

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten
Filspari 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 200 mg sparsentan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 42 mg lactose.

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 400 mg sparsentan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 84 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken-witte, filmomhulde tablet met ovale vorm, ingeslagen met '105' aan de ene kant en blanco aan de andere kant. De afmetingen van de tabletten zijn ongeveer 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken-witte, filmomhulde tablet met ovale vorm, ingeslagen met '021' aan de ene kant en blanco aan de andere kant. De afmetingen van de tabletten zijn ongeveer 18 mm × 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Filspari is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met primaire immunoglobuline A-nefropathie (IgA-nefropathie) met een eiwitexcretie in urine $\geq 1,0$ g/dag (of een eiwit/creatinine ratio in urine $\geq 0,75$ g/g, zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met sparsentan moet worden gestart met een dosis van 200 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen en vervolgens worden verhoogd tot een onderhoudsdosering van 400 mg eenmaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid.

Voor stapsgewijze verhoging van de startdosering van 200 mg eenmaal daags naar de onderhoudsdosering van 400 mg eenmaal daags zijn filmomhulde tabletten van 200 mg en 400 mg beschikbaar voor het bereiken van de onderhoudsdosering.

Indien patiënten verdraagbaarheidsproblemen ervaren (systolische bloeddruk [SBD] ≤ 100 mmHg, diastolische bloeddruk ≤ 60 mmHg, verergering van oedeem of hyperkaliëmie), wordt aanpassing van gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen, gevolgd door tijdelijk afbouwen of staken van het gebruik van sparsentan aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Bij het hervatten van de behandeling met sparsentan na een onderbreking, kan herhaling van het oorspronkelijke doseringsschema worden overwogen. Onderbreking van de behandeling, al dan niet voorafgegaan door dosisverlaging van sparsentan kan worden overwogen op basis van aanhoudende hypotensie of veranderingen in de leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, dan moet de dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het normale geplande tijdstip worden ingenomen. Dubbele of extra doses mogen niet worden ingenomen.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing wordt bij oudere patiënten niet aangeraden (zie rubriek 5.2). Bij oudere patiënten moet de behandeling met sparsentan worden gestart met een dosis van 200 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen. De verhoging naar een onderhoudsdosering van 400 mg eenmaal daags moet zorgvuldig worden uitgevoerd op basis van de verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Op basis van farmacokinetische gegevens hoeft bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (classificatie Child-Pugh A of Child-Pugh B) de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Er is beperkte klinische ervaring met een matige leverfunctiestoornis. Wees daarom bij deze patiënten voorzichtig met het gebruik van sparsentan (zie rubriek 4.4).

Sparsentan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (classificatie Child-Pugh C) en wordt daarom bij deze patiënten niet aanbevolen voor gebruik.

Er is beperkte klinische ervaring met waarden voor aspartaataminotransferase (ASAT)/alanine-aminotransferase (ALAT) die meer dan tweemaal hoger zijn dan de bovengrens van het normale bereik ('upper limit of the normal range', ULN). Daarom mag er geen behandeling met sparsentan worden gestart bij patiënten met ASAT/ALAT $> 2 \times$ ULN (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte (chronische nierziekte ['chronic kidney disease', CKD] stadium 2; geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ['estimated glomerular filtration rate', eGFR] 60 tot 89 ml/min/1,73 m²) of matige (CKD stadia 3a en 3b; eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m²) nierziekte. Op basis van farmacokinetische gegevens kan geen dosisaanpassing worden aanbevolen voor patiënten met ernstige nierziekte (CKD stadium 4; eGFR

< 30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 5.2). Aangezien er beperkte klinische ervaring is met patiënten met ernstige nierziekte, wordt sparsentan bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sparsentan is niet onderzocht bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Wees bij deze patiënten daarom voorzichtig met het gebruik van sparsentan.

Sparsentan is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan. Bij deze patiënten wordt de behandeling met sparsentan niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Filspari bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar met IgA-nefropathie zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen de tabletten in hun geheel met water door te slikken om de bittere smaak te vermijden. Sparsentan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Gelijktijdig gebruik van angiotensinereceptorblokkers (ARB's), endothelinereceptorantagonisten (ERA's) of renineremmers (zie rubriek 4.4 en 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Behandeling met sparsentan mag alleen worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden als is vastgesteld dat er geen sprake is van een zwangerschap en er gebruik wordt gemaakt van effectieve contraceptie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Hypotensie

Hypotensie is geassocieerd met het gebruik van renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)-remmers, waaronder sparsentan. Hypotensie kan voorkomen tijdens behandeling met sparsentan en wordt vaker gemeld bij oudere patiënten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een risico op hypotensie moet de eliminatie of het aanpassen van andere antihypertensiva (bloeddrukverlagende geneesmiddelen) en het onderhouden van een juiste volumestatus worden overwogen. Als zich hypotensie ontwikkelt ondanks de eliminatie of het verlagen van andere antihypertensiva, moet een dosisverlaging of dosisonderbreking van sparsentan worden overwogen. Een tijdelijke hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verder gebruik van sparsentan; de behandeling kan worden hervat zodra de bloeddruk is gestabiliseerd.

Als de hypotensie aanhoudt ondanks de eliminatie of het verlagen van antihypertensiva, moet de dosis sparsentan worden verlaagd tot de aanvankelijke startdosis tot de bloeddruk stabiliseert. Dosisonderbreking van de behandeling met sparsentan moet worden overwogen als symptomen van hypotensie aanhouden na 2 weken van dosisverlaging. Wees voorzichtig met het gebruik van sparsentan bij patiënten met systolische bloeddrukwaarden ≤ 100 mmHg (zie rubriek 4.2). De stapsgewijze verhoging van sparsentan mag niet worden uitgevoerd bij patiënten met systolische bloeddrukwaarden ≤ 100 mmHg (zie rubriek 4.2).

Verstoorde nierfunctie

Een tijdelijke stijging van serumcreatinine is geassocieerd met het gebruik van RAAS-remmers, waaronder sparsentan. Een tijdelijke stijging van serumcreatinine kan voorkomen, vooral bij aanvang van een behandeling met sparsentan (zie rubriek 4.8). Periodieke controle van de serumcreatinine- en serumkaliumwaarden moet worden uitgevoerd bij patiënten die risico lopen. Wees voorzichtig met het gebruik van sparsentan bij patiënten met bilaterale nierarteriestenose.

Vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten met een $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, wordt sparsentan bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Vochtretentie

Vochtretentie is geassocieerd met geneesmiddelen die de endotheline type A-receptor ($ET_A R$) neutraliseren, waaronder sparsentan. Vochtretentie kan voorkomen tijdens de behandeling met sparsentan (zie rubriek 4.8). Als zich vochtretentie ontwikkelt tijdens de behandeling met sparsentan, wordt behandeling met diuretica aanbevolen, of moet de dosis bestaande diuretica worden verhoogd voordat de dosis sparsentan wordt aangepast. Behandeling met diuretica kan worden overwogen bij patiënten met bewijs van vochtretentie voordat de behandeling met sparsentan wordt gestart.

Sparsentan is niet onderzocht bij patiënten met hartfalen. Wees daarom voorzichtig met het gebruik van sparsentan bij patiënten met hartfalen.

Leverfunctie

Verhogingen van de ALAT of ASAT van ten minste $3 \times \text{ULN}$ zijn waargenomen bij sparsentan (zie rubriek 4.8). Er zijn geen gelijktijdige verhogingen van bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ of gevallen van leverfalen waargenomen bij patiënten behandeld met sparsentan. Daarom moeten om het risico op mogelijk ernstige hepatotoxiciteit te beperken, serumwaarden van aminotransferase en totaalbilirubine worden gecontroleerd voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens elke drie maanden.

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van hepatisch letsel. Als patiënten aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALAT- en/of ASAT-verhoging ontwikkelen, of als verhogingen gepaard gaan met een stijging van bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$, of als een ALAT- en/of ASAT-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van hepatisch letsel (bijv. geelzucht), dan moet de sparsentantherapie worden stopgezet.

Overweeg het opnieuw opstarten van sparsentan alleen als leverenzymwaarden en bilirubine terugkeren naar de waarden van voor de behandeling en alleen bij patiënten zonder klinische symptomen van hepatotoxiciteit. Vermijd het starten van sparsentan bij patiënten met verhoogde aminotransferase ($> 2 \times \text{ULN}$) voorafgaand aan de start met het geneesmiddel (zie rubriek 4.2).

Er is beperkte klinische ervaring met matige verstoorde leverfunctie. Wees daarom voorzichtig met het gebruik van sparsentan bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er bestaat bewijs dat het gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers (gedeeltelijk een mechanisme van sparsentan) of renineremmers wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1). Indien dubbele-blokkadetherapie absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen gebeuren onder specialistisch toezicht en onderworpen aan de regelmatige nauwkeurige monitoring van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

Hyperkaliëmie

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een serumkaliumgehalte $> 5,5$ mmol/l. Net als bij andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, kan tijdens de behandeling met sparsentan hyperkaliëmie optreden voornamelijk bij aanwezigheid van nierfunctiestoornissen en/of hartfalen. Nauwkeurige monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen bij risicopatiënten. Als patiënten klinisch significante hyperkaliëmie ervaren, wordt de aanpassing van gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen, of tijdelijk afbouwen of staken aanbevolen. Als het serumkaliumgehalte $> 5,5$ mmol/l is, moet staken worden overwogen.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet; dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met ARB's, ERA's en renineremmers

Gelijktijdig gebruik van sparsentan met ERA's zoals bosentan, ambrisentan, macitentan en sitaxentan; ARB's zoals irbesartan, losartan, valsartan, candesartan en telmisartan; of renineremmers zoals aliskiren is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en mineralocorticoïdreceptorremmers

Gelijktijdige toediening van sparsentan met mineralocorticoïdreceptorremmers (aldosteronreceptorantagonisten) zoals spironolacton en finerenon gaat naar verwachting gepaard met een verhoogd risico op hyperkaliëmie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de combinatie van sparsentan met ACE-remmers zoals enalapril of lisinopril. Klinische onderzoeksgegevens hebben uitgewezen dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen, zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) dan bij het gebruik van een enkelvoudige blokkade van het RAAS (zie rubriek 5.1). Wees voorzichtig met het gebruik van sparsentan in combinatie met ACE-remmers zoals enalapril of lisinopril, en monitor de bloeddruk, kaliumwaarden en nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica

Aangezien hyperkaliëmie kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het angiotensine II-receptor type 1 (AT₁R) neutraliseren (zie rubriek 4.8), kan gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica zoals spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, of kaliumbevattende zoutvervangers het risico op hyperkaliëmie verhogen en wordt daarom niet aanbevolen.

Effect van andere geneesmiddelen op sparsentan

Sparsentan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)3A.

Sterke en matige CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van sparsentan met itraconazol (een sterke CYP3A-remmer) verhoogde de C_{\max} van sparsentan met een factor 1,3 en de $AUC_{0-\infty}$ met een factor 2,7. Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-remmer zoals boceprevir, telaprevir, claritromycine, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazol, nefazodon, ritonavir, grapefruit en grapefruitsap, wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van sparsentan met cyclosporine (een matige CYP3A-remmer) verhoogde de C_{\max} van sparsentan met een factor 1,4 en de $AUC_{0-\infty}$ met een factor 1,7. Wees voorzichtig met gelijktijdige toediening met een matige CYP3A-remmer zoals conivaptan, fluconazol en nelfinavir.

CYP3A-inductoren

Sparsentan is een CYP3A-substraat. Gelijktijdig gebruik met een matige of sterke CYP3A-inductor zoals rifampicine, efavirenz, dexamethason, carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital verlaagt de blootstelling aan sparsentan, wat de werkzaamheid van sparsentan kan verminderen. Daarom wordt gelijktijdige toediening met een matige of sterke CYP3A-inductor niet aanbevolen.

Maagzuurremmende middelen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse zou gelijktijdig gebruik van een zuurremmend middel tijdens behandeling met sparsentan geen statistisch significante invloed hebben op de variabiliteit van de farmacokinetiek van sparsentan. Middelen die de pH in de maag veranderen zoals maagzuurremmers, protonpompremmers en histamine-2-receptorantagonisten kunnen gelijktijdig worden gebruikt met sparsentan.

Effect van sparsentan op andere geneesmiddelen

In vitro was sparsentan zowel een remmer als inductor van CYP3A en een inductor van CYP2B6, CYP2C9 en CYP2C19.

Gelijktijdige toediening bij een steady state van sparsentan met het CYP3A4-substraat midazolam had geen effect op de systemische blootstelling aan midazolam. Gelijktijdige toediening bij een steady state van sparsentan met het CYP2B6-substraat bupropion verlaagde de C_{\max} van bupropion met een factor 1,5 en de $AUC_{0-\infty}$ met een factor 1,5. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer sparsentan bij een steady state wordt gecombineerd met een CYP3A4- of CYP2B6-substraat.

