

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filspari 200 mg compresse rivestite con film
Filspari 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Filspari 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 200 mg di sparsentan.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 42 mg di lattosio.

Filspari 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 400 mg di sparsentan.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 84 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Filspari 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, con l'incisione "105" in rilievo su un lato e senza nulla sull'altro. Le dimensioni delle compresse sono di circa 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, con la scritta "021" in rilievo su un lato e senza nulla sull'altro. Le dimensioni delle compresse sono di circa 18 mm × 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Filspari è indicato per il trattamento di adulti con nefropatia primaria da immunoglobulina A (IgAN) con un'escrezione di proteine urinarie $\geq 1,0$ g/die (o rapporto proteine-creatinina nelle urine $\geq 0,75$ g/g, vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con sparsentan deve essere iniziato con una dose di 200 mg una volta al giorno per 14 giorni e poi aumentato a una dose di mantenimento di 400 mg una volta al giorno, a seconda della tollerabilità.

Per la titolazione dalla dose iniziale di 200 mg una volta al giorno alla dose di mantenimento di 400 mg una volta al giorno, sono disponibili compresse rivestite con film da 200 mg e 400 mg per raggiungere la dose di mantenimento.

Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (pressione arteriosa sistolica [PAS] $\leq$ 100 mmHg, pressione arteriosa diastolica $\leq$ 60 mmHg, peggioramento dell'edema o iperkaliemia), si raccomanda l'aggiustamento dei medicinali concomitanti, seguito da una riduzione temporanea o dall'interruzione di sparsentan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Quando si riprende il trattamento con sparsentan dopo la sospensione, si può prendere in considerazione la ripetizione dello schema posologico iniziale. La sospensione del trattamento, preceduta o meno da una riduzione della dose di sparsentan, può essere presa in considerazione in base alla presenza di ipotensione persistente o di alterazioni della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata

Se una dose viene dimenticata, tale dose deve essere saltata e deve essere assunta la dose successiva all'ora regolarmente prevista. Non si devono assumere dosi doppie o supplementari.

Popolazioni speciali

Anziani

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti anziani, il trattamento con sparsentan deve essere iniziato a una dose di 200 mg una volta al giorno per 14 giorni. L'aumento a una dose di mantenimento di 400 mg una volta al giorno deve essere effettuato con cautela, in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario alcun aggiustamento della dose di sparsentan nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classificazione Child-Pugh A o Child-Pugh B; vedere paragrafo 5.2).

Esiste un'esperienza clinica limitata con compromissione epatica moderata. Pertanto, sparsentan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Sparsentan non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classificazione Child-Pugh C) e pertanto non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

Esiste un'esperienza clinica limitata con valori di aspartato aminotransferasi (AST)/alanina aminotransferasi (ALT) superiori a due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN). Pertanto, sparsentan non deve essere iniziato nei pazienti con $AST/ALT > 2 \times ULN$ (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con malattia renale lieve (malattia renale cronica [CKD] allo stadio 2; velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da 60 a 89 mL/min/1,73 m²) o moderata (CKD allo stadio 3a e 3b; eGFR da 30 a 59 mL/min/1,73 m²). Sulla base dei dati farmacocinetici, non è possibile raccomandare un aggiustamento della dose per i pazienti con malattia renale severa (CKD allo stadio 4; eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) (vedere

paragrafo 5.2). Poiché l'esperienza clinica nei pazienti con malattia renale severa è limitata, sparsentan non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Sparsentan non è stato studiato in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene, pertanto sparsentan deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

Sparsentan non è stato studiato in pazienti sottoposti a dialisi. L'inizio di sparsentan non è raccomandato in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Filspari nei bambini con IgAN di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di deglutire le compresse intere con acqua per evitare di sentirne il sapore amaro. Sparsentan può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Co-somministrazione di bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*), antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA, *endothelin receptor antagonists*) o inibitori della renina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Donne in età fertile

Il trattamento con sparsentan nelle donne in età fertile deve essere iniziato solo quando è stata verificata l'assenza di gravidanza e viene praticata una contraccezione efficace (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

Ipotensione

L'ipotensione è stata associata all'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*), compreso sparsentan. Durante il trattamento con sparsentan può verificarsi ipotensione ed è riportata più frequentemente nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti a rischio di ipotensione, deve essere presa in considerazione l'eliminazione o l'aggiustamento di altri medicinali antipertensivi e il mantenimento di uno stato volêmico adeguato. Se si sviluppa ipotensione nonostante l'eliminazione o la riduzione di altri medicinali antipertensivi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o la sospensione di sparsentan. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione al proseguimento della somministrazione di sparsentan; il trattamento può essere ripreso una volta stabilizzata la pressione arteriosa.

Se l'ipotensione persiste nonostante l'eliminazione o la riduzione dei medicinali antipertensivi, è necessario ridurre il dosaggio di sparsentan alla dose iniziale fino alla stabilizzazione della pressione sanguigna. La sospensione della dose utilizzata nel trattamento con sparsentan deve essere presa in considerazione se i sintomi di ipotensione persistono dopo 2 settimane di riduzione della dose. Sparsentan deve essere usato con cautela nei pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica

≤ 100 mmHg (vedere paragrafo 4.2). Sparsentan non deve essere aumentato in pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità renale compromessa

Un aumento transitorio della creatinina sierica è stato associato agli inibitori del RAAS, compreso sparsentan. Può verificarsi un aumento transitorio della creatinina sierica, soprattutto all'inizio del trattamento con sparsentan (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti a rischio è necessario effettuare un monitoraggio periodico della creatinina sierica e dei livelli di potassio sierico. Sparsentan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale.

A causa della limitata esperienza clinica nei pazienti con un $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, sparsentan non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione idrica

La ritenzione idrica è stata associata a medicinali che antagonizzano il recettore dell'endotelina di tipo A ($\text{ET}_{\text{A}}\text{R}$, *endothelin type A receptor*), tra cui sparsentan. Durante il trattamento con sparsentan può verificarsi ritenzione idrica (vedere paragrafo 4.8). Se si sviluppa ritenzione idrica durante il trattamento con sparsentan, si raccomanda il trattamento con diuretici, oppure si deve aumentare la dose dei diuretici già assunti prima di modificare la dose di sparsentan. Il trattamento con diuretici può essere preso in considerazione nei pazienti con evidenza di ritenzione idrica prima dell'inizio del trattamento con sparsentan.

Sparsentan non è stato studiato in pazienti con insufficienza cardiaca. Pertanto, sparsentan deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Funzionalità epatica

Con sparsentan sono stati osservati aumenti di ALT o AST di almeno $3 \times \text{ULN}$ (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con sparsentan non sono stati osservati aumenti concomitanti della bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ o casi di insufficienza epatica. Pertanto, per ridurre il rischio di potenziale epatotossicità grave, i livelli sierici di aminotransferasi e di bilirubina totale devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento e poi continuare il monitoraggio ogni tre mesi.

