

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Filspari 200 mg, comprimés pelliculés
Filspari 400 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Filspari 200 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 200 mg de sparsentan.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 42 mg de lactose.

Filspari 400 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 400 mg de sparsentan.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 84 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Filspari 200 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme oblongue, portant l'inscription « 105 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les dimensions des comprimés sont d'environ 13 mm × 7 mm.

Filspari 400 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme oblongue, portant l'inscription « 021 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les dimensions des comprimés sont d'environ 18 mm × 8 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Filspari est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (NlgA), présentant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g, voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il convient d'initier le traitement par sparsentan à une dose de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis d'augmenter la dose pour atteindre une dose d'entretien de 400 mg une fois par jour, en fonction de la tolérance.

Des comprimés pelliculés de 200 mg et de 400 mg sont disponibles pour atteindre la dose d'entretien pendant la titration depuis la dose initiale de 200 mg une fois par jour jusqu'à la dose d'entretien de 400 mg une fois par jour. Si les patients présentent des problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] \leq 100 mmHg, pression artérielle diastolique \leq 60 mmHg, aggravation d'un œdème ou hyperkaliémie), il est recommandé d'ajuster les médicaments concomitants, puis de réduire temporairement la dose de sparsentan ou de l'arrêter (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Lors de la reprise du traitement par sparsentan après une interruption, la répétition du schéma posologique initial peut être envisagée. L'interruption du traitement, précédée ou non d'une réduction de la dose de sparsentan, peut être envisagée en cas d'hypotension persistante ou de modifications de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

Omission de prise

En cas d'oubli d'une dose, cette dernière ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Aucune dose double ou supplémentaire ne doit être prise.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Chez les patients âgés, il convient de débiter le traitement par sparsentan à la dose de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours. L'augmentation de la dose jusqu'à la dose d'entretien de 400 mg une fois par jour doit être effectuée avec prudence, en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation posologique du sparsentan n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh ; voir rubrique 5.2).

L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)/alanine aminotransférase (ALAT) équivalant à plus de deux fois la limite supérieure de la normale (LSN). Par conséquent, il convient de ne pas instaurer de traitement par sparsentan chez les patients présentant des taux d'ASAT/ALAT $> 2 \times$ LSN (voir rubrique 4.4).

Atteinte de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une maladie rénale légère (maladie rénale chronique [MRC] de stade 2 ; débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (MRC de stade 3a et 3b ; DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²).

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation posologique ne peut être recommandée pour les patients atteints d'une maladie rénale sévère (MRC de stade 4 ; DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique étant limitée chez les patients présentant une maladie rénale sévère, l'utilisation du sparsentan n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients ayant reçu une greffe de rein. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration du sparsentan chez ces patients.

Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients en dialyse. L'instauration du sparsentan n'est pas recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Filspari chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant une NIgA n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Utilisation par voie orale.

Il est recommandé d'avaler les comprimés entiers avec de l'eau pour éviter leur goût amer. Les comprimés de sparsentan peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) ou d'inhibiteurs de la rénine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Femmes en âge de procréer

Le traitement par sparsentan doit être instauré chez les femmes en âge de procréer uniquement lorsque l'absence de grossesse a été confirmée et qu'une contraception efficace est utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Hypotension

Des cas d'hypotension ont été associés à l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), y compris au sparsentan. Une hypotension peut survenir pendant le traitement par sparsentan et est plus fréquemment rapportée chez les patients âgés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant un risque d'hypotension, il convient d'envisager l'arrêt ou l'ajustement des autres médicaments antihypertenseurs ainsi que le maintien d'un état volémique approprié. Si une hypotension apparaît malgré l'arrêt ou la réduction des autres médicaments antihypertenseurs, il convient d'envisager une réduction de la dose ou une interruption de sparsentan. Une hypotension transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement par sparsentan ; le traitement peut être repris dès la stabilisation de la pression artérielle.

Si l'hypotension persiste malgré l'arrêt ou la réduction des médicaments antihypertenseurs, il convient de ramener la dose de sparsentan à la dose initiale jusqu'à la stabilisation de la pression artérielle. Il convient d'envisager l'interruption du traitement par sparsentan si les symptômes d'hypotension persistent après deux semaines de réduction de la dose. Le sparsentan doit être utilisé avec prudence en cas de pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg (voir rubrique 4.2). La dose de sparsentan ne doit pas être augmentée chez les patients présentant une pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg (voir rubrique 4.2).