De significantie van de inductie van CYP2C9 en CYP2C19 door sparsentan is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek. Wees voorzichtig met gelijktijdige toediening van sparsentan met een CYP2C9-substraat zoals s-warfarine, fenytoïne en ibuprofen of een CYP2C19-substraat zoals omeprazol en fenytoïne.

De significantie van de remming van CYP3A4 na een enkelvoudige dosis van sparsentan is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek. Sparsentan is een remmer van CYP3A4 en kan daardoor de farmacokinetiek van geneesmiddelen beïnvloeden die substraten zijn van CYP3A4 wanneer de behandeling met sparsentan wordt gestart. Wees daarom voorzichtig met het starten van sparsentan als gelijktijdig geneesmiddel met een CYP3A4-substraat zoals alfentanil, conivaptan, indinavir, cyclosporine en tacrolimus.

In vitro is sparsentan een remmer van de transporteiwitten Pgp, BCRP, OATP1B3 en OAT3 bij relevante concentraties.

De significantie van de remming van Pgp door sparsentan is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek. Wees voorzichtig met gelijktijdige toediening van sparsentan met een Pgp-remmer-substraat als bekend is dat de remming van Pgp een aanzienlijk effect heeft op de absorptie. Gelijktijdige toediening van sparsentan met pitavastatine (een substraat van OATP1B1, OATP1B3 en BCRP) verlaagde de C_{\max} van pitavastatine met een factor 1,2 en de $AUC_{0-\infty}$ met een factor 1,4. Er is

geen dosisaanpassing nodig wanneer sparsentan wordt gecombineerd met een OATP1B1-, OATP1B3- of BCRP-substraat.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om het effect van sparsentan op een gevoelig OAT3-substraat te onderzoeken. Met een dosis van 800 mg lijkt sparsentan echter geen invloed te hebben op de biomarker 6 β -hydroxycortisol (een substraat van OAT3), wat erop wijst dat het klinische effect waarschijnlijk beperkt is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag behandeling met sparsentan alleen worden gestart als is vastgesteld dat er geen sprake is van een zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van sparsentan bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Filspari is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens duiden erop dat sparsentan wordt uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Sparsentan mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van sparsentan op de vruchtbaarheid van de mens. Gegevens uit dieronderzoek wezen niet op een verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Filspari kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van sparsentan op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er bestaat echter een kans dat duizeligheid optreedt bij het gebruik van sparsentan (zie rubriek 4.8). Patiënten die duizeligheid ervaren, moeten het advies krijgen om niet te rijden en geen machines te bedienen tot de symptomen zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren hypotensie (9%), hyperkaliëmie (7%), duizeligheid (7%) en perifeer oedeem (5%). De vaakst gerapporteerde ernstige bijwerking was acuut nierletsel (1%).

Tabel met bijwerkingen

Er werden ondersteunende veiligheidsgegevens verzameld uit 27 klinische onderzoeken waarbij meer dan 500 patiënten betrokken waren die zijn blootgesteld aan sparsentan in een populatie met chronische nierziekte, waaronder IgA-nefropathie en focale segmentale glomerulosclerose (zie rubriek 5.1).

De gerapporteerde bijwerkingen zijn in de onderstaande tabel gerangschikt op basis van de MedDRA-conventie voor systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	-	Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	-
Bloedvataandoeningen	Hypotensie Orthostatische hypotensie	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfunctiestoornis Acuut nierletsel	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem Vermoeidheid	-
Onderzoeken	Bloedcreatinine verhoogd Verhoogde transaminasewaarden ^a	-

^a Verhoogde transaminasewaarden omvat verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde gammaglutamyltransferase, verhoogde leverenzymwaarden en verhoogde transaminasen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagd hemoglobine

In PROTECT werd anemie of verlaagd hemoglobine (bloedarmoede) gerapporteerd als een geneesmiddelbijwerking bij 2 ($< 1\%$) proefpersonen behandeld met sparsentan en bij 2 ($< 1\%$) proefpersonen behandeld met irbesartan. In totaal werd hemoglobine ≤ 9 g/dl (5,6 mmol/l) op enig moment na de behandeling gemeld bij 5 (2,5%) proefpersonen in de behandelingsgroep met sparsentan en bij 3 (1,5%) proefpersonen in de behandelingsgroep met irbesartan. Deze verlaging wordt deels toegeschreven aan hemodilutie. Er zijn geen behandelingen stopgezet als gevolg van anemie.

Bijwerkingen in verband met de leverfunctie

In PROTECT hadden in totaal 6 (3%) proefpersonen in de sparsentan-groep en 4 (2%) proefpersonen in de irbesartan-groep een verhoging van de levertransaminasen tot meer dan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN), zonder dat de totale bilirubine waarde toenam, nadat het onderzoeksgeneesmiddel gedurende respectievelijk 168 tot 407 dagen was gebruikt. Alle bijwerkingen waren niet ernstig en asymptomatisch van aard, de meeste waren licht of matig wat betreft intensiteit, ze waren allemaal omkeerbaar en er zijn andere redenen vastgesteld als potentiële causale factoren of potentiële bijdragende factoren voor verhoogde transaminasegehalten. Er zijn geen klinische symptomen van leverletsel geobserveerd. In de sparsentan-groep werd het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel bij 3 proefpersonen stopgezet na positieve hernieuwde blootstelling, terwijl bij 2 proefpersonen de

behandeling met sparsentan opnieuw werd gestart zonder dat er opnieuw een verhoging van de leverenzymwaarden optrad.

Acuut nierletsel

In PROTECT werden bij 4 (2%) proefpersonen in de sparsentan-groep en bij 2 (1%) proefpersonen in de irbesartan-groep geneesmiddelbijwerkingen van acuut nierletsel gerapporteerd. Vier proefpersonen (2%) die sparsentan ontvingen, rapporteerden ernstig acuut nierletsel, die bij allen omkeerbaar was. Voor geen van de gevallen van ernstige acute nierletsel was dialyse noodzakelijk. In de sparsentan-groep werd het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel bij 3 proefpersonen stopgezet.

Hyperkaliëmie

In PROTECT werd hyperkaliëmie als een geneesmiddelbijwerking gerapporteerd bij 18 (9%) proefpersonen behandeld met sparsentan en bij 16 (8%) proefpersonen behandeld met irbesartan. Alle bijwerkingen waren niet ernstig van aard bij de proefpersonen behandeld met sparsentan. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig wat betreft intensiteit en ze waren allemaal omkeerbaar. Geen van de behandelingen werd stopgezet als gevolg van hyperkaliëmie. Het risico op hyperkaliëmie neemt toe bij patiënten met een lagere eGFR.