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di lesione epatica. Se i pazienti sviluppano un innalzamento prolungato, inspiegabile e clinicamente significativo delle ALT e/o delle AST, o se gli innalzamenti sono accompagnati da un aumento della bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$, o se l'innalzamento delle ALT e/o delle AST è accompagnato da segni o sintomi di lesione epatica (ad esempio, ittero), la terapia con sparsentan deve essere interrotta.

Considerare di iniziare nuovamente il trattamento con sparsentan solo quando i livelli degli enzimi epatici e della bilirubina tornano ai valori precedenti al trattamento e solo nei pazienti senza sintomi clinici di epatotossicità. Evitare di iniziare la somministrazione di sparsentan in pazienti con aminotransferasi elevate ($> 2 \times \text{ULN}$) prima dell'inizio del trattamento con il farmaco (vedere paragrafo 4.2).

Esiste un'esperienza clinica limitata con compromissione epatica moderata. Pertanto, sparsentan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esistono evidenze che indicano che l'uso concomitante di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenti il rischio di ipotensione, iperkaliemia e di ridotta funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta). Il doppio blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II (in parte un meccanismo di sparsentan) o inibitori della renina non è pertanto

raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia a doppio blocco è considerata assolutamente necessaria, questa deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con un attento e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Iperkaliemia

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livelli di potassio sierico > 5,5 mmol/L. Come per altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con sparsentan può verificarsi iperkaliemia, soprattutto in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio. Se i pazienti manifestano un'iperkaliemia clinicamente significativa, si raccomanda l'aggiustamento dei medicinali concomitanti, la riduzione temporanea del dosaggio o l'interruzione del trattamento. Se il livello di potassio sierico è > 5,5 mmol/L si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con sparsentan.

Lattosio

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit assoluto di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uso concomitante con ARB, ERA e inibitori della renina

L'uso concomitante di sparsentan con ERA, come bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxentan, ARB, come irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, o inibitori della renina come aliskiren, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ACE-inibitori e inibitori del recettore dei mineralcorticoidi

Si prevede che la co-somministrazione di sparsentan con inibitori del recettore dei mineralcorticoidi (aldosterone), come spironolattone e finerenone, sia associata a un aumento del rischio di iperkaliemia.

Non ci sono dati sull'associazione di sparsentan con gli ACE-inibitori, come enalapril o lisinopril. I dati delle sperimentazioni cliniche hanno mostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren sia associato a una frequenza più elevata di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e funzionalità renale ridotta (compresa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un agente singolo ad azione RAAS (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di sparsentan in associazione con gli ACE-inibitori come enalapril o lisinopril deve essere fatto con cautela e la pressione sanguigna, il potassio e la funzione renale devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante con integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

Poiché nei pazienti trattati con medicinali che antagonizzano il recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT₁R, *angiotensin II receptor type 1*) può verificarsi iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), l'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, come spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, o sostituti del sale contenenti potassio può aumentare il rischio di iperkaliemia e non è raccomandato.

Effetto di altri medicinali su sparsentan

Sparsentan è metabolizzato principalmente dal citocromo P450 (CYP)3A.

Inibitori forti e moderati del CYP3A

La co-somministrazione di sparsentan con itraconazolo (inibitore forte del CYP3A) ha aumentato la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di sparsentan di 1,3 volte e l'area sotto la curva da zero estrapolata all'infinito (AUC_{0-inf}) di 2,7 volte. La co-somministrazione con un inibitore forte del CYP3A, come boceprevir, telaprevir, claritromicina, indinavir, lopinavir/ritonavir, itraconazolo, nefazodone, ritonavir, pompelmo e succo di pompelmo, non è raccomandata. Se non è possibile evitare l'utilizzo di un inibitore forte del CYP3A, è necessario valutare la sospensione del trattamento con sparsentan. Il trattamento con sparsentan può essere ripreso a seguito dell'interruzione dell'inibitore forte del CYP3A.

La co-somministrazione di sparsentan con ciclosporina (inibitore moderato del CYP3A) ha aumentato la C_{max} di sparsentan di 1,4 volte e l' AUC_{0-inf} di 1,7 volte. La co-somministrazione con un inibitore moderato del CYP3A, come conivaptan, fluconazolo e nelfinavir, deve essere effettuata con cautela. Quando si utilizza un inibitore moderato del CYP3A, è necessario monitorare i pazienti per ipotensione, iperkaliemia, edema e/o funzionalità renale.

Induttori del CYP3A

Sparsentan è un substrato del CYP3A. La co-somministrazione di sparsentan con un induttore moderato del CYP3A (efavirenz) ha causato una diminuzione dell' AUC_{0-inf} e della C_{max} di sparsentan rispettivamente del 62% e del 38%. A causa della potenziale riduzione dell'efficacia terapeutica di sparsentan, la co-somministrazione di induttori forti del CYP3A (come rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni) con sparsentan non è raccomandata. La co-somministrazione con un induttore moderato del CYP3A (come efavirenz, desametasone e fenobarbital) deve essere effettuata con cautela. Quando è necessaria una terapia con corticosteroidi, si raccomanda l'uso di agenti che non hanno un potenziale di induzione di CYP3A *in vivo* noto o con potenziale di induzione di CYP3A *in vivo* minimo (come budesonide, prednisone, prednisolone, metilprednisolone).

Agenti riducenti dell'acido gastrico

Sulla base di analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione, l'uso concomitante di un agente che riduce l'acidità durante il trattamento con sparsentan non avrebbe un impatto statisticamente significativo sulla variabilità della PK di sparsentan. Gli agenti modificatori del pH gastrico, come antiacidi, inibitori della pompa protonica e antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, possono essere utilizzati in concomitanza con sparsentan.

Effetto di sparsentan su altri medicinali

Enzimi del CYP

In vivo, sparsentan ha sia inibito che indotto CYP3A4 e indotto CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19.

Sparsentan è sia un inibitore moderato che un induttore del CYP3A4. *In vivo*, la co-somministrazione di una singola dose di 800 mg di sparsentan con un substrato del CYP3A4 (midazolam) ha aumentato la C_{max} di midazolam di 1,4 volte e l' AUC_{0-inf} di 1,6 volte. La co-somministrazione di dosi multiple di 800 mg di sparsentan con un substrato del CYP3A4 (midazolam) non ha avuto alcun effetto sull'esposizione sistemica di midazolam. Si raccomanda cautela quando si inizia il trattamento con sparsentan in concomitanza con medicinali metabolizzati dal CYP3A4 (come alfentanil, conivaptan, indinavir, simvastatina). Se non è possibile evitare la co-somministrazione, in particolare con substrati del CYP3A4 con un indice terapeutico ristretto (come ciclosporina, fentanil e tacrolimus) è necessario monitorare i pazienti per la comparsa di reazioni avverse e potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di questi substrati.