Troubles de la fonction rénale

Une augmentation transitoire de la créatinine sérique a été associée aux inhibiteurs du SRAA et au sparsentan, et peut survenir, en particulier lors de l'initiation du traitement par sparsentan (voir rubrique 4.8). Les taux sériques de créatinine et de potassium doivent être surveillés régulièrement chez les patients à risque. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale.

L'expérience clinique étant limitée chez les patients présentant un DFGe $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, l'utilisation du sparsentan n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Rétention hydrique

Des cas de rétention hydrique ont été associés à des médicaments antagonistes du récepteur de l'endothéline de type A (R-ET_A), y compris au sparsentan. Une rétention hydrique peut survenir pendant le traitement par sparsentan (voir rubrique 4.8). Si celle-ci apparaît pendant le traitement par sparsentan, il est recommandé d'administrer un diurétique ou d'augmenter la dose de diurétique en cours avant de modifier la dose de sparsentan. Un traitement diurétique peut être envisagé chez les patients présentant des signes de rétention hydrique avant le début du traitement par sparsentan.

Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan chez ces patients.

Fonction hépatique

Des élévations des ALAT et des ASAT d'au moins $3 \times \text{LSN}$ ont été observées lors de l'utilisation du sparsentan (voir rubrique 4.8). Aucune élévation concomitante de la bilirubine $> 2 \times \text{LSN}$ ni aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été observé chez les patients traités par sparsentan. Par conséquent, pour réduire le risque d'hépatotoxicité grave potentielle, les taux sériques d'aminotransférases et la bilirubine totale doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement, puis faire l'objet d'une surveillance continue tous les trois mois.

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de lésion hépatique. Si les patients présentent une élévation durable, inexplicée et cliniquement significative des ALAT et/ou des ASAT, ou si de telles élévations sont associées à une augmentation de la bilirubine $> 2 \times \text{LSN}$, ou si l'élévation des ALAT et/ou des ASAT est associée à des signes ou des symptômes de lésion hépatique (par exemple, un ictère), le traitement par sparsentan doit être arrêté.

La reprise du traitement par sparsentan peut être envisagée uniquement lorsque les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine reviennent aux valeurs préalables au traitement, et seulement chez les patients ne présentant pas de symptômes cliniques d'hépatotoxicité. L'instauration du traitement par sparsentan chez les patients présentant un taux élevé d'aminotransférases ($> 2 \times \text{LSN}$) avant le début du traitement doit être évitée (voir rubrique 4.2).

L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il existe des preuves que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou d'aliskirène augmente les risques d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'IEC et d'ARA II, (correspondant en partie au mécanisme d'action du sparsentan) ou des inhibiteurs de la rénine n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1). Si un traitement par double blocage est

considéré comme absolument nécessaire, il doit uniquement se faire sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Hyperkaliémie

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont le taux de potassium sérique est supérieur à 5,5 mmol/L. Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hyperkaliémie peut survenir pendant le traitement par sparsentan, en particulier en présence d'une altération de la fonction rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque. Il est recommandé de surveiller étroitement le taux de potassium sérique chez les patients à risque. Si les patients présentent une hyperkaliémie cliniquement significative, il est recommandé d'ajuster les médicaments concomitants, de réduire temporairement la dose ou d'arrêter le traitement. Si le taux de potassium sérique est > 5,5 mmol/L, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Lactose

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation concomitante d'ARA II, d'ARE et d'inhibiteurs de la rénine

L'utilisation concomitante du sparsentan avec des ARE, comme le bosentan, l'ambrisentan, le macitentan, le sitaxentan, des ARA II, comme l'irbésartan, le losartan, le valsartan, le candésartan, le telmisartan ou des inhibiteurs de la rénine comme l'aliskirène est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante d'IEC et d'inhibiteurs du récepteur des minéralocorticoïdes

L'utilisation concomitante du sparsentan avec des inhibiteurs du récepteur des minéralocorticoïdes (aldostérone) comme la spironolactone et la finérénone peut être associée à un risque accru d'hyperkaliémie.

Il n'existe aucune donnée concernant l'association du sparsentan avec des IEC comme l'énalapril ou le lisinopril. Les études cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation combinée d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à des événements indésirables plus fréquents tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubrique 5.1).

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan avec des inhibiteurs IEC, comme l'énalapril ou le lisinopril, et de surveiller la pression artérielle, le potassium et la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante de suppléments en potassium et de diurétiques épargneurs de potassium

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients traités par des médicaments antagonistes du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT₁R) (voir rubrique 4.8). L'utilisation concomitante d'une supplémentation en potassium, de diurétiques épargneurs de potassium, comme la spironolactone, l'éplérénone, le triamterène ou l'amiloride, ou de substituts de sel contenant du potassium peut accroître le risque d'hyperkaliémie et n'est donc pas recommandée.

