentual em relação à linha de base da razão de proteína/creatinina na urinapor consulta (PROTECT)



Notas: A relação média dos mínimos quadrados geométricos ajustados de PCU em relação à linha de base foi baseada num modelo de medidas longitudinais repetidas estratificado pelo rastreio da TFGe e proteinúria, reportado como alteração percentual juntamente com o respetivo IC de 95 %. A análise incluiu dados de PCU durante o período de dupla ocultação de todos os doentes aleatórios que receberam, pelo menos, 1 dose do medicamento do estudo. A linha de base foi definida como a última observação não omissa antes e incluindo o início da dose.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; MQ = mínimos quadrados; (R)PCU = (razão de) proteína/creatinina na urina.

TFG estimada

Na altura da análise de confirmação, a melhoria na curva crónica da TFGe a 2 anos (a partir das 6 semanas) era de 1,1 ml/min/1,73 m² por ano com sparsentan em comparação com irbesartan (IC de 95 %: 0,07, 2,12; p = 0,037) e a melhoria correspondente na curva total da TFGe a 2 anos (desde a linha de base) era de 1,0 ml/min/1,73 m² por ano (IC de 95 %: -0,03, 1,94; p = 0,058). A alteração absoluta a partir da linha de base da TFGe a 2 anos foi de -5,8 ml/min/1,73 m² (IC de 95 %: -7,38, -4,24) para o sparsentan em comparação com -9,5 ml/min/1,73 m² (IC de 95 %: -11,17, -7,89) para o irbesartan.

Informações adicionais

Dois grandes ensaios controlados e aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) examinaram a utilização da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador do recetor da angiotensina II. O ONTARGET foi um estudo realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular ou diabetes mellitus tipo II acompanhada de evidências de danos no órgão-alvo. O VA NEPHRON-D foi um estudo em doentes com diabetes mellitus tipo II e nefropatia diabética. Estes estudos não demonstraram qualquer efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e na mortalidade, tendo sido observado um risco acrescido de hipercaliemia, lesão renal aguda e/ou hipotensão em comparação com a monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores do recetor da angiotensina II. Os inibidores da ECA e os bloqueadores do recetor da angiotensina II não devem, portanto, ser utilizados de forma concomitante em doentes com nefropatia diabética. O ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) foi um estudo concebido para testar o benefício de adicionar aliskireno a uma terapia padrão de um inibidor da ECA ou um bloqueador do recetor da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo II e insuficiência renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo foi encerrado prematuramente devido a um risco acrescido de resultados adversos. Morte cardiovascular e AVC foram ambos mais frequentes em termos numéricos

no grupo com alisquireno do que no grupo com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram relatados com maior frequência no grupo com alisquireno do que no grupo com placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Filspari em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de nefropatia por imunoglobulina A (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma dose oral única de 400 mg de sparsentan, o tempo mediano para o pico da concentração plasmática é de aproximadamente 3 horas.

Após uma dose oral única de 400 mg de sparsentan, a média geométrica da $C_{máx.}$ e da AUC são de 6,97 µg/ml e 83 µg × h/ml, respetivamente. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são atingidos no prazo de 7 dias, sem acumulação de exposição na dose recomendada.

Após uma dose diária de 400 mg de sparsentan, a $C_{máx.}$ e a AUC da média geométrica no estado de equilíbrio são de 6,47 µg/ml e 63,6 µg × h/ml, respetivamente.

Efeito alimentar

Em doses de 400 mg e inferiores, o efeito de uma refeição rica em gordura sobre a exposição ao sparsentan não era clinicamente relevante. Sparsentan pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população, o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio é de 61,4 l.

O sparsentan tem uma forte ligação (> 99 %) às proteínas plasmáticas humanas com ligação preferencial à albumina e ligação moderada à glicoproteína ácida alfa-1.

Biotransformação

O sparsentan é metabolizado primariamente pelo CYP3A4 com uma pequena contribuição do CYP2C8, 2C9 e 3A5. O composto original é a entidade predominante no plasma humano, representando aproximadamente 90 % da radioatividade total em circulação. Um metabolito hidroxilado menor foi o único metabolito no plasma que representou > 1 % da radioatividade total (aproximadamente 3 %). A principal via metabólica do sparsentan foi a oxidação e a desalquilação e foram identificados 9 metabolitos em fezes, plasma e urina humanos.

Eliminação

A depuração do sparsentan é dependente do tempo. Com base na análise farmacocinética da população, a depuração aparente é de 3,88 l/h, aumentando para 5,11 l/h no estado de equilíbrio.

A vida média do sparsentan no estado de equilíbrio é estimada em 9,6 horas.