Hypotensie

Hypotensie werd gerapporteerd tijdens de behandeling met sparsentan. In PROTECT werd een SBD < 100 mmHg of een vermindering in SBD die 30 mmHg overschreed gerapporteerd bij respectievelijk 10% en 8% van patiënten behandeld met sparsentan versus 9% en 6% bij patiënten behandeld met irbesartan. Van de proefpersonen die met sparsentan werden behandeld, waren slechts 15 proefpersonen (7,4%) ouder dan 65 jaar. Hypotensie werd gerapporteerd bij 17 (9%) proefpersonen < 65 jaar en bij 5 (33%) proefpersonen van 65 tot 74 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Sparsentan is toegediend in doseringen tot 1600 mg/dag bij gezonde proefpersonen zonder bewijs van dosisbeperkende toxiciteiten. Patiënten die overdosering ervaren (die mogelijk tekenen en symptomen van hypotensie ervaren) moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden en een passende symptomatische behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, ATC-code: C09XX01

Werkingsmechanisme

Sparsentan is een duale endotheline/angiotensine-receptorantagonist.

Het is een enkel molecuul dat fungeert als een duaal werkende antagonist van zowel de ET_AR als de AT₁R met een hoge affiniteit. Endotheline 1, via ET_AR, en angiotensine II, via AT₁R, mediëren processen die leiden tot progressie van IgA-nefropathie middels hemodynamische acties en

proliferatie van mesangiale cellen, verhoogde expressie en activiteit van pro-inflammatoire en profibrotische mediators, podocytlethel en oxidatieve stress. Sparsentan remt de activering van zowel ET_AR en AT₁R en beperkt daarmee proteïnurie en vertraagt de progressie van nierziekte.

Farmacodynamische effecten

In een gerandomiseerd, positief- en placebo-gecontroleerd onderzoek met gezonde proefpersonen veroorzaakte sparsentan een lichte QTcF-verlenging met een piekeffect op 8,8 ms (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 5,9, 11,8) bij 800 mg en 8,1 ms (5,2, 11,0) bij 1600 mg. Tijdens een aanvullend onderzoek met gezonde proefpersonen bij een blootstelling aan sparsentan die de maximale aanbevolen menselijke dosis meer dan tweemaal overschreed, was het piekeffect op 8,3 (6,69-9,90) ms. Daarom is het onwaarschijnlijk dat sparsentan een klinisch relevant effect heeft op QT-verlenging.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van sparsentan zijn beoordeeld in PROTECT bij patiënten met IgA-nefropathie.

PROTECT is een gerandomiseerd, dubbelblind (110 weken durend), actief-gecontroleerd, multicentrisch, wereldwijd fase 3-onderzoek bij patiënten met IgA-nefropathie. Het onderzoek heeft patiënten ingeschreven in de leeftijd van ≥ 18 jaar, waaronder 15 (8%) met sparsentan behandelde patiënten in de leeftijd van > 65 jaar, met een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² en een totale eiwitexcretie in de urine van $\geq 1,0$ g/dag. Voorafgaand aan de inschrijving gebruikten de patiënten ten minste 3 maanden de maximaal verdraagbare dosis van een ACE-remmer en/of een ARB. De ACE-remmers en/of ARB-therapie werden stopgezet voordat werd gestart met sparsentan. Patiënten met een baseline kaliumwaarde hoger dan 5,5 mmol/l werden uitgesloten.

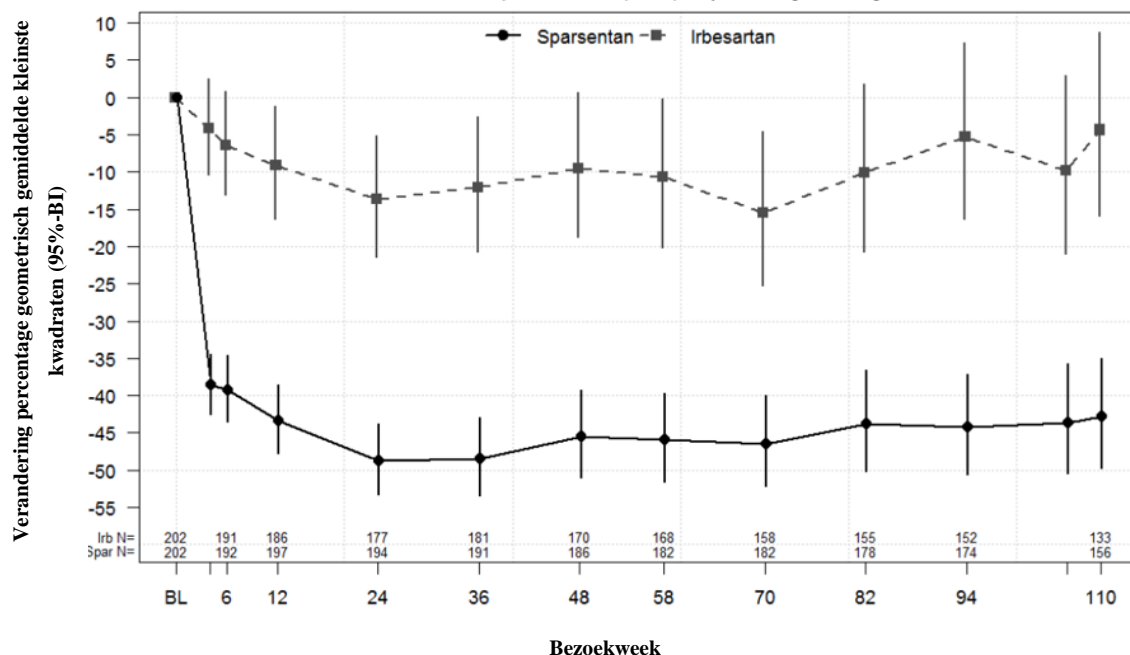
In totaal werden 404 patiënten gerandomiseerd en ontvingen sparsentan (n = 202) of irbesartan (n = 202). De behandeling werd gestart met 200 mg sparsentan eenmaal daags of 150 mg irbesartan eenmaal daags. Na 14 dagen moest de dosis stapsgewijs worden verhoogd, voor zover verdragen, naar de aanbevolen dosis van 400 mg sparsentan eenmaal daags of 300 mg irbesartan eenmaal daags. De dosistolerantie werd gedefinieerd als systolische bloeddruk > 100 mmHg en diastolische bloeddruk > 60 mmHg na 2 weken en geen bijwerkingen (bijv. verergering van oedeem) of laboratoriumbevindingen (bijv. serumkalium $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). Remmers van het RAAS of endothelinesysteem waren verboden tijdens het onderzoek. Antihypertensieve middelen van andere klassen waren toegestaan indien nodig om de beoogde bloeddruk te bereiken. Behandeling met immunosuppressieve middelen was toegestaan tijdens het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker.