Effets d'autres médicaments sur le sparsentan

Le sparsentan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP)3A.

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A

La co-administration du sparsentan et d'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A) a entraîné une augmentation de la C_{\max} du sparsentan de 1,3 fois et de son $ASC_{0-\text{inf}}$ de 2,7 fois. La co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A, comme le bocéprévir, le télaprévir, la clarithromycine, l'indinavir, le lopinavir/ritonavir, l'itraconazole, la néfazodone ou le ritonavir, la consommation de pamplemousse et de jus de pamplemousse, n'est pas recommandée.

La co-administration du sparsentan et de ciclosporine (inhibiteur modéré du CYP3A) a entraîné une augmentation de la C_{\max} du sparsentan de 1,4 fois et de son $ASC_{0-\text{inf}}$ de 1,7 fois. La co-administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A, comme le conivaptan, le fluconazole ou le nelfinavir, doit être effectuée avec prudence.

Inducteurs du CYP3A

Le sparsentan est un substrat du CYP3A. L'utilisation concomitante d'un inducteur modéré ou puissant du CYP3A, comme la rifampicine, l'éfavirenz, la dexaméthasone, la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital diminue l'exposition au sparsentan, ce qui peut réduire son efficacité. Par conséquent, la co-administration d'un inducteur modéré ou puissant du CYP3A n'est pas recommandée.

Agents réduisant l'acidité gastrique

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, l'utilisation concomitante d'un réducteur d'acidité pendant le traitement par le sparsentan n'aurait pas d'impact statistiquement significatif sur la variabilité de la pharmacocinétique du sparsentan. Les agents modificateurs du pH gastrique, comme les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2, peuvent être utilisés en association avec le sparsentan.

Effet du sparsentan sur les autres médicaments

In vitro, le sparsentan a inhibé et induit le CYP3A et a induit le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP2C19. La co-administration du sparsentan à l'état d'équilibre avec le substrat du CYP3A4, le midazolam, n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique du midazolam. La co-administration du sparsentan à l'état d'équilibre avec le substrat du CYP2B6, le bupropion, a entraîné une diminution de la C_{\max} par 1,5 fois et de son $ASC_{0-\text{inf}}$ de 1,5 fois. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'utilisation concomitante du sparsentan à l'état d'équilibre et d'un substrat du CYP3A4 ou du CYP2B6.

L'importance de l'induction du CYP2C9 et du CYP2C19 par le sparsentan n'a été évaluée dans aucune étude clinique. Il convient de faire preuve de prudence lors de la co-administration du sparsentan et d'un substrat du CYP2C9, comme la warfarine S, la phénytoïne et l'ibuprofène, ou d'un substrat du CYP2C19, comme l'oméprazole et la phénytoïne.

L'importance de l'inhibition du CYP3A4 après une seule dose de sparsentan n'a été évaluée dans aucune étude clinique. Le sparsentan étant un inhibiteur du CYP3A4, il peut par conséquent avoir un effet sur la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, lors de son initiation. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors de la co-administration du sparsentan avec un substrat du CYP3A4, comme l'alfentanil, le conivaptan, l'indinavir, la ciclosporine et le tacrolimus.

In vitro, le sparsentan est un inhibiteur de la P-gp et des transporteurs de la BCRP, de l'OATP1B3, de l'OAT3 à des concentrations pertinentes.

L'importance de l'inhibition de la P-gp par le sparsentan n'a été évaluée dans aucune étude clinique. Il convient de faire preuve de prudence lors de la co-administration du sparsentan avec un substrat de l'inhibition de la P-gp s'il est établi que l'inhibition de la P-gp a un effet important sur l'absorption. La co-administration du sparsentan et de pitavastatine (un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP) a entraîné une diminution de 1,2 fois de la C_{\max} de la pitavastatine et de 1,4 fois de son

ASC_{0-inf}. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de l'utilisation concomitante du sparsentan et d'un substrat de l'OATP1B1, l'OATP1B3 ou la BCRP.