Sparsentan è un induttore debole del CYP2B6. *In vivo*, la co-somministrazione di dosi multiple di 800 mg di sparsentan con un substrato del CYP2B6 (bupropione) ha ridotto la C_{max} di bupropione del 32% e l' AUC_{0-inf} del 33%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i farmaci

metabolizzati principalmente dal CYP2B6. Tuttavia, si raccomanda cautela quando si somministra sparsentan in concomitanza con substrati del CYP2B6 con indice terapeutico ristretto (come efavirenz), poiché potrebbe ridurne i livelli plasmatici.

Sparsentan è un induttore debole del CYP2C9. *In vivo*, la co-somministrazione di dosi multiple di 800 mg di sparsentan con un substrato del CYP2C9 (tolbutamide) ha ridotto la C_{max} di tolbutamide del 9% e l' AUC_{0-inf} del 25%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C9. Tuttavia, si raccomanda cautela quando si somministra sparsentan in concomitanza con substrati del CYP2C9 con indice terapeutico ristretto (come cumarina, warfarin, fenitoina), poiché sparsentan potrebbe ridurne i livelli plasmatici.

Sparsentan è un induttore moderato del CYP2C19. *In vivo*, la co-somministrazione di dosi multiple di 800 mg di sparsentan ha ridotto la C_{max} di un substrato del CYP2C19 (omeprazolo) del 49% e l' AUC_{0-inf} del 60%, suggerendo che sparsentan è un induttore moderato del CYP2C19. Si raccomanda cautela quando si utilizzano substrati del CYP2C19, poiché sparsentan può ridurne i livelli plasmatici, con conseguente possibile raggiungimento di livelli sub-terapeutici. Se è necessaria la co-somministrazione di sparsentan, in particolare con farmaci a indice terapeutico ristretto (come S-mefenitoina, diazepam), potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di questi substrati.

Trasportatori

Sparsentan è un inibitore debole della P-gp. *In vivo*, la co-somministrazione di dosi multiple di 800 mg di sparsentan ha aumentato la C_{max} del substrato della P-gp (digossina) di 1,6 volte e l' AUC_{0-inf} di 1,2 volte. Sparsentan può aumentare i livelli plasmatici dei substrati della P-gp. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di reazioni avverse quando sparsentan è utilizzato in concomitanza con farmaci a indice terapeutico ristretto (come dabigatran) e potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di questi substrati.

La co-somministrazione di dosi multiple di 800 mg di sparsentan ha aumentato la C_{max} di rosuvastatina (un substrato della BCRP) di 1,6 volte e ridotto l' AUC_{0-inf} del 5%, suggerendo che sparsentan non influisce sulla biodisponibilità dei substrati della BCRP. La complessità dei processi di trasporto regolati dalla BCRP in numerosi tessuti diversi potrebbe aver determinato l'effetto netto neutro osservato sull' AUC .

La somministrazione di sparsentan non ha avuto alcun effetto sui livelli di creatinina sierica (un substrato di OAT2, OCT2, MATE1 e MATE2K), 6-beta-idrossicortisolo (un substrato di OAT3) o acido biliare sierico (un substrato di BSEP).

La co-somministrazione di 800 mg di sparsentan ha ridotto la C_{max} di pitavastatina (un substrato di OATP1B1 e OATP1B3) del 19% e l' AUC_{0-inf} del 30%, suggerendo che sparsentan non è un inibitore di OATP1B1 e OATP1B3.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando si associa sparsentan con un substrato di BCRP, OAT2, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT3, BSEP, OATP1B1 e OATP1B3.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Il trattamento con sparsentan deve essere iniziato nelle donne in età fertile solo se è stata verificata l'assenza di gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante e fino a 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sparsentan in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Filspari è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

I dati fisico-chimici suggeriscono l'escrezione di sparsentan nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Sparsentan non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'essere umano relativi all'effetto di sparsentan sulla fertilità. I dati sugli animali non hanno indicato alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Filspari potrebbe avere una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Non sono stati condotti studi sugli effetti di sparsentan sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si deve tuttavia tenere conto del fatto che durante l'assunzione di sparsentan possono verificarsi vertigini (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia ai pazienti con vertigini di astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari finché i sintomi non si sono attenuati.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (adverse drug reactions, ADR) più comunemente riportate sono state ipotensione (10,8%), iperkaliemia (9,6%), vertigini (7,8%) ed edema periferico (5,4%). La reazione avversa grave più comunemente riportata è stata il danno renale acuto (0,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nelle sperimentazioni cliniche di fase 2 e di fase 3 con controllo attivo su pazienti esposti a sparsentan in popolazioni affette da malattia renale cronica, tra cui IgAN e FSGS (N=446), sono elencate nella tabella sottostante secondo la classificazione per sistemi ed organi di MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$).

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco osservate in sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		-	Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperkaliemia	-
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Cefalea	-
Patologie vascolari	Ipotensione	Ipotensione ortostatica	-
Patologie renali e urinarie		Compromissione renale Danno renale acuto	-

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico Stanchezza	-
Esami diagnostici		Creatinina ematica aumentata Transaminasi elevate ^a	-

^a Transaminasi elevate include i termini preferiti di alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata ed enzima epatico aumentato.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Emoglobina ridotta

Nello studio PROTECT, anemia o emoglobina ridotta è stata segnalata come ADR in 2 (1%) soggetti trattati con sparsentan rispetto a 4 (2%) soggetti trattati con irbesartan. Complessivamente, emoglobina ≤ 9 g/dL è stata riportata in qualsiasi momento dopo il trattamento in 7 (3%) soggetti nel braccio di trattamento con sparsentan e in 4 (2%) soggetti nel braccio di trattamento con irbesartan. Si ritiene che questa diminuzione sia in parte dovuta all'emodiluizione. Non ci sono state interruzioni del trattamento a causa dell'anemia.

Eventi avversi associati al fegato

Nello studio PROTECT, un totale di 6 (3%) soggetti nel gruppo con sparsentan e 4 (2%) soggetti nel gruppo con irbesartan hanno manifestato un innalzamento delle transaminasi epatiche superiore a 3 volte il limite superiore alla norma, senza innalzamento della bilirubina totale, dopo aver ricevuto il farmaco in studio per rispettivamente un periodo da 168 a 407 giorni. Tutti gli eventi sono stati non gravi e asintomatici, la maggior parte di intensità lieve o moderata, tutti sono stati reversibili e sono stati identificati altri motivi come potenziali fattori causali o che possono contribuire agli innalzamenti delle transaminasi. Non sono stati osservati sintomi clinici di lesioni epatiche. Nel gruppo con sparsentan, il farmaco in studio è stato interrotto in 3 soggetti dopo un rechallenge positivo, mentre in 2 soggetti il trattamento con sparsentan è stato ripreso senza ripetuti aumenti degli enzimi epatici.