De baseline kenmerken voor eGFR en proteïnurie waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De totale populatie had een gemiddelde (SD) eGFR van 57 (24) ml/min/1,73 m² en een mediane eiwit/creatinine ratio in de urine (UP/C) van 1,24 g/g (interkwartielafstand: 0,83, 1,77). De gemiddelde leeftijd was 46 jaar (bereik 18 tot 76 jaar); 70% was man, 67% wit, 28% Aziatisch, 1% zwart of Afro-Amerikaans en 3% van een ander ras.

De primaire (tussentijdse) analyse van proteïnurie werd 36 weken na de randomisatie van ongeveer 280 proefpersonen uitgevoerd om vast te stellen of het behandelingseffect van het primaire werkzaamheidseindpunt, namelijk een verandering vanaf de baseline in UP/C in week 36, statistisch significant was. Het onderzoek bereikte zijn primaire eindpunt, een verandering vanaf baseline in de UP/C ratio, in week 36. De geometrisch gemiddelde UP/C in week 36 was 0,62 g/g in de sparsentan-groep versus 1,07 g/g in de irbesartan-groep. De verandering van het percentage van het geometrisch gemiddelde kleinste kwadraten in UP/C vanaf baseline in week 36 was -49,8% (95%-BI: -54,98, -43,95) in de sparsentan-groep versus -15,1% (95%-BI: -23,72, -5,39) in de irbesartan-groep (p < 0,0001). Bij de uiteindelijke analyse toonde sparsentan een snel en aanhoudend antiproteïnurisch behandelingseffect gedurende 2 jaar, met een geometrisch gemiddelde UP/C in

week 110 van 0,64 g/g in de sparsentan-groep versus 1,09 g/g in de irbesartan-groep, wat een gemiddelde afname van 43% (95%-BI: -49,75, -34,97) ten opzichte van baseline betekent, en slechts 4,4% voor irbesartan (95%-BI: -15,84, 8,70). Een verbetering in proteïnuriereeductie werd al zo vroeg als na 4 weken consequent waargenomen bij sparsentan en hield aan tot week 110 (afbeelding 1).

Afbeelding 1: Procentuele verandering vanaf baseline van eiwit/creatinine ratio in urine per bezoek (PROTECT)



Opmerkingen: Aangepaste ratio geometrisch gemiddelde kleinste kwadraten van UP/C in vergelijking met baseline was gebaseerd op een longitudinaal model met herhaalde metingen gestratificeerd door het screenen van eGFR en proteïnurie, gerapporteerd als percentageverandering samen met de respectievelijke 95%-BI. Analyse omvat UP/C-gegevens tijdens de dubbelblinde periode van alle patiënten die waren gerandomiseerd en ten minste 1 dosis onderzoeksgeneesmiddel ontvingen. De baseline werd gedefinieerd als de laatste niet-ontbrekende observatie voorafgaand aan en inclusief de start van de dosering.

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; eGFR = 'estimated glomerular filtration rate' (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid); LS = 'least squares' (kleinste kwadraten); UP/C = 'urine protein/creatinine ratio' (eiwit/creatinine ratio in urine).

Geschatte GFR (eGFR)

Ten tijde van de bevestigingsanalyse was de verbetering in de 2-jaars eGFR chronische helling (vanaf 6 weken) 1,1 ml/min/1,73 m² per jaar bij sparsentan in vergelijking met irbesartan (95%-BI: 0,07, 2,12; p = 0,037), en de bijbehorende verbetering in de totale eGFR-helling over 2 jaar (vanaf de baseline) was 1,0 ml/min/1,73 m² per jaar (95%-BI: -0,03, 1,94; p = 0,058). De absolute verandering in eGFR ten opzichte van baseline bij 2 jaar was -5,8 ml/min/1,73 m² (95%-BI: -7,38, -4,24) voor sparsentan en -9,5 ml/min/1,73 m² (95%-BI: -11,17, -47,89) voor irbesartan.

Aanvullende informatie

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET [*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial] en VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker onderzocht. ONTARGET was een onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen of diabetes mellitus type 2 gepaard met bewijs van eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. Deze onderzoeken

hebben geen significant voordelig effect aangetoond op nier- en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit, terwijl in vergelijking met monotherapie een toegenomen risico op hyperkaliëmie, acuut nierletsel en/of hypotensie werd waargenomen. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen daarom niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie. ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) was een onderzoek dat is opgezet om het voordeel te testen van het toevoegen van aliskiren aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekte, cardiovasculaire aandoening of beide. Het onderzoek werd vroegtijdig stopgezet vanwege een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Cardiovasculair overlijden en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskiren-groep dan in de placebogroep en bijwerkingen en significante ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierstoornissen) werden in de aliskiren-groep vaker gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Filspari in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met immunoglobuline A-nefropathie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkele orale dosis van 400 mg sparsentan is de mediane tijd tot de piekplasmaconcentratie ongeveer 3 uur.

Na een enkele orale dosis van 400 mg sparsentan zijn de geometrisch gemiddelde C_{\max} en AUC respectievelijk 6,97 µg/ml en 83 µg × u/ml. Steady-state plasmaspiegels worden bereikt binnen 7 dagen zonder accumulatie van blootstelling bij de aanbevolen dosis.

Na een dosis van 400 mg sparsentan per dag zijn de steady-state geometrisch gemiddelde C_{\max} en AUC respectievelijk 6,47 µg/ml en 63,6 µg × u/ml.

Het effect van voedsel

Bij doses van 400 mg en lager was het effect van een maaltijd met een hoog vetgehalte op de sparsentanblootstelling niet klinisch relevant. Sparsentan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is het schijnbare distributievolume bij steady state 61,4 l.

Sparsentan is sterk gebonden (> 99%) aan menselijke plasma-eiwitten met preferentiële binding aan albumine en matige binding aan α1-zuur-glycoproteïne.