Aucune étude clinique n'a été menée pour étudier l'effet du sparsentan sur un substrat sensible de l'OAT3. Cependant, à une dose de 800 mg, le sparsentan ne semble pas affecter le biomarqueur 6 β -hydroxycortisol (substrat de l'OAT3), indiquant que l'effet clinique est probablement limité.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le traitement par sparsentan doit être initié chez les femmes en âge de procréer uniquement lorsque l'absence de grossesse a été confirmée. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du sparsentan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Filspari est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Les données physicochimiques suggèrent une excrétion du sparsentan dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Le sparsentan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du sparsentan sur la fertilité humaine. Les données chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité chez les mâles ou les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Filspari peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets du sparsentan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il convient toutefois de tenir compte du fait que des étourdissements peuvent survenir lors du traitement par sparsentan (voir rubrique 4.8). Il est conseillé aux patients présentant des sensations vertigineuses de ne pas conduire un véhicule ni utiliser des machines jusqu'à ce que les symptômes aient disparu.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été l'hypotension (9 %), l'hyperkaliémie (7 %), les étourdissements (7 %) et l'œdème périphérique (5 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent était l'insuffisance rénale aiguë (1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Des données de sécurité ont été obtenues à partir de 27 études cliniques impliquant plus de 500 patients exposés au sparsentan présentant une maladie rénale chronique, y compris une NIgA et une hyalinose segmentaire et focale (HSF) (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables observés sont classés dans le tableau ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes et les fréquences du MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables observés lors des études cliniques

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie	-
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalée	-
Affections vasculaires	Hypotension Hypotension orthostatique	-
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte de la fonction rénale Insuffisance rénale aiguë	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique Fatigue	-
Investigations	Créatinine sanguine augmentée Transaminases élevées ^a	-

^a Le terme « transaminases élevées » inclut les termes préférentiels suivants : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée et transaminases augmentées.

Description de certains effets indésirables

Diminution de l'hémoglobine

Dans l'étude PROTECT, une anémie ou une diminution de l'hémoglobine a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 2 ($< 1\%$) patients traités par sparsentan contre 2 ($< 1\%$) patients traités par irbésartan. Globalement, une hémoglobine ≤ 9 g/dL a été rapportée à tout moment pendant le traitement chez 5 (2,5 %) patients du groupe traité par sparsentan et chez 3 (1,5 %) patients du groupe traité par irbésartan. Cette diminution semble en partie due à l'hémodilution. Aucun arrêt du traitement dû à une anémie n'a été rapporté.

Événements indésirables d'ordre hépatique

Dans l'étude PROTECT, un total de 6 patients (3 %) du groupe sparsentan et de 4 patients (2 %) du groupe irbésartan ont présenté une élévation des transaminases hépatiques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale, sans élévation de la bilirubine totale, après avoir reçu le médicament à l'étude pendant 168 à 407 jours, respectivement. Tous les événements étaient sans gravité et asymptomatiques, la majorité d'entre eux étaient d'intensité légère ou modérée, tous étaient réversibles, et d'autres raisons ont été identifiées comme facteurs de causalité potentiels ou comme contribuant potentiellement à l'élévation des transaminases. Aucun symptôme clinique de lésion hépatique n'a été observé. Dans le groupe sparsentan, le médicament à l'étude a été interrompu chez 3 patients après une réintroduction positive, tandis que chez deux patients le traitement par sparsentan a été réintroduit sans que les taux d'enzymes hépatiques s'élèvent à nouveau.

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

Dans l'étude PROTECT, une insuffisance rénale aiguë a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 4 patients (2 %) du groupe sparsentan et chez 2 patients (1 %) du groupe irbésartan. Quatre patients (2 %) ayant reçu le sparsentan ont rapporté une IRA grave, réversible dans tous les cas. Aucune des IRA graves n'a nécessité de dialyse. Dans le groupe sparsentan, le médicament à l'étude a été arrêté chez 3 patients.

Hyperkaliémie

Dans l'étude PROTECT, une hyperkaliémie a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 18 patients (9 %) du groupe sparsentan et chez 16 patients (8 %) du groupe irbésartan. Tous les événements étaient sans gravité chez les patients du groupe sparsentan. La majorité était d'intensité légère à modérée et tous étaient réversibles. Aucun arrêt de traitement n'a eu lieu en raison d'une hyperkaliémie. Le risque d'hyperkaliémie est accru chez les patients présentant un DFGe faible.

Hypotension

Une hypotension a été rapportée au cours du traitement par sparsentan. Dans l'étude PROTECT, une PAS < 100 mmHg ou une réduction de la PAS supérieure à 30 mmHg a été rapportée chez 10 % et 8 % des patients recevant le sparsentan, respectivement, contre 9 % et 6 % des patients recevant l'irbésartan. Parmi les patients traités par sparsentan, seuls 15 patients (7,4 %) avaient plus de 65 ans. Une hypotension a été rapportée chez 17 (9 %) patients ayant moins de 65 ans et chez 5 (33 %) patients entre 65 et 74 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le sparsentan a été administré à des doses allant jusqu'à 1 600 mg/jour chez des sujets sains, sans signe de toxicité limitant la dose. Les patients qui présentent un surdosage (avec potentiellement des signes et symptômes d'hypotension) doivent être surveillés attentivement et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système rénine-angiotensine, Code ATC : C09XX01

Mécanisme d'action

Le sparsentan est un antagoniste double des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine II.