Após uma dose única de 400 mg de sparsentan radiomarcado, 82% da radioatividade doseada foi recuperada num período de colheita de 10 dias: 80 % através das fezes com 9 % como inalterado e 2 % através da urina com uma quantidade insignificante como inalterado.

Linearidade/não linearidade

A $C_{\text{máx}}$ e a AUC do sparsentan aumentam menos do que proporcionalmente após a administração de doses únicas de 200 mg a 1600 mg. O sparsentan demonstrou uma farmacocinética dependente do tempo sem acumulação da $C_{\text{máx}}$ e diminuição da AUC no estado de equilíbrio após uma dose diária de 400 ou 800 mg.

Populações especiais

Idosos

A análise farmacocinética da população não encontrou qualquer efeito significativo da idade sobre a exposição ao plasma de sparsentan. Não é necessário ajustar a dose para doentes idosos (ver secção 4.2). O sparsentan não foi estudado em doentes de idade > 75 anos.

Insuficiência hepática

Num estudo dedicado à insuficiência hepática, a exposição sistémica após uma dose única de 400 mg de sparsentan foi semelhante em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada inicial (classificação Child-Pugh A ou Child-Pugh B) em comparação com doentes com função hepática normal. Não é necessário ajustar a dose em doentes com insuficiência hepática leve ou moderada. O sparsentan deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada (ver secções 4.2 e 4.4).

Não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática grave, pelo que o sparsentan não é recomendado nestes doentes (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.2).

Insuficiência renal

Com base na análise farmacocinética da população em doentes com doença renal crónica com doença renal ligeira (clearance da creatina de 60 a 89 ml/min), moderada (clearance da creatina de 30 a 59 ml/min) e grave (clearance da creatina de 15 a 29 ml/min), não há efeito clinicamente significativo de insuficiência renal na farmacocinética em comparação com a função renal normal (clearance da creatina ≥ 90 ml/min). Não há dados disponíveis em doentes com doença renal em fase terminal (clearance da creatina < 15 ml/min).

Com base nos dados limitados disponíveis, não se pode recomendar qualquer ajuste de dose para doentes com doença renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m², ver secção 4.2). O sparsentan não foi estudado em doentes com doença renal grave ou submetidos a diálise, pelo que o sparsentan não é recomendado nestes doentes. O sparsentan não foi estudado em doentes que receberam um transplante renal, pelo que o sparsentan deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes (ver secção 4.2).

Outras populações especiais

As análises farmacocinéticas da população indicam que não existe um efeito clinicamente significativo da idade, sexo ou raça na farmacocinética do sparsentan.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento juvenil.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, foi observada toxicidade de desenvolvimento em ambas as espécies. Em ratos, foram observados efeitos teratogênicos dependentes da dose na formação de malformações craniofaciais, anomalias esqueléticas, aumento da letalidade embrio-fetal e redução do peso fetal em todas as doses de sparsentan testadas em exposições 8 vezes e 13 vezes sobre a AUC para 800 mg/dia e 400 mg/dia em humanos. Em coelhos, não houve malformações fetais ou efeitos na viabilidade ou crescimento embrio-fetal, mas ocorreu um aumento em variações esqueléticas (costelas cervicais supranumerárias) com uma exposição de aproximadamente 0,10 e 0,2 vezes a AUC em humanos a 800 mg/dia e 400 mg/dia.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, foi observada toxicidade materna, incluindo morte, a ~8 vezes e 13 vezes e toxicidade materna a ~2 vezes e 3 vezes a AUC em humanos a 800 mg/dia e 400 mg/dia. Ocorreu um aumento da mortalidade e uma diminuição do crescimento em crias a ~8 vezes e 13 vezes e uma diminuição do crescimento a ~2 vezes e 3 vezes a AUC em humanos a 800 mg/dia e 400 mg/dia.

Estudos em animais juvenis

Os estudos em animais juvenis em ratos demonstraram que não foram observados efeitos toxicológicos adversos gerais até 10 mg/kg/dia e não ocorreu qualquer toxicidade reprodutiva em machos ou fêmeas até 60 mg/kg/dia quando a dosagem foi iniciada no dia 14 pós-natal (DPN) (equivalente a crianças de 1 ano de idade). A toxicidade vascular ocorreu nas doses ≥ 3 mg/kg/dia quando a dosagem foi iniciada no dia 7 pré-natal (DPN) (equivalente a recém-nascidos).