Biotransformatie

Sparsentan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 met een geringe bijdrage van CYP2C8, 2C9 en 3A5. De oorspronkelijke verbinding is de overheersende entiteit in menselijk plasma, dat ongeveer 90% van de totale radioactiviteit in circulatie vertegenwoordigt. Een kleine gehydroxyleerde metaboliet was de enige metaboliet in plasma die verantwoordelijk was voor > 1% van de totale radioactiviteit (ongeveer 3%). De belangrijkste metabole route van sparsentan was oxidatie en dealkylering, en er werden 9 metabolieten geïdentificeerd in menselijke feces, plasma en urine.

Eliminatie

De klaring van sparsentan is tijdsafhankelijk. Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is de schijnbare klaring 3,88 l/u, stijgend tot 5,11 l/u bij steady state.

De halfwaardetijd van sparsentan bij steady state wordt geschat op 9,6 uur.

Na een enkele dosis van 400 mg radioactief gelabeld sparsentan werd 82% van de toegediende radioactiviteit binnen een 10-daagse verzamelperiode teruggevonden: 80% via de feces met 9% onveranderd, en 2% via de urine met een verwaarloosbare hoeveelheid onveranderd.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{\max} en AUC van sparsentan stijgen minder dan proportioneel na toediening van enkelvoudige doses van 200 mg tot 1600 mg. Sparsentan vertoonde tijdsafhankelijke farmacokinetiek met geen C_{\max} -accumulatie en een verlaagde AUC bij steady state na een dosis van 400 of 800 mg per dag.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Bij farmacokinetische populatieanalyse werd geen significant effect van leeftijd waargenomen op de plasmablootstelling van sparsentan. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 4.2). Sparsentan is niet onderzocht bij patiënten > 75 jaar.

Leverfunctiestoornis

Bij een speciaal leverfunctiestoornisonderzoek was in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie de systemische blootstelling na een enkelvoudige dosis van 400 mg sparsentan bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis bij baseline (classificatie Child-Pugh A of Child-Pugh B) vergelijkbaar. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Wees voorzichtig met het gebruik van sparsentan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (classificatie Child-Pugh C), en sparsentan wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met chronische nierziekte met lichte (creatinineklaring 60 tot 89 ml/min), matige (creatinineklaring 30 tot 59 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15 tot 29 ml/min) nierziekte, is er ten opzichte van een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 90 ml/min) geen klinisch betekenisvol effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met eindstadium nierziekte (creatinineklaring < 15 ml/min).

Op basis van beperkte beschikbare gegevens kan geen dosisaanpassing worden aanbevolen voor patiënten met ernstige nierziekte ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m², zie rubriek 4.2). Sparsentan is niet

onderzocht bij patiënten met ernstige nierziekte of patiënten die dialyse ondergaan; daarom wordt sparsentan niet aanbevolen bij deze patiënten. Sparsentan is niet onderzocht bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Wees daarom voorzichtig met het gebruik van sparsentan in deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.2).

Andere bijzondere populaties

Farmacokinetische populatieanalyses geven aan dat er geen klinisch betekenisvol effect van leeftijd, geslacht of ras is op de farmacokinetiek van sparsentan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Bij embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen werd ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij beide soorten. Bij ratten werden dosisafhankelijke teratogene effecten in de vorm van craniofaciale misvormingen, afwijkingen in het skelet, een hogere sterfte van embryo's/foetussen en een lager gewicht van de foetussen waargenomen bij alle doses sparsentan die werden getest bij een blootstelling van 8-voudig en 13-voudig de AUC voor 800 mg/dag en 400 mg/dag bij mensen. Bij konijnen werden geen foetusmisvormingen of effecten op de levensvatbaarheid van embryo's/foetussen of op de foetale groei waargenomen, maar trad er een stijging op van veranderingen in het skelet (boventallige cervicale ribben) bij een blootstelling van ongeveer 0,10 en 0,2 maal de AUC bij mensen bij 800 mg/dag en 400 mg/dag.

In het pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd toxiciteit bij de moederdieren, waaronder sterfte, gezien bij ~8-maal en 13-maal, en toxiciteit bij de moederdieren bij ~2-maal en 3-maal de AUC bij mensen bij 800 mg/dag en 400 mg/dag. Er trad een stijging van sterfte van de jongen en verminderde groei op bij ~8-maal en 13-maal, en verminderde groei bij ~2-maal en 3-maal de AUC bij mensen bij 800 mg/dag en 400 mg/dag.

Onderzoeken met juveniele dieren

Onderzoeken met juveniele dieren met ratten toonden aan dat er geen algemene toxicologische bijwerkingen werden gezien tot 10 mg/kg/dag en geen reproductietoxiciteit bij mannetjes of vrouwtjes tot 60 mg/kg/dag als de dosering werd gestart op postnatale dag (PND) 14 (equivalent aan 1-jarige kinderen). Er trad vasculaire toxiciteit op bij doses ≥ 3 mg/kg/dag als de dosering werd gestart op PND 7 (equivalent aan pasgeboren kinderen).

Environmental risk assessment (ERA)

De conclusies van onderzoeken naar sparsentan tonen aan dat sparsentan niet wordt beschouwd als persistent, bioaccumulatief en toxisch (PBT), en evenmin als zeer persistent en zeer bioaccumulatief (zPzB). Er wordt niet uitgegaan van een risico voor de waterzuiveringsinstallatie, het grondwater, het sedimentcompartiment en het terrestrisch compartiment op basis van het voorgeschreven gebruik van sparsentan (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Colloïdale watervrije silica
Magnesiumstearaat

Film-omhulling

Poly(vinylalcohol)
Macrogol
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kinderveilige polypropyleen dop.

Verpakkingsgrootte van 30 filmomhulde tabletten of een multipack met 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/001

EU/1/23/1788/002

EU/1/23/1788/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het gebruik van Filspari in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en opmaak van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

De **vergunninghouder** moet garanderen dat in elke lidstaat waar Filspari op de markt wordt gebracht, alle patiënten die naar verwachting **Filspari** zullen gebruiken toegang hebben tot het volgende educatieve materiaal.