Il s'agit d'une molécule unique qui agit en tant qu'antagoniste à forte affinité et à double action des récepteurs de l'endothéline (R-ET_A) et de l'angiotensine II (AT₁R). L'endothéline 1 (via R-ET_A) et l'angiotensine II (via AT₁R) interviennent dans les processus qui conduisent à la progression de la NIGa, tels que les actions hémodynamiques et la prolifération des cellules mésangiales, l'expression et l'activité accrues des médiateurs pro-inflammatoires et profibrotiques, les lésions des podocytes et le stress oxydant. Le sparsentan inhibe l'activation de R-ET_A et de AT₁R, réduisant ainsi la protéinurie et ralentissant la progression de la maladie rénale.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude randomisée, avec un groupe comparateur actif et un groupe placebo, incluant des sujets sains, le sparsentan a entraîné un léger allongement de l'intervalle QTcF, avec un effet maximal de 8,8 ms (IC à 90 % : 5,9 ; 11,8) à une dose de 800 mg et de 8,1 ms (5,2 ; 11,0) à une dose de 1 600 mg. Dans une autre étude menée sur des sujets sains, lorsque la dose de sparsentan dépassait de plus de 2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, l'effet maximal était de 8,3 ms (6,69 ; 9,90). Il est donc peu probable que le sparsentan ait un effet cliniquement pertinent sur l'allongement de l'intervalle QT.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de sparsentan ont été évaluées dans l'étude PROTECT menée chez les patients atteints de NlgA.

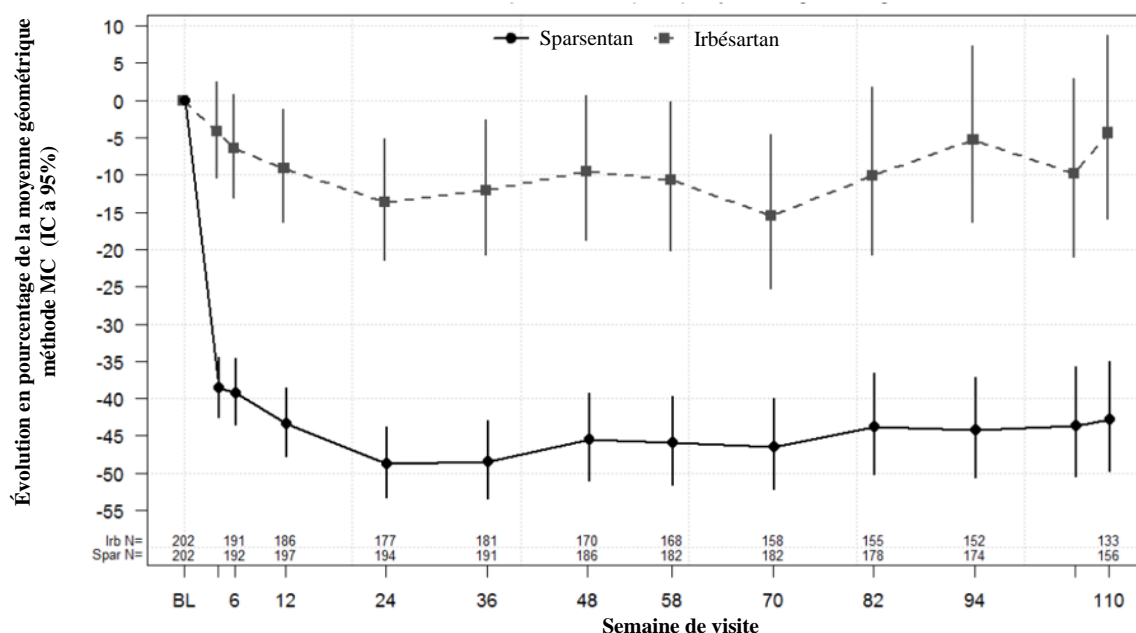
L'étude PROTECT est une étude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle (110 semaines), contrôlée contre médicament de référence, conduite chez des patients atteints de NlgA. Des patients âgés de ≥ 18 ans ont été recrutés dans cette étude, y compris 15 (8 %) patients traités par sparsentan âgés de > 65 ans, avec un DFG ≥ 30 mL/min/1,73 m² et une excrétion totale des protéines urinaires $\geq 1,0$ g/jour. Avant le recrutement, les patients ont reçu la dose maximale tolérée d'un IEC et/ou un ARA II pendant au moins trois mois. Le traitement par IEC et/ou par ARA II a été arrêté avant instauration du sparsentan. Les patients présentant un taux de potassium à l'inclusion supérieur à 5,5 mmol/L ont été exclus.