Danno renale acuto (AKI)

Nello studio PROTECT, sono state riportate ADR di danno renale acuto (Acute kidney injury, AKI) in 4 (2%) soggetti nel gruppo con sparsentan e in 3 (1%) soggetti nel gruppo con irbesartan. Quattro soggetti (2%) che hanno ricevuto sparsentan hanno riportato AKI gravi, tutte reversibili. Nessuna delle AKI gravi ha richiesto la dialisi. Nel gruppo con sparsentan, il farmaco in studio è stato interrotto in 3 soggetti.

Iperkaliemia

Nello studio PROTECT, l'iperkaliemia è stata riportata come ADR in 20 (10%) soggetti trattati con sparsentan rispetto a 16 (8%) soggetti trattati con irbesartan. Tutti gli eventi sono stati non gravi nei soggetti trattati con sparsentan, la maggior parte è stata di intensità da lieve a moderata e tutti sono stati reversibili. Non ci sono state interruzioni del trattamento a causa dell'iperkaliemia. Il rischio di iperkaliemia aumenta per i pazienti con un eGFR inferiore.

Ipotensione

Durante il trattamento con sparsentan è stata riportata ipotensione. Nello studio PROTECT, una PAS ≤ 100 mmHg o una riduzione della PAS superiore a 30 mmHg è stata riportata rispettivamente nel 12% e nel 10% dei pazienti in trattamento con sparsentan rispetto all'11% e al 10% in trattamento con irbesartan. Nei soggetti trattati con sparsentan solo 15 soggetti (7,4%) avevano ≥ 65 anni. L'ipotensione è stata riportata in 20 (11%) soggetti di età < 65 anni e in 6 (40%) soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sparsentan è stato somministrato in dosi fino a 1 600 mg/die in soggetti sani senza evidenza di tossicità limitanti la dose. I pazienti che sperimentano sovradosaggio (con possibili segni e sintomi di ipotensione) devono essere monitorati attentamente e sottoposti a un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, codice ATC: C09XX01

Meccanismo d'azione

Sparsentan è un doppio antagonista dei recettori dell'endotelina e dell'angiotensina.

Si tratta di una singola molecola che funziona come antagonista ad alta affinità e a doppia azione sia dell'ET_AR che dell'AT₁R. L'endotelina 1, attraverso l'ET_AR, e l'angiotensina II, attraverso l'AT₁R, mediano i processi che portano alla progressione della IgAN attraverso azioni emodinamiche e la proliferazione delle cellule mesangiali, l'aumento dell'espressione e dell'attività di mediatori proinfiammatori e profibrotici, il danno ai podociti e lo stress ossidativo. Sparsentan inibisce l'attivazione di ET_AR e AT₁R, riducendo così la proteinuria e rallentando la progressione della malattia renale.

Effetti farmacodinamici

In uno studio randomizzato, controllato con placebo e con controllo positivo su soggetti sani, sparsentan ha causato un lieve prolungamento del QTcF con un effetto di picco di 8,8 ms (IC 90%: 5,9, 11,8) a 800 mg e 8,1 ms (5,2, 11,0) a 1 600 mg. In un ulteriore studio su soggetti sani, con un'esposizione a sparsentan che superava di oltre 2 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata per gli esseri umani, l'effetto di picco è stato di 8,3 (6,69, 9,90) ms. Pertanto, è improbabile che sparsentan abbia un effetto clinicamente rilevante sul prolungamento del QT.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di sparsentan, un farmaco non immunosoppressivo, sono state valutate nello studio PROTECT in pazienti con IgAN.

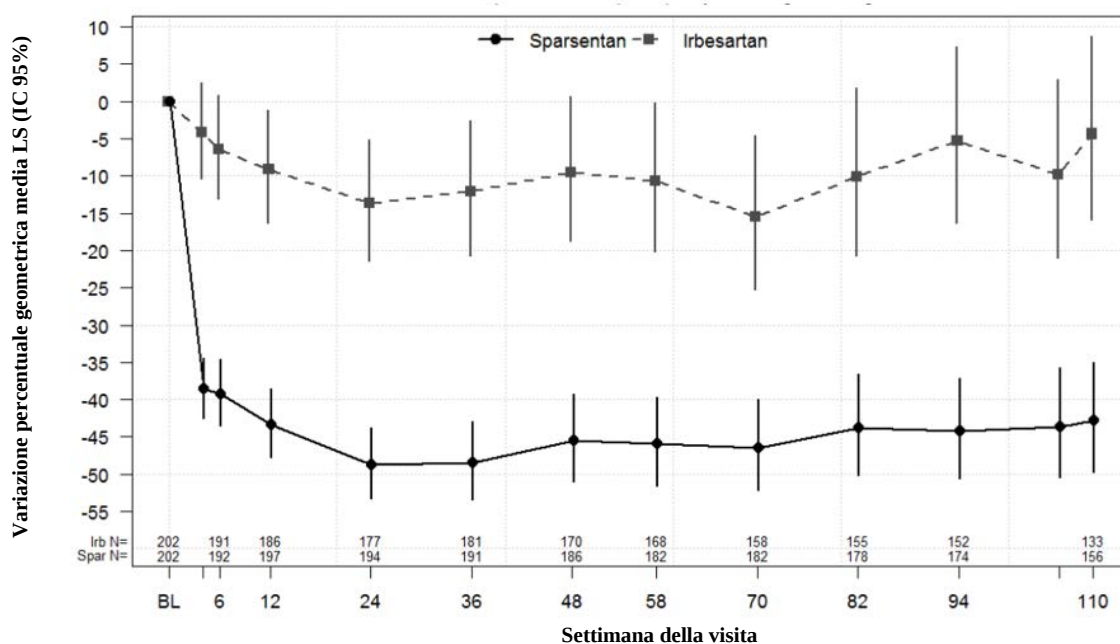
PROTECT è uno studio globale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco (110 settimane), con controllo attivo, multicentrico, in pazienti con IgAN. Lo studio ha arruolato pazienti di età ≥ 18 anni, inclusi 15 (7,4%) pazienti trattati con sparsentan di età ≥ 65 anni, con un eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² e un'escrezione totale di proteine urinarie ≥ 1,0 g/die. Prima dell'arruolamento, i pazienti hanno assunto la dose massima tollerata di un ACE-inibitore e/o di un ARB per almeno 3 mesi. La terapia con ACE-inibitori e/o ARB è stata interrotta prima dell'inizio di sparsentan. Sono stati esclusi i pazienti con un valore di potassio al basale superiore a 5,5 mmol/L.