Patiëntenwaarschuwingskaart:

- Beschrijving van het teratogene risico dat verband houdt met het gebruik van Filspari
- Instructie Filspari niet te gebruiken bij een zwangerschap of wanneer er een intentie is om zwanger te worden
- Aanbeveling voor vrouwen die zwanger kunnen worden om effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken
- Instructie om voorafgaand aan het gaan gebruiken van Filspari te testen op zwangerschap
- Instructie om direct contact op te nemen met uw arts in geval van zwangerschap of het vermoeden daarvan
- Instructie om de leverfunctie regelmatig te laten controleren (serumwaarden aminotransferase en totaalbilirubine).
- Teken en symptomen van door het geneesmiddel veroorzaakt leverletsel en wanneer de hulp van een zorgprofessional moet worden ingeschakeld

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn van Filspari voor de behandeling van primaire immunoglobuline A-nefropathie bij volwassenen verder te karakteriseren, zal de vergunninghouder de uiteindelijke resultaten (klinische onderzoeksrapport) indienen van het PROTECT-onderzoek, een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, multicentrisch, wereldwijd fase 3-onderzoek bij patiënten met primaire immunoglobuline A-nefropathie.	30 september 2024

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten

sparsentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 200 mg sparsentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Filspari 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten
sparsentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg sparsentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
30 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vifor France

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten

sparsentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sparsentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (MULTIPACK) – 90 (3 VERPAKKINGEN VAN 30)
FILMHOMHULDE TABLETTEN (MET BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten
sparsentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sparsentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multipack: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BINNENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BINNENVERPAKKING ONDERDEEL VAN EEN MULTIPACK (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten
sparsentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sparsentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten.
Onderdeel van een multipack. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET OP FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten
sparsentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sparsentan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vifor France

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1788/002

EU/1/23/1788/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Patiëntenwaarschuwingskaart

Pagina 4 (achterzijde)

Pagina 1 (voorzijde)

Behandelingscentrum: _____ Naam voorschrijvend arts: _____ Telefoonnummer voorschrijvend arts: _____ Lees voor meer informatie zorgvuldig de bijsluiter door. Heeft u nog vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts. <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">Vifor France</div>	Patiëntenwaarschuwingskaart - Filspari Belangrijke veiligheidswaarschuwing voor patiënten die Filspari gebruiken Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u zich bewust moet zijn als u een behandeling ontvangt met Filspari. Draag deze kaart altijd bij u en laat deze zien aan iedere arts die betrokken is bij uw medische zorg. Neem direct contact op met uw arts als een van de volgende punten voor u van toepassing is: - Als u zwanger wordt of denkt dat u misschien zwanger bent terwijl u Filspari gebruikt of kort na stoppen met het gebruik van Filspari (tot 1 maand) - Als u klachten krijgt die horen bij een slecht werkende lever.
---	---

Pagina 2 (binnen links)

Pagina 3 (binnen rechts)

Zwangerschap Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of zwanger wilt worden. Filspari kan de nog niet geboren baby beschadigen. Contraceptie Is het mogelijk dat u zwanger wordt? Gebruik dan betrouwbare middelen die zorgen dat u of uw partner niet zwanger wordt (contraceptie) terwijl u Filspari gebruikt en voor 1 maand nadat de behandeling is gestopt. Praat hierover met uw arts. Zwangerschapstest Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u begint met het gebruik van Filspari.	Leverfunctiecontrole Uw arts zal voordat de behandeling begint en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling controleren of uw lever goed werkt. Als het nodig is kan uw arts uw behandeling met Filspari stopzetten. Het is belangrijk dat u deze testen ondergaat zoals uw arts u dat vertelt. Klachten dat uw lever misschien niet goed werkt: misselijkheid (neiging tot overgeven), overgeven, koorts (hoge temperatuur), maagpijn (buik), geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen), donkere urine, jeukende huid, lethargie of vermoeidheid (ongebruikelijke moeheid of uitputting), griepachtig syndroom (gewrichtspijn en spierpijn met koorts) Krijgt u last van een van deze klachten? Neem dan direct contact op met uw arts.
--	---

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten Filspari 400 mg filmomhulde tabletten sparsentan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- De verpakking bevat ook een patiëntenwaarschuwingskaart. Lees deze goed door. Hij bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u zich bewust moet zijn vóór en tijdens uw behandeling met Filspari.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Filspari en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Filspari en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Filspari bevat de werkzame stof sparsentan. Filspari sluit doelen (receptoren) af voor twee hormonen: endotheline en angiotensine. Deze hormonen zijn betrokken bij het regelen van de werking van de nieren.

Filspari wordt gebruikt voor de behandeling van de nierziekte primaire immunoglobuline A nefropathie (IgA-nefropathie) bij volwassenen, bij wie er 1 gram eiwit per dag of meer in de plas (urine) terecht komt. Of bij volwassenen bij wie de verhouding eiwit-creatinine in de urine 0,75 gram eiwit per 1 gram creatinine of meer is.

Primaire IgA-nefropathie is een ziekte die wordt veroorzaakt doordat de natuurlijke afweer van het lichaam (immuunsysteem) een foute versie maakt van het antilichaam immunoglobuline A (IgA). Dit antilichaam hoopt zich op in groepen bloedvaatjes in de nier. Deze groepen bloedvaatjes worden glomeruli genoemd. De glomeruli filteren het bloed. Deze ophopingen beschadigen de glomeruli waardoor bloed en eiwit in de urine lekken.

Filspari sluit plekken af in de zenuwuiteinden (receptoren) voor twee hormonen: endotheline en angiotensine. Deze hormonen zijn betrokken bij het regelen van processen in de nieren, zoals ontstekingen. Ontstekingen kunnen nierziektes erger maken. Door deze receptoren af te sluiten zorgt Filspari ervoor dat er minder eiwit in de urine lekt. Hierdoor vertraagt het de nierziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor sparsentan of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, denkt dat u zwanger bent of bent van plan zwanger te worden (zie rubriek 2 ‘Zwangerschap en borstvoeding’).
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen die vooral worden gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk:
 - Angiotensinereceptorblokkers (zoals irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan),
 - endothelinereceptorblokkers (zoals bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxentan), of
 - reninerremmers (zoals aliskiren)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u:

- een lage bloeddruk (hypotensie) hebt. Een lage bloeddruk kan vaker optreden bij oudere patiënten – het kan dat uw arts uw bloeddruk controleert tijdens de behandeling. Als het nodig is past de dosis Filspari aan of stopt uw behandeling met Filspari;
- nieren hebt die niet goed werken – uw arts voert mogelijk extra testen uit om in de gaten te houden hoe goed uw nieren werken (door de creatinine- en kaliumwaarden in uw bloed te meten);
- zwellingen krijgt in uw handen, enkels of voeten door ophoping van vocht in uw lichaam – uw arts kan u vragen extra geneesmiddelen te gebruiken om water uit uw lichaam af te voeren of uw arts kan de dosis Filspari aanpassen;
- leverproblemen heeft – uw arts zal bloedonderzoeken doen voordat u met de behandeling begint en regelmatig tijdens de behandeling om te controleren of uw lever goed werkt. Uw arts kan uw behandeling met Filspari stopzetten, als het nodig is. Klachten dat uw lever mogelijk niet goed werkt: misselijkheid (gevoel dat u moet overgeven), overgeven, koorts (hoge temperatuur), pijn in de maag (buik), geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen), donkere urine, jeukende huid, lethargie of vermoeidheid (ongebruikelijke moeheid of uitputting), griepachtig syndroom (gewrichtspijn en spierpijn met koorts). Krijgt u last van een van deze klachten?