Au total, 404 patients ont été randomisés et ont reçu soit le sparsentan (n = 202) soit l'irbésartan (n = 202). Le traitement a été initié avec 200 mg de sparsentan une fois par jour ou 150 mg d'irbésartan une fois par jour. Après 14 jours, la dose devait être augmentée (selon la tolérance) jusqu'à la dose recommandée de 400 mg de sparsentan une fois par jour ou de 300 mg d'irbésartan une fois par jour. La tolérance a été définie comme une pression artérielle systolique > 100 mmHg et une pression artérielle diastolique > 60 mmHg après deux semaines et l'absence d'EI (par exemple, aggravation d'un œdème) ou en fonction des résultats d'analyse biologique (par exemple, potassium sérique $> 5,5$ mEq/L [5,5 mmol/L]). Les inhibiteurs du SRAA ou de l'endothéline étaient interdits pendant l'étude. D'autres classes d'agents antihypertenseurs étaient autorisées selon les besoins, pour atteindre la pression artérielle cible. Un traitement par agents immunosuppresseurs était autorisé pendant l'étude, à la discrétion de l'investigateur.

Les caractéristiques à l'inclusion en matière de DFG et de protéinurie étaient comparables entre les groupes de traitement. La population totale présentait un DFG moyen (ET) de 57 (24) mL/min/1,73 m² et un rapport protéinurie/créatininurie (UP/C) médian de 1,24 g/g (écart interquartile : 0,83 ; 1,77). L'âge moyen était de 46 ans (fourchette de 18 à 76 ans) ; 70 % des patients étaient des hommes, 67 % étaient blancs, 28 % étaient asiatiques, 1 % étaient noirs ou afro-américains et 3 % appartenaient à une autre ethnie.

L'analyse principale (intermédiaire) de la protéinurie a été menée 36 semaines après la randomisation d'environ 280 patients, afin de déterminer si l'effet du traitement sur le critère d'évaluation principal d'efficacité, à savoir l'évolution du rapport UP/C entre l'inclusion et la semaine 36, était statistiquement significatif. L'étude a atteint ce critère d'évaluation principal, à savoir l'évolution du rapport P/C entre l'inclusion et la semaine 36. La moyenne géométrique UP/C à la semaine 36 était de 0,62 g/g dans le groupe sparsentan vs 1,07 g/g dans le groupe irbésartan. La moyenne géométrique des moindres carrés de l'évolution en pourcentage du rapport UP/C entre l'inclusion et la semaine 36 était de -49,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -54,98 ; -43,95) dans le groupe recevant le sparsentan vs -15,1 % (IC à 95 % : -23,72 ; -5,39) dans le groupe recevant l'irbésartan (p < 0,0001). Lors de l'analyse finale, le sparsentan a montré un effet antiprotéinurique rapide et durable sur une période de 2 ans, avec une moyenne géométrique UP/C à la semaine 110 de 0,64 g/g dans le groupe sparsentan vs 1,09 g/g dans le groupe recevant l'irbésartan, ce qui représente une réduction moyenne de 43 % par rapport à l'inclusion (IC à 95 % : -49,75 ; -34,97) contre seulement 4,4 % avec l'irbésartan (IC à 95 % : -15,84 ; 8,70). Une amélioration en matière de réduction de la protéinurie a été systématiquement observée dans le groupe sparsentan, dès la semaine 4 et maintenue jusqu'à la semaine 110 (Figure 1).

Figure 1 : Évolution en pourcentage du rapport protéinurie/créatininurie par rapport à l'inclusion, par visite (étude PROTECT)



Remarques : la moyenne géométrique des moindres carrés ajustée du rapport UP/C par rapport à l'inclusion était basée sur un modèle longitudinal à mesures répétées, stratifié en fonction du DFGe et de la protéinurie à la sélection, avec les valeurs exprimées en pourcentage d'évolution ainsi que leur IC à 95 % respectif. L'analyse inclut les données relatives au rapport P/C relevées pendant la phase en double aveugle et issues des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude. L'inclusion a été définie comme la dernière observation non manquante avant le début de l'administration du médicament (inclusion du patient).

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; MC = moindres carrés ; UP/C = rapport protéinurie/créatininurie.