Un totale di 404 pazienti sono stati randomizzati e hanno ricevuto sparsentan (n = 202) o irbesartan (n = 202). Il trattamento è stato iniziato con sparsentan 200 mg una volta al giorno o irbesartan 150 mg una volta al giorno. Dopo 14 giorni, la dose doveva essere titolata, in base alla tollerabilità, alla dose raccomandata di sparsentan 400 mg una volta al giorno o di irbesartan 300 mg una volta al giorno. La tollerabilità alla dose è stata definita come pressione arteriosa sistolica > 100 mmHg e pressione arteriosa diastolica > 60 mmHg dopo 2 settimane e assenza di AE (es. peggioramento dell'edema) o di risultati di laboratorio (es. potassio sierico > 5,5 mEq/L [5,5 mmol/L]). Durante lo studio erano vietati gli inibitori del sistema RAAS o dell'endotelina. Altre classi di agenti antipertensivi sono state ammesse in base alle necessità per raggiungere la pressione arteriosa target. Il trattamento con agenti immunosoppressivi era consentito durante lo studio a discrezione dello sperimentatore.

Le caratteristiche al basale di eGFR e proteinuria erano comparabili tra i gruppi di trattamento. La popolazione complessiva aveva un eGFR medio (SD) di 57 (24) mL/min/1,73 m² e un rapporto mediano proteine/creatinina (UP/C) nelle urine di 1,24 g/g (range interquartile: 0,83, 1,77). L'età media dei soggetti era di 46 anni (range 18–76), il 70% erano uomini, il 67% bianchi, il 28% asiatici, l'1% neri o afroamericani e il 3% altro.

L'analisi primaria sulla proteinuria è stata condotta dopo 36 settimane a seguito della randomizzazione di circa 280 soggetti, per determinare se l'effetto del trattamento sull'endpoint primario di efficacia, la variazione rispetto al basale del rapporto UP/C alla Settimana 36, è statisticamente significativo. La sperimentazione ha raggiunto l'endpoint primario, ovvero la variazione dal basale del rapporto UP/C alla settimana 36. La media geometrica UP/C alla Settimana 36 è stata di 0,62 g/g nel braccio con sparsentan rispetto a 1,07 g/g nel braccio con irbesartan. La variazione percentuale media ai minimi quadrati di UP/C dal basale alla settimana 36 è stata di -49,8% (intervallo di confidenza [IC] al 95%): -54,98, -43,95 nel braccio con sparsentan rispetto a -15,1% (IC 95%: -23,72, -5,39) nel braccio con irbesartan (p < 0,0001). Nell'analisi finale, sparsentan ha dimostrato un effetto antiproteinurico del trattamento rapido e duraturo oltre 2 anni, con una media geometrica UP/C alla Settimana 110 di 0,64 g/g nel braccio con sparsentan rispetto a 1,09 g/g nel braccio con irbesartan, rappresentando una riduzione media rispetto al basale del 42,8% (IC 95%: -49,75, -34,97) rispetto al solo 4,4% per irbesartan (IC 95%: -15,84, 8,70). Un miglioramento nella riduzione della proteinuria è stato costantemente osservato con sparsentan già a 4 settimane e sostenuto fino alla settimana 110 (Figura 1).

Figura 1: Variazione percentuale rispetto al basale del rapporto proteine urinarie/creatinina per visita (PROTECT)



Note: il rapporto medio geometrico ai minimi quadrati aggiustato di UP/C rispetto al basale è stato basato su un modello longitudinale a misure ripetute stratificato per eGFR di screening e proteinuria, riportato come variazione percentuale insieme al rispettivo IC al 95%. L'analisi include i dati UP/C durante il periodo in doppio cieco di tutti i pazienti che sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Il basale è stato definito come l'ultima osservazione esistente prima dell'inizio della somministrazione (compreso il giorno dell'inizio della somministrazione).
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LS = minimi quadrati; UP/C = rapporto proteine urinarie/creatinina.

GFR stimata

Al momento dell'analisi di conferma, il miglioramento della pendenza cronica dell'eGFR a 2 anni (da 6 settimane in poi) era di 1,1 mL/min/1,73 m² all'anno con sparsentan rispetto a irbesartan (IC 95%: 0,07, 2,12; p = 0,037), e il corrispondente miglioramento della pendenza totale dell'eGFR a 2 anni (dal basale in poi) è stato di 1,0 mL/min/1,73 m² all'anno (IC 95%: -0,03, 1,94; p = 0,058). La variazione assoluta dell'eGFR dal basale a 2 anni è stata di -5,8 mL/min/1,73 m² (IC 95%: -7,38, -4,24) per sparsentan rispetto a -9,5 mL/min/1,73 m² (IC 95%: -11,17, -7,89) per irbesartan.

Al fine di gestire uno sbilanciamento negli eventi intercorrenti tra il gruppo trattato con sparsentan e quello trattato con irbesartan, è stata condotta un'analisi post hoc che includeva tutti i dati osservati dopo l'interruzione del trattamento o l'inizio della terapia immunosoppressiva di salvataggio. Il miglioramento della pendenza cronica dell'eGFR a 2 anni (da 6 settimane in poi) era di 1,3 mL/min/1,73 m² all'anno a favore di sparsentan rispetto a irbesartan (IC 95%: 0,33, 2,31; p = 0,0087), e il corrispondente miglioramento della pendenza totale dell'eGFR a 2 anni (dal basale in poi) era di 1,2 mL/min/1,73 m² all'anno (IC 95%: 0,21, 2,13; p = 0,0168). La variazione assoluta dell'eGFR dal basale a 2 anni è stata di -6,1 mL/min/1,73 m² (IC 95%: -7,65, -4,54) per sparsentan rispetto a -9,9 mL/min/1,73 m² (IC 95%: -11,54, -8,31) per irbesartan.

Informazioni aggiuntive

Due ampie sperimentazioni randomizzate e controllate (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] e VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) hanno esaminato l'utilizzo dell'associazione di un ACE-inibitore con un bloccante del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con un'anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o di diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenza di danno agli organi interni. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto su pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno mostrato alcun effetto benefico significativo sugli esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, di lesioni renali acute e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina II. Gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere utilizzati in concomitanza nei pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio progettato per verificare il beneficio dell'aggiunta di aliskiren alla terapia standard di un ACE-inibitore o di un bloccante del recettore dell'angiotensina II nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambe. Lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di un aumento del rischio di esiti avversi. La morte cardiovascolare e l'ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo con aliskiren rispetto al gruppo con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo con aliskiren rispetto al gruppo con placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Filspari in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per nefropatia da immunoglobulina A (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una singola dose orale di 400 mg di sparsentan, il tempo mediano per il picco di concentrazione plasmatica è di circa 3 ore.