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

As conclusões dos estudos para o sparsentan demonstram que o sparsentan é considerado como não sendo persistente, bioacumulável e tóxico (PBT) nem muito persistente ou muito bioacumulável (mPmB). Não se antecipa um risco para estações de tratamentos de esgotos, águas superficiais, águas subterrâneas, sedimentos e compartimento terrestre com base na utilização prescrita do sparsentan (ver seção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Lactose
Amido glicolato de sódio (tipo A)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Álcool polivinílico
Macrogol
Talco
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com tampa de polipropileno segura para crianças.

Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização do Filspari em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve garantir que em cada Estado Membro onde o Filspari é comercializado, todos os doentes que se prevê que venham a utilizar Filspari têm acesso aos seguintes pacotes educativos:

Cartão do doente:

- Descrição do risco teratogénico associado à utilização de Filspari
- Instrução para não tomar Filspari em caso de gravidez ou de plano para engravidar
- Para mulheres com potencial para engravidar, recomendação de utilização de métodos contraceptivos eficazes
- Instrução para efetuar testes de gravidez antes de iniciar a toma de Filspari
- Instrução para falar imediatamente com o seu médico em caso de gravidez ou de suspeita de gravidez
- Instrução para controlar regularmente a função hepática (níveis de aminotransferase sérica e bilirrubina total)
- Sinais ou sintomas de lesão hepática farmacoinduzida e quando deve procurar a atenção de um profissional de saúde

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO PARA A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para melhor caracterizar a eficácia e a segurança a longo prazo do Filspari no tratamento de adultos com nefropatia por imunoglobulina A primária, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado enviará os resultados finais (Relatório do Estudo Clínico) do estudo PROTECT, um ensaio global de fase 3, aleatório, em dupla ocultação, controlado ativamente e multicêntrico em doentes com nefropatia por imunoglobulina A primária.	30 de setembro de 2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Filspari 200 mg, comprimidos revestidos por película
sparsentan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de sparsentan.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1788/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Filspari 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Filspari 200 mg, comprimidos revestidos por película
sparsentan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sparsentan.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1788/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Filspari 400 mg, comprimidos revestidos por película
sparsentan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sparsentan.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1788/00230 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Filspari 400 mg, comprimidos revestidos por película
sparsentan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sparsentan.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1788/00230 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Cartão do doente

Página 4 (verso)

Página 1 (frente)

<p>Centro de tratamento: _____</p> <p>Nome do médico que lhe prescreve o tratamento: _____</p> <p>Número de telefone do médico que lhe prescreve o tratamento: _____</p> <p>Para obter mais informações sobre o Filspari, leia atentamente o folheto de informações para o doente. Se tiver dúvidas relativamente ao seu tratamento, fale com o seu médico.</p> <p>Vifor France</p>	<p>Cartão do doente - Filspari</p> <p>Alerta de segurança importante para doentes que tomam Filspari</p> <p>Este cartão contém informações de segurança importantes de que deve estar ciente ao receber tratamento com Filspari. Tenha sempre este cartão consigo e apresente a qualquer médico envolvido nos seus cuidados médicos.</p> <p>Se ficar grávida ou pensar que pode estar grávida enquanto estiver a tomar Filspari ou pouco tempo após parar a toma de Filspari (até 1 mês), ou se sentir sinais de que o seu fígado poderá não estar a funcionar corretamente, fale imediatamente com o seu médico.</p>
---	---

Página 2 (interior esquerda)

Página 3 (interior direita)

<p>Gravidez Não tome Filspari se estiver grávida ou se planeia engravidar. Filspari pode prejudicar o feto.</p> <p>Contraceção Se houver a possibilidade de engravidar, utilize um método contraceptivo fiável (contraceção) enquanto toma Filspari e durante 1 mês após parar o tratamento. Fale com o seu médico sobre este tópico.</p> <p>Teste de gravidez Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico irá solicitar um teste de gravidez antes de começar a tomar Filspari.</p>	<p>Monitorização da função hepática O seu médico irá verificar, antes de iniciar o tratamento e a intervalos regulares durante o tratamento, se o seu fígado está a funcionar corretamente e, se necessário, irá interromper o Filspari. É importante que realize estes testes conforme indicado pelo seu médico.</p> <p>Sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar corretamente: náuseas (vontade de vomitar), vômitos, febre (temperatura alta), dor no estômago (abdômen), icterícia (amarelecimento da pele ou do branco dos olhos), urina escura, comichão na pele, letargia ou fadiga (cansaço ou exaustão involuntária), sintomas gripais (dores nas articulações e músculos com febre) Se notar algum destes sinais, informe imediatamente o seu médico.</p>
---	---

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Filspari 200 mg, comprimidos revestidos por película
Filspari 400 mg, comprimidos revestidos por película
sparsentan

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- Este folheto também contém um Cartão do doente. Leia-o, pois contém informações de segurança importantes que deve conhecer antes e durante o tratamento com Filspari.