Neem dan direct contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Filspari wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 18 jaar. Filspari is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Filspari nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen inneemt die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk. Gebruik Filspari niet als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt: angiotensinereceptorblokkers, endothelinereceptorblokkers en reninerremmers (geneesmiddelen die aliskiren bevatten) (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Neem contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Het tegelijk gebruiken van Filspari met de volgende geneesmiddelen kan zorgen voor meer bijwerkingen:

- enalapril of lisinopril (of geneesmiddelen die hierop lijken die ACE-remmers worden genoemd) die meestal worden gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk of om andere redenen. Mogelijke bijwerkingen zijn een lage bloeddruk bij het opstaan vanuit een liggende of

- zittende houding, veel kalium in het bloed en nieren die minder goed werken.
- spironolacton of eplerenon (of soortgelijke geneesmiddelen die MRA's worden genoemd) die gewoonlijk worden gebruikt om te veel vocht af te voeren of voor de behandeling van hartziekten. Want deze geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen.
- kaliumsupplementen, kaliumsparende geneesmiddelen (zoals geneesmiddelen om water uit het lichaam te verwijderen of diuretica) of zoutvervangers met kalium. Want deze middelen, kunnen de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen.
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals itraconazol, fluconazol).
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals claritromycine, erythromycine).

Filspari kan minder goed werken door geneesmiddelen zoals:

- rifampicine gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties.
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infecties, zoals efavirenz.
- geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie, zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital.
- Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) gebruikt voor de behandeling van depressie en andere ziektes.
- corticosteroïden, zoals dexamethason, vooral gebruikt voor de behandeling van ontstekingen.

De effectiviteit van Filspari kan worden verhoogd door geneesmiddelen zoals:

- boceprevir of telaprevir gebruikt voor de behandeling van leverontsteking (hepatitis C).
- conivaptan gebruikt voor de behandeling van te weinig natrium in het bloed.
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infecties zoals indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir.
- nefazodon gebruikt voor de behandeling van depressie.
- Geneesmiddelen die de natuurlijke afweer remmen en die er voor zorgen dat het lichaam een transplantaat niet afstoot, zoals ciclosporine en tacrolimus.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Gebruikt u Filspari? Eet dan een grapefruit en drink geen grapefruitsap. Dit komt omdat grapefruit en grapefruitsap kunnen zorgen voor meer bijwerkingen samen met Filspari.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent of zwanger wilt worden. Filspari kan schadelijk zijn voor de nog niet geboren baby.

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u begint met het gebruik van Filspari.

- Is het mogelijk dat u zwanger wordt? Gebruik dan betrouwbare middelen die zorgen dat u of uw partner niet zwanger wordt (contraceptie) terwijl u Filspari gebruikt en voor 1 maand nadat de behandeling is gestopt. Praat hierover met uw arts.
- Bent u zwanger geworden of denkt u dat u misschien zwanger bent? En gebruikt u nu Filspari of bent u net gestopt met gebruik van Filspari (tot 1 maand)? Neem dan direct contact op met uw arts.

Het is niet bekend of Filspari in de moedermelk komt. Geef geen borstvoeding terwijl u Filspari gebruikt. Praat hierover met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Filspari kan bijwerkingen veroorzaken zoals duizeligheid. Dit kan een kleine invloed kunnen hebben op hoe goed u kunt (auto)rijden of hoe goed u machines kunt gebruiken (zie rubriek 4). U moet

wachten tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u begint met rijden of het gebruiken van machines.

Filspari bevat lactose

Heeft uw arts u verteld dat u niet goed tegen sommige suikers kunt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Filspari bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet; dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Geadviseerde dosering

De geadviseerde startdosis is 1 tablet van 200 mg 1 keer per dag. Na 14 dagen zal uw arts de dosis verhogen naar 400 mg (2 tabletten met 200 mg Filspari of 1 tablet met 400 mg Filspari) eenmaal per dag. Er wordt rekening gehouden met hoe goed u tegen Filspari kunt.

Gebruik van dit middel

Slik de tablet heel door zodat u de bittere smaak niet proeft. Innemen met 1 glas water.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u meer tabletten ingenomen dan u is verteld? Dan kunt u klachten krijgen die horen bij een lage bloeddruk.

Heeft u te veel tabletten ingenomen? Neem dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Sla de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis daarna op het geplande tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- lage bloeddruk (hypotensie)
- duizelig gevoel of licht gevoel in het hoofd wanneer u gaat staan of rechtop gaat zitten. Dit komt doordat de bloeddruk lager wordt (orthostatische hypotensie)
- duizeligheid
- veel kalium in het bloed (hyperkaliëmie)
- te veel vocht in het lichaam (oedeem of zwelling), vooral in de enkels en voeten
- moe zijn
- de nieren werken minder goed (vooral aan het begin van de behandeling; nierfunctiestoornis)
- de nieren werken plotseling niet meer (vooral aan het begin van de behandeling, acuut nierletsel)
- veel creatinine in uw bloed (een afbraakproduct van spieren dat wordt verwijderd door de nieren)

- hoofdpijn
- veranderingen in de werking van de lever, zoals gemeten met behulp van bloedonderzoeken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- weinig rode bloedcellen (anemie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sparsentan: elke Filspari 200 mg filmomhulde tablet bevat 200 mg sparsentan. Elke Filspari 400 mg filmomhulde tablet bevat 400 mg sparsentan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, lactose (zie rubriek 2, 'Filspari bevat lactose'), natriumzetmeelglycolaat (type A) (zie rubriek 2, 'Filspari bevat natrium'), colloïdale watervrije silica, magnesiumstearaat, poly(vinylalcohol), macrogol, talk, titanaandioxide (E171).

Hoe ziet Filspari eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken-witte, filmomhulde tabletten met ovale vorm, met het nummer '105' aan één kant. De afmetingen van de tabletten zijn ongeveer 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken-witte, filmomhulde tabletten met ovale vorm, met het nummer '021' aan één kant. De afmetingen van de tabletten zijn ongeveer 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Filmomhulde tabletten van 400 mg zijn beschikbaar in een fles met 30 filmomhulde tabletten en in een multipack met 90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen van 30 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht..

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.