Dopo una singola dose orale di 400 mg di sparsentan, la media geometrica di C_{max} e AUC era rispettivamente di 6,97 µg/mL e 83 µg × h/mL. I livelli plasmatici allo stato stazionario vengono raggiunti entro 7 giorni senza accumulo di esposizione al dosaggio raccomandato.

Dopo una dose di 400 mg di sparsentan al giorno, la media geometrica di C_{max} e AUC allo stato stazionario era rispettivamente di 6,47 µg/mL e 63,6 µg × h/mL.

Effetto del cibo

A dosi di 400 mg e inferiori, l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi sull'esposizione a sparsentan non è stato clinicamente rilevante. Sparsentan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario è pari a 61,4 L.

Sparsentan è altamente legato (> 99%) alle proteine plasmatiche umane, con un legame preferenziale all'albumina e un legame moderato alla α1-glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Sparsentan è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 con un minore contributo di CYP2C8, 2C9 e 3A5. Il composto immodificato è l'entità predominante nel plasma umano, rappresentando circa il 90% della radioattività totale in circolazione. Un metabolita idrossilato minore era l'unico metabolita nel plasma che rappresentava > 1% della radioattività totale (circa il 3%). La principale via metabolica di sparsentan è stata l'ossidazione e la dealchilazione, e 9 metaboliti sono stati identificati nelle feci, nel plasma e nelle urine umane.

Eliminazione

La clearance di sparsentan è tempo-dipendente. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance apparente è di 3,88 L/h, che aumenta a 5,11 L/h allo stato stazionario.

L'emivita di sparsentan allo stato stazionario è stimata in 9,6 ore.

Dopo una singola dose di 400 mg di sparsentan radiomarcato, l'82% della radioattività dosata è stata recuperata entro un periodo di raccolta di 10 giorni: l'80% attraverso le feci, di cui il 9% immutato, e il 2% attraverso le urine, di cui una quantità trascurabile immutata.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l'AUC di sparsentan aumentano meno che proporzionalmente in seguito alla somministrazione di dosi singole da 200 mg a 1 600 mg. Sparsentan ha mostrato una farmacocinetica tempo-dipendente, senza accumulo di C_{max} e con una diminuzione dell'AUC allo stato stazionario dopo la somministrazione di 400 o 800 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

L'analisi farmacocinetica della popolazione non ha rilevato alcun effetto significativo dell'età sull'esposizione plasmatica di sparsentan. Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2). Sparsentan non è stato studiato in pazienti di età superiore ai 75 anni.

Compromissione epatica

In uno studio dedicato alla compromissione epatica, l'esposizione sistemica a seguito di una singola dose di 400 mg di sparsentan è stata simile nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale (classificazione Child-Pugh A o Child-Pugh B) rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Sparsentan deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica severa (classificazione Child-Pugh C) e sparsentan non è pertanto raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti affetti da malattia renale cronica con malattia renale lieve (clearance della creatinina da 60 a 89 mL/min), moderata (clearance della creatinina da 30 a 59 mL/min) e severa (clearance della creatinina da 15 a 29 mL/min), non vi è alcun effetto clinicamente significativo della compromissione renale sulla farmacocinetica rispetto alla funzione renale normale (clearance della creatinina ≥ 90 mL/min). Non sono disponibili dati in pazienti con nefropatia allo stadio terminale (clearance della creatinina < 15 mL/min).

Sulla base dei limitati dati disponibili, non è possibile raccomandare un aggiustamento della dose per i pazienti con malattia renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m², vedere paragrafo 4.2). Sparsentan non è stato studiato in pazienti con malattia renale severa o sottoposti a dialisi, pertanto sparsentan non è raccomandato in questi pazienti. Sparsentan non è stato studiato in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene, pertanto in questa popolazione di pazienti sparsentan deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Altre popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non esiste un effetto clinicamente significativo dell'età, del sesso o dell'etnia sulla farmacocinetica di sparsentan.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo giovanile.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

In studi sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto e nel coniglio è stata osservata una tossicità nello sviluppo in entrambe le specie. Nei ratti, effetti teratogeni dose-dipendenti sotto forma di malformazioni cranio-facciali, anomalie scheletriche, aumento della letalità embrio-fetale e riduzione del peso fetale sono stati osservati a tutte le dosi di sparsentan testate a esposizioni 8 volte e 13 volte superiori all'AUC per 800 mg/die e 400 mg/die nell'uomo. Nei conigli non si sono verificate malformazioni fetali o effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla crescita fetale, ma si è verificato un aumento delle variazioni scheletriche (costole cervicali soprannumerarie) a un'esposizione di circa 0,10 e 0,2 volte l'AUC nell'uomo a 800 mg/die e 400 mg/die.

Nello studio sullo sviluppo pre e postnatale nel ratto, la tossicità materna, compresa la morte, è stata osservata a ~8 volte e 13 volte, e la tossicità materna a ~2 volte e 3 volte l'AUC nell'uomo a 800 mg/die e 400 mg/die. Un aumento delle morti dei cuccioli e una diminuzione della crescita si sono verificati a ~8 volte e 13 volte, e una diminuzione della crescita a ~2 volte e 3 volte l'AUC nell'uomo a 800 mg/die e 400 mg/die.

Studi su animali giovani

Studi su animali giovani nei ratti hanno dimostrato l'assenza di effetti tossicologici generali fino a 10 mg/kg/die e di tossicità riproduttiva nei maschi o nelle femmine fino a 60 mg/kg/die quando il dosaggio è iniziato il giorno postnatale (PND, *postnatal day*) 14 (equivalente a bambini di un anno). La tossicità vascolare si è verificata a dosi ≥ 3 mg/kg/die quando il dosaggio è iniziato al PND 7 (equivalente ai neonati).

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment, ERA*)

Le conclusioni degli studi su sparsentan mostrano che sparsentan non è considerato persistente, bioaccumulabile e tossico (PBT) né molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB). Sulla base dell'uso prescritto di sparsentan non si prevede un rischio per gli impianti di trattamento delle acque reflue, le acque superficiali, le acque sotterranee, i sedimenti e il compartimento terrestre (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio
Sodio amido glicolato (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Alcool polivinilico
Macrogol
Talco
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino.