O que contém este folheto:

1. O que é Filspari e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Filspari
3. Como tomar Filspari
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Filspari
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Filspari e para que é utilizado

Filspari contém a substância ativa sparsentan. Filspari funciona bloqueando os recetores (alvos) para duas hormonas chamadas endotelina e angiotensina, que estão envolvidas na regulação da função renal.

Filspari é utilizado para tratar a nefropatia por imunoglobulina A (NIgA) primária em adultos com uma excreção urinária de proteínas $\geq 1,0$ g/dia (ou uma razão de proteína/creatinina $\geq 0,75$ g/g).

A NIgA primária é uma doença causada pelo sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) que produz uma versão defeituosa de um anticorpo, chamado imunoglobulina A (IgA), que se acumula em aglomerados de pequenos vasos sanguíneos no rim, chamados glomérulos, que filtram o sangue. Esta acumulação danifica os glomérulos, causando a fuga de sangue e proteína para a urina.

Filspari bloqueia os recetores (alvos) de duas hormonas, a endotelina e a angiotensina, que desempenham um papel na regulação dos processos do rim, como a inflamação que conduz à progressão de danos nos rins. Ao bloquear estes recetores, Filspari reduz a quantidade de proteína que vaza para a urina e, assim, ajuda a abrandar a progressão da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Filspari

Não tome Filspari

- se tem alergia ao sparsentan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar (ver a secção 2

“Gravidez e amamentação”).

- se toma qualquer um dos seguintes medicamentos utilizados principalmente para tratar a hipertensão:
 - bloqueadores do recetor da angiotensina (tais como irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan);
 - bloqueadores do recetor de endotelina (tais como bosentano, ambrisentano, macitentano, sitaxentan); ou
 - inibidores de renina (tais como alisquireno).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Filspari, se:

- tiver tensão arterial baixa (hipotensão). A tensão arterial baixa pode ocorrer mais frequentemente em doentes idosos – o seu médico pode verificar a sua tensão arterial durante o tratamento e alterar a dose de Filspari ou interromper o tratamento com Filspari, se necessário
- tiver função renal reduzida – o seu médico pode realizar testes adicionais para monitorizar o funcionamento dos seus rins (determinando os níveis de creatinina e potássio no seu sangue)
- ocorrer inchaço das mãos, tornozelos ou pés devido à acumulação de líquido no seu corpo – o seu médico poderá solicitar-lhe que tome medicamentos adicionais para remover água do seu corpo ou poderá alterar a dose de Filspari
- tiver problemas hepáticos – o seu médico fará análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento e a intervalos regulares durante o tratamento, para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente; o seu médico pode interromper o tratamento com Filspari, se necessário. Sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar corretamente: náuseas (vontade de vomitar), vómitos, febre (temperatura alta), dor no estômago (abdómen), icterícia (amarelecimento da pele ou do branco dos olhos), urina escura, comichão na pele, letargia ou fadiga (cansaço ou exaustão involuntária), síndrome gripal (dores nas articulações e músculos com febre). Se notar algum destes sinais, **informe imediatamente o seu médico**.

Crianças e adolescentes

Filspari não é recomendado para crianças com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Filspari

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que são utilizados para tratar a hipertensão.

Não tome Filspari se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos: bloqueadores do recetor da angiotensina, bloqueadores do recetor de endotelina e inibidores de renina (medicamentos que contêm alisquireno) (ver secção 2 “Não tome Filspari”).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

A utilização concomitante de Filspari com os seguintes medicamentos pode causar mais efeitos adversos:

- enalapril ou lisinopril (ou medicamentos similares chamados inibidores da ECA), normalmente utilizados para tratar a hipertensão ou por quaisquer outras razões. Os efeitos adversos poderão ser tensão arterial baixa ao levantar-se depois de estar sentado ou deitado, níveis elevados de potássio no sangue e função renal reduzida
- espironolactona ou eplerenona (ou medicamentos similares chamados AMR), normalmente utilizados para remover o excesso de líquidos ou para tratar doenças cardíacas, uma vez que pode aumentar o nível de potássio no seu sangue
- suplementos de potássio, medicamentos poupadores de potássio (tais como medicamentos para remover água do corpo ou diuréticos) ou substitutos do sal que contenham potássio, uma vez que podem aumentar o nível de potássio no seu sangue
- medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas (como itraconazol, fluconazol)

- medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas (como claritromicina, eritromicina).