DFG estimé

Lors de l'analyse confirmatoire, l'amélioration de la pente chronique du DFGe à 2 ans (à partir de 6 semaines de traitement) était de 1,1 mL/min/1,73 m² par an avec le sparsentan comparativement à l'irbesartan (IC à 95 % : 0,07, 2,12 ; p = 0,037), et l'amélioration correspondante de la pente totale du DFGe à 2 ans (à partir de l'instauration du traitement) était 1,0 mL/min/1,73 m² par an (IC à 95 % : -0,03, 1,94 ; p = 0,058). L'évolution absolue par rapport à l'inclusion pour le DFGe à 2 ans était de -5,8 mL/min/1,73 m² (IC à 95 % : -7,38 ; -4,24) pour le sparsentan comparé à -9,5 mL/min/1,73 m² (IC à 95 % : -11,17 ; 7,89) pour l'irbesartan.

Informations supplémentaires

Deux études à grande échelle randomisées et contrôlées (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) ont examiné l'utilisation de l'association d'un IEC et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. L'étude ONTARGET a été menée chez des patients présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou de diabète de type 2 accompagné de lésions des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été menée chez des patients présentant un diabète de type 2 et une néphropathie diabétique. Ces études n'ont pas montré, de façon significative, d'effets bénéfiques rénaux et/ou cardiovasculaires ni sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont aussi applicables aux autres IEC et aux autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés de façon concomitante chez les patients présentant une néphropathie diabétique. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été conçue pour évaluer les bénéfices de l'association de l'aliskirène à un traitement standard à base d'IEC ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique, une maladie cardiovasculaire ou les deux. L'étude a pris fin prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. En effet, les décès d'origine

cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo. Des événements indésirables et des événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension ou dysfonctionnement rénal) ont également été observés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Filspari dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la néphropathie à immunoglobulines A (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation « conditionnelle » a été attribuée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires sont attendues sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments examinera les nouvelles informations sur ce médicament au moins tous les ans et ce RCP sera mis à jour si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une dose orale unique de 400 mg de sparsentan, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale est d'environ trois heures.

Après une dose orale unique de 400 mg de sparsentan, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC sont de 6,97 µg/mL et de 83 µg × h/mL respectivement. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les sept jours sans accumulation de l'exposition à la dose recommandée.

Après une dose quotidienne de 400 mg de sparsentan, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC à l'état d'équilibre sont de 6,47 µg/mL et de 63,6 µg × h/mL respectivement.

Effet de l'alimentation

Aux doses de 400 mg et inférieures, l'effet d'un repas riche en graisses sur l'exposition au sparsentan n'était pas cliniquement significatif. Le sparsentan peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 61,4 L.

Le sparsentan se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (> 99 %), avec une liaison préférentielle à l'albumine et une liaison modérée à l'α-1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

Le sparsentan est principalement métabolisé par le CYP3A4 avec une contribution mineure du CYP2C8, 2C9 et 3A5. Le composé parent est l'entité prédominante dans le plasma humain et représente environ 90 % de la radioactivité totale dans la circulation. Un métabolite hydroxylé mineur est le seul métabolite dans le plasma et représente > 1 % de la radioactivité totale (environ 3 %). La principale voie métabolique du sparsentan est l'oxydation et la désalkylation ; neuf métabolites ont été identifiés dans les selles, le plasma et l'urine humains.

Élimination

La clairance du sparsentan est temps-dépendante. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente est de 3,88 L/h et augmente à 5,11 L/h à l'état d'équilibre.

La demi-vie du sparsentan à l'état d'équilibre est estimée à 9,6 heures.

Après une dose unique de 400 mg de sparsentan radiomarqué, 82 % de la radioactivité administrée a été récupérée au cours d'une période de recueil de 10 jours : 80 % dans les selles dont 9 % sous forme inchangée et 2 % dans les urines dont une quantité négligeable sous forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité

La C_{\max} et l'ASC du sparsentan augmentent moins que proportionnellement après l'administration de doses uniques de 200 mg à 1 600 mg. Le sparsentan a montré une pharmacocinétique temps-dépendante sans accumulation de la C_{\max} et une diminution de l'ASC à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose quotidienne de 400 mg ou 800 mg.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet significatif de l'âge sur l'exposition plasmatique au sparsentan. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2). Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients âgés de > 75 ans.