Confezioni da 30 compresse rivestite con film o multipack contenente 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 aprile 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'uso di Filspari in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede affinché in ogni Stato membro in cui è commercializzato Filspari, tutti i pazienti che dovrebbero utilizzare Filspari abbiano accesso ai seguenti materiali educazionali:

Scheda per il paziente:

- Descrizione del rischio teratogeno associato all'uso di Filspari
- Indicazione di non assumere Filspari in gravidanza o se si prevede di iniziare una gravidanza
- Per le donne in età fertile, raccomandazione di utilizzare metodi contraccettivi efficaci
- Indicazione di effettuare il test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Filspari
- Indicazione di rivolgersi immediatamente al proprio medico in caso di gravidanza o di sospetto di gravidanza
- Istruzioni per il monitoraggio regolare della funzionalità epatica (livelli sierici di aminotransferasi e bilirubina totale)
- Segni o sintomi di lesioni epatiche indotte da farmaci e quando rivolgersi a un operatore sanitario

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filspari 200 mg compresse rivestite con film

sparsentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sparsentan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio. [Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Compressa rivestita con film](#)

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1788/001 – 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Filspari 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filspari 200 mg compresse rivestite con film

sparsentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sparsentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio. [Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vifor France

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1788/001 – 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filspari 400 mg compresse rivestite con film
sparsentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sparsentan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1788/002 – 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO (MULTIPACK) – 90 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
(3 CONFEZIONI DA 30) (CON BLUEBOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filspari 400 mg compresse rivestite con film
sparsentan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO
ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sparsentan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio. [Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Multipack: 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30).

5. METODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1788/003 – 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**IMBALLAGGIO INTERNO, PARTE DI UN MULTIPACK (SENZA BLUEBOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filspari 400 mg compresse rivestite con film
sparsentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sparsentan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film
Componente di un multipack. Non vendibile separatamente.

5. METODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1788/003 – 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filspari 400 mg compresse rivestite con film
sparsentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sparsentan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio. [Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vifor France

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1788/002 – 30 compresse rivestite con film

EU/1/23/1788/003 – 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Scheda per il paziente

Pagina 4 (retro)

Centro del trattamento: _____

Nome del medico prescrittore: _____

Numero di telefono del medico prescrittore: _____

Per ulteriori informazioni su Filspari, leggere attentamente il foglio illustrativo. In caso di domande sul trattamento, si rivolga al medico.

Vifor France

Pagina 1 (fronte)

Scheda per il paziente – Filspari

Importante avviso di sicurezza per i pazienti che assumono Filspari

Questa scheda contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui essere a conoscenza quando si riceve un trattamento con Filspari. Porti questa scheda sempre con sé e la mostri a qualsiasi medico coinvolto nelle Sue cure mediche.

Se rimane incinta o pensa di poter essere incinta durante l'assunzione di Filspari o poco dopo l'interruzione di Filspari (fino a 1 mese), o se avverte segni che il Suo fegato potrebbe non funzionare correttamente, si rivolga immediatamente al medico.

Pagina 2 (interno sinistra)

Gravidanza
Non assuma Filspari se è incinta o se prevede di iniziare una gravidanza. Filspari potrebbe danneggiare il feto.

Contracezione
Se è possibile che si verifichi una gravidanza, utilizzi una forma affidabile di controllo delle nascite (contraccezione) mentre sta assumendo Filspari e per un mese dopo l'interruzione del trattamento. Ne parli con il Suo medico.

Test di gravidanza
Se è una donna in età fertile, il medico le chiederà di eseguire un test di gravidanza prima che Lei inizi a prendere Filspari.

Pagina 3 (interno destra)

Monitoraggio della funzionalità epatica
Il Suo medico controllerà prima di iniziare e a intervalli regolari durante il trattamento se il Suo fegato funziona correttamente e interromperà il trattamento con Filspari se necessario. È importante che Lei si sottoponga a questi esami secondo quanto ordinato dal Suo medico.

Segni che il Suo fegato potrebbe non funzionare correttamente: nausea (stimolo a vomitare), vomito, febbre (temperatura elevata), dolore allo stomaco (addome), ittero (ingiallimento della pelle o della parte bianca dell'occhio), urine di colore scuro, prurito della pelle, letargia o stanchezza (spossatezza insolita), sindrome simil-influenzale (dolori articolari e muscolari con febbre).
Nel caso notasse uno qualsiasi di questi segni, informi immediatamente il Suo medico.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Filspari 200 mg compresse rivestite con film

Filspari 400 mg compresse rivestite con film
sparsentan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- La confezione contiene una scheda per il paziente. La legga attentamente perché contiene importanti informazioni di sicurezza di cui è necessario essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Filspari.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Filspari e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Filspari
3. Come prendere Filspari
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Filspari
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Filspari e a cosa serve

Filspari contiene il principio attivo sparsentan. Filspari agisce bloccando i recettori (bersagli) di due ormoni, l'endotelina e l'angiotensina, coinvolti nella regolazione della funzione renale.

Filspari è utilizzato per trattare la nefropatia primaria da immunoglobuline A (IgAN) negli adulti con un'escrezione di proteine urinarie $\geq 1,0$ g/die (o rapporto proteine-creatinina nelle urine $\geq 0,75$ g/g).

La IgAN primaria è una malattia causata dal sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) che produce una versione difettosa di un anticorpo chiamato immunoglobulina A (IgA), che si accumula in gruppi di piccoli vasi sanguigni nel rene, chiamati glomeruli, che filtrano il sangue. Questo accumulo danneggia i glomeruli, causando perdite di sangue e proteine nelle urine.

Filspari blocca i recettori (bersagli) di due ormoni chiamati endotelina e angiotensina, che svolgono un ruolo nella regolazione dei processi nel rene, come l'infiammazione, che portano alla progressione del danno renale. Bloccando questi recettori, Filspari riduce la quantità di proteine che si disperdono nelle urine e quindi aiuta a rallentare la progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Filspari

Non prenda Filspari se

- è allergico a sparsentan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- è incinta, pensa di essere incinta o sta pianificando una gravidanza (vedere il paragrafo 2 “Gravidanza e allattamento”).
- sta assumendo uno dei seguenti farmaci utilizzati principalmente per il trattamento dell’ipertensione:
 - o bloccanti dei recettori dell’angiotensina (come irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan),
 - o bloccanti dei recettori dell’endotelina (come bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxentan), o
 - o inibitori della renina (come aliskiren)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Filspari se:

- ha la pressione sanguigna bassa (ipotensione). L’abbassamento della pressione sanguigna può verificarsi più frequentemente nei pazienti anziani - il medico può controllare la pressione sanguigna durante il trattamento e cambiare la dose di Filspari o interrompere il trattamento con Filspari, se necessario
- ha una ridotta funzionalità renale - il medico può eseguire ulteriori esami per monitorare il funzionamento dei reni (determinando i livelli di creatinina e di potassio nel sangue)
- ha gonfiore alle mani, alle caviglie o ai piedi dovuto all’accumulo di liquidi nel corpo - il medico può chiedere di assumere un farmaco aggiuntivo per eliminare l’acqua dal corpo o può modificare la dose di Filspari
- ha problemi al fegato - il medico le prescriverà degli esami del sangue prima dell’inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento per verificare se il fegato funziona correttamente; il medico può interrompere il trattamento con Filspari, se necessario. Segnali che indicano che il fegato potrebbe non funzionare correttamente: nausea (stimolo a vomitare), vomito, febbre (temperatura elevata), dolore allo stomaco (addome), ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), urina di colore scuro, prurito della pelle, letargia o stanchezza (spossatezza insolita), sindrome simil-influenzale (dolori articolari e muscolari con febbre). Nel caso notasse uno qualsiasi di questi segni, **informi immediatamente il medico**.