O efeito de Filspari pode ser reduzido por medicamentos como:

- rifampicina utilizada para tratar infeções bacterianas
- alguns medicamentos para tratar infeções pelo VIH, como o efavirenz
- medicamentos para tratar a epilepsia como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
- hipericão (*Hypericum perforatum*) utilizada para a depressão e outras condições
- corticosteroides, como a dexametasona, utilizados principalmente para tratar a inflamação

O efeito de Filspari pode ser aumentado por medicamentos como:

- boceprevir ou telaprevir utilizados no tratamento da hepatite C
- conivaptan utilizado para tratar níveis baixos de sódio no sangue
- alguns medicamentos para tratar infeções pelo VIH, como indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodona utilizada para tratar a depressão
- medicamentos para suprimir o sistema imunitário e prevenir a rejeição de transplante, como ciclosporina e tacrolimus

Filspari com alimentos e bebidas

As pessoas a quem foi prescrito Filspari não devem consumir toranja nem sumo de toranja. Isto deve-se ao facto de a toranja e o sumo de toranja poderem causar mais efeitos adversos em combinação com Filspari.

Gravidez e amamentação

Não tome Filspari se estiver grávida se planeia engravidar. Filspari pode prejudicar o feto.

Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico irá solicitar-lhe que efetue um teste de gravidez antes de iniciar a toma de Filspari.

- Se houver a possibilidade de engravidar, utilize um método contraceutivo fiável (contraceção) enquanto toma Filspari e durante 1 mês após parar o tratamento. Fale com o seu médico sobre este tópico.
- Se ficar grávida ou pensar que pode estar grávida enquanto estiver a tomar Filspari ou pouco tempo após parar a toma de Filspari (até 1 mês), fale imediatamente com o seu médico.

Não se sabe se o Filspari é transferido para o leite materno. Não amamente enquanto estiver a tomar Filspari. Fale com o seu médico sobre este tópico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Filspari pode causar efeitos indesejáveis, tais como tonturas, que podem ter um efeito pouco significativo na sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4). Aguarde que estes efeitos desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Filspari contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que tem uma intolerabilidade a determinados açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Filspari contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) em cada comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Filspari

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose inicial recomendada é de um comprimido de 200 mg uma vez por dia. Após 14 dias, o seu médico irá aumentar a dose para 400 mg (2 comprimidos contendo 200 mg de Filspari ou 1 comprimido contendo 400 mg de Filspari) em comprimido uma vez por dia, tendo em consideração a sua tolerabilidade ao Filspari.

Tomar este medicamento

Engolir o comprimido inteiro para evitar o sabor amargo. Tomar com 1 copo de água.

Se tomar mais Filspari do que deveria

Se tiver tomado mais comprimidos do que os que lhe foram receitados, poderá sentir sinais e sintomas de hipotensão.

Se tomar demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Filspari

Ignore a dose em falta. Em seguida, tome a dose seguinte na hora regularmente programada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- tensão arterial baixa (hipotensão)
- sensação de tonturas ou atordoamento ao levantar-se ou sentar-se devido a uma queda da tensão arterial (hipotensão ortostática)
- tonturas
- elevados níveis de potássio no sangue (hipercaliemia)
- acumulação de líquidos no corpo (edema ou inchaço), especialmente nos tornozelos e nos pés
- fadiga (cansaço)
- redução da função renal (especialmente no início do tratamento; insuficiência renal)
- insuficiência renal súbita (especialmente no início do tratamento, lesão renal aguda)
- níveis aumentados de creatinina no sangue (um produto da decomposição do metabolismo muscular removido pelos rins)
- cefaleia
- alterações na função hepática, conforme medido em análises sanguíneas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- níveis baixos de eritrócitos (anemia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Filspari

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que contém Filspari

- A substância ativa é o sparsentan: cada comprimido revestido por película de Filspari 200 mg contém 200 mg de sparsentan; cada comprimido revestido por película de Filspari 400 mg contém 400 mg de sparsentan.
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, lactose (ver secção 2, “Filspari contém lactose”), amido glicolato de sódio (tipo A) (ver secção 2, “Filspari contém sódio”), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Filspari e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg de Filspari são revestidos por película, branco a creme, em forma oval com o número “105” de um lado. As dimensões dos comprimidos são, aproximadamente, 13 mm x 7 mm.

Os comprimidos revestidos por película de 400 mg de Filspari são revestidos por película, branco a creme, em forma oval com o número “021” de um lado. As dimensões dos comprimidos são, aproximadamente, 18 mm x 8 mm.

Os comprimidos revestidos por película de 200 mg e de 400 mg de Filspari são fornecidos num frasco de 30 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.