Bambini e adolescenti

Filspari non è raccomandato per i bambini con età inferiore a 18 anni, e non è stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Filspari

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo farmaci utilizzati per il trattamento dell’ipertensione. Non assuma Filspari se sta assumendo uno dei seguenti farmaci: bloccanti del recettore dell’angiotensina, bloccanti del recettore dell’endotelina e inibitori della renina (farmaci che contengono aliskiren) (vedere paragrafo 2 “Non prenda Filspari”).

Si rivolga al medico o al farmacista se assume uno qualsiasi di questi medicinali:

L’uso concomitante di Filspari con i seguenti medicinali potrebbe causare più effetti indesiderati:

- enalapril o lisinopril (o farmaci simili, chiamati ACE-inibitori) normalmente utilizzati per il trattamento dell’ipertensione o per qualsiasi altro motivo. Gli effetti indesiderati possono includere pressione sanguigna bassa quando ci si alza da una posizione sdraiata o seduta, alti livelli di potassio nel sangue e riduzione della funzionalità renale
- spironolattone o eplerenone (o farmaci simili, chiamati MRA) normalmente utilizzati per rimuovere l’eccesso di liquidi o per trattare le malattie cardiache, in quanto possono aumentare

- il livello di potassio nel sangue
- integratori di potassio, farmaci che risparmiano potassio (come i farmaci che eliminano l'acqua dal corpo o i diuretici) o sostituti del sale contenenti potassio, in quanto possono aumentare il livello di potassio nel sangue
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni fungine (come itraconazolo, fluconazolo).
- medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (come claritromicina, eritromicina).

L'effetto di Filspari può essere ridotto da medicinali come:

- rifampicina, utilizzata per il trattamento delle infezioni batteriche
- alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni da HIV, come efavirenz
- medicinali per il trattamento dell'epilessia, come carbamazepina, fenitoina, fenobarbital
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), utilizzata per la depressione e altre condizioni
- corticosteroidi, come desametasone, utilizzati principalmente per trattare l'infiammazione.

L'effetto di Filspari può essere aumentato da medicinali come:

- boceprevir o telaprevir, utilizzati per il trattamento dell'epatite C
- conivaptan, utilizzato per il trattamento di livelli bassi di sodio ematico
- alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni da HIV, come indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir
- nefazodone, utilizzato per il trattamento della depressione
- medicinali per la soppressione del sistema immunitario e per la prevenzione del rigetto di trapianto, come ciclosporina e tacrolimus.

Filspari con cibo e bevande

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati da persone a cui è stato prescritto Filspari. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono provocare più effetti indesiderati in associazione con Filspari.

Gravidanza e allattamento

Non assuma Filspari se è incinta o se prevede di iniziare una gravidanza. Filspari potrebbe danneggiare il feto.

Se è una donna in età fertile, il medico le chiederà di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare a prendere Filspari.

- Se è possibile che si verifichi una gravidanza, utilizzi una forma affidabile di controllo delle nascite (contraccezione) durante l'assunzione di Filspari e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. Ne parli con il medico.
- Se rimane incinta o pensa di poter essere incinta durante l'assunzione di Filspari o poco dopo l'interruzione di Filspari (fino a 1 mese), si rivolga immediatamente al medico.

Non è ancora noto se Filspari viene trasferito al latte materno. Non allatti durante l'assunzione di Filspari. Ne parli con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Filspari può causare effetti indesiderati come vertigini che possono avere un effetto minore sulla capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4). Attenda che questi effetti passino prima di mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

Filspari contiene lattosio

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza a determinati zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Filspari contiene sodio

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come prendere Filspari

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quantità da prendere

La dose iniziale raccomandata è di una compressa da 200 mg da prendere una volta al giorno. Dopo 14 giorni, il medico aumenterà la dose a 400 mg (2 compresse contenenti 200 mg di Filspari o 1 compressa contenente 400 mg di Filspari) da prendere una volta al giorno tenendo in considerazione la sua tollerabilità a Filspari.

Assunzione del farmaco

Deglutire la compressa intera per evitare il sapore amaro. Prendere con 1 bicchiere d'acqua.

Se prende più Filspari di quanto deve

Se ha assunto una quantità di compresse superiore a quella indicata, si possono manifestare segni e sintomi di pressione bassa.

Se ha assunto troppe compresse, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Filspari

Salti la dose dimenticata. Quindi, assuma la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10):

- bassa pressione sanguigna (ipotensione)

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- sensazione di capogiro o stordimento quando ci si alza o ci si siede a causa di una riduzione della pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)
- capogiro
- livelli elevati di potassio nel sangue (iperkaliemia)
- accumulo di liquidi nel corpo (edema o gonfiore), soprattutto alle caviglie e ai piedi
- stanchezza
- ridotta funzionalità renale (soprattutto all'inizio del trattamento; compromissione renale)
- insufficienza renale improvvisa (soprattutto all'inizio del trattamento, danno renale acuto)
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (un prodotto di degradazione del muscolo espulso dai reni)
- mal di testa
- alterazioni della funzionalità epatica, rilevate con esami del sangue.

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- numero ridotto di globuli rossi (anemia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Filspari

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Filspari

- Il principio attivo è sparsentan: ogni compressa rivestita con film di Filspari da 200 mg contiene 200 mg di sparsentan. Ogni compressa rivestita con film di Filspari da 400 mg contiene 400 mg di sparsentan.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, lattosio (vedere paragrafo 2, "Filspari contiene lattosio"), sodio amido glicolato (tipo A) (vedere paragrafo 2, "Filspari contiene sodio"), silice colloidale anidra, magnesio stearato, alcool polivinilico, macrogol, talco, biossido di titanio (E171).

Descrizione dell'aspetto di Filspari e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Filspari da 200 mg sono compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma ovale con il numero "105" su un lato. Le dimensioni delle compresse sono pari a circa 13 mm × 7 mm.

Le compresse rivestite con film di Filspari da 400 mg sono compresse rivestite con film di colore da bianco a bianco sporco, di forma ovale con il numero "021" su un lato. Le dimensioni delle compresse sono pari a circa 18 mm × 8 mm.

Filspari 200 mg compresse rivestite con film è disponibile in un flacone da 30 compresse rivestite con film. Le compresse rivestite con film da 400 mg sono disponibili in un flacone da 30 compresse rivestite con film e in multipack contenente 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.