Insuffisance hépatique

Dans une étude consacrée à l'insuffisance hépatique, l'exposition systémique après une dose unique de 400 mg de sparsentan était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) à l'inclusion et chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du sparsentan chez ces patients (classe C de Child-Pugh) n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population menée chez les patients présentant une maladie rénale chronique légère (clairance de la créatinine : 60 à 89 mL/min), modérée (clairance de la créatinine : 30 à 59 mL/min) et sévère (clairance de la créatinine : 15 à 29 mL/min), l'atteinte de la fonction rénale n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine \geq 90 mL/min). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients présentant une maladie rénale en phase terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min).

Sur la base des données disponibles limitées, aucune adaptation posologique ne peut être recommandée pour les patients atteints d'une maladie rénale sévère ($DFGe < 30$ mL/min/1,73 m², voir rubrique 4.2). Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie rénale sévère ou en dialyse. Par conséquent, l'utilisation du sparsentan n'est pas recommandée chez ces patients. Le sparsentan n'a pas été étudié chez les patients ayant eu une greffe de rein. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du sparsentan chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Autres populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que l'âge, le sexe et l'ethnie n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du sparsentan.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, carcinogénèse, toxicité pour la reproduction et développement juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux des études cliniques et pouvant avoir une signification clinique, sont décrits ci-dessous :

Des études sur le développement embryofœtal menées chez les rats et les lapins ont montré une toxicité pour le développement chez les deux espèces. Chez les rats, des effets tératogènes dose-dépendants ont été observés sous la forme de malformations crâniofaciales, d'anomalies du squelette, d'une augmentation de la létalité embryofœtale et d'une réduction du poids fœtal, pour toutes les doses de sparsentan testées à des expositions 8 fois et 13 fois supérieures à l'ASC chez l'Homme pour les doses de 800 mg/jour et de 400 mg/jour. Chez les lapins, aucun effet n'a été constaté sur les malformations fœtales, la viabilité embryofœtale ou la croissance fœtale. Cependant, une augmentation des variations relatives au squelette (côtes cervicales surnuméraires) a été observée lors d'une exposition d'environ 0,10 et 0,2 fois l'ASC chez l'Homme pour les doses de 800 mg/jour et 400 mg/jour.

Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez le rat, une toxicité maternelle incluant le décès a été observée à une exposition ~8 fois et 13 fois supérieure à l'ASC chez l'homme pour les doses de 800 mg/jour et 400 mg/jour ; une toxicité maternelle a également été observée à une exposition ~2 fois et 3 fois supérieure à l'ASC chez l'homme pour les doses de 800 mg/jour et 400 mg/jour. Une augmentation de la mortalité des petits et une croissance réduite ont été observées à une exposition ~8 fois et 13 fois supérieure à l'ASC chez l'homme pour les doses de 800 mg/jour et 400 mg/jour ; une croissance réduite a également été observée à une exposition ~2 fois et 3 fois supérieure à l'ASC chez l'homme pour les doses de 800 mg/jour et 400 mg/jour.

Études sur des animaux juvéniles

Des études menées sur des rats juvéniles ont démontré qu'aucun effet toxicologique délétère général n'était observé jusqu'à 10 mg/kg/jour et qu'aucune toxicité pour la reproduction chez les mâles ou les femelles n'était observée jusqu'à 60 mg/kg/jour lorsque l'administration commençait le jour 14 postnatal (équivalent à des enfants d'un an). Une toxicité vasculaire est survenue à des doses ≥ 3 mg/kg/jour lorsque l'administration commençait le jour postnatal 7 (équivalent à des nouveau-nés).

Évaluation du risque environnemental (ERE)

Les conclusions des études indiquent que le sparsentan n'est pas considéré comme persistant, bioaccumulatif et toxique (PBT) ni comme très persistant et très bioaccumulatif (vPvB). Aucun risque pour les stations d'épuration des eaux usées, les eaux de surface, les eaux souterraines, les sédiments et les compartiments terrestres n'est identifié en fonction de l'utilisation prescrite du sparsentan (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Macrogol
Talc
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PE-HD) avec bouchon en polypropylène ayant une sécurité enfants.

Boîtes de 30 comprimés pelliculés ou conditionnement multiple contenant 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/001

EU/1/23/1788/002

EU/1/23/1788/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 avril 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments, <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation de Filspari dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où Filspari est commercialisé, tous les patients susceptibles d'utiliser Filspari ont accès au document éducatif suivant :

Carte patient :

- Description du risque tératogène associé à l'utilisation de Filspari ;
- Instruction de ne pas prendre Filspari en cas de grossesse ou de projet de grossesse ;
- Pour les femmes en âge de procréer, recommandation relative à l'utilisation d'une méthode de contraception efficace ;
- Instruction relative au test de grossesse à effectuer avant de commencer Filspari ;
- Instruction relative à la consultation immédiate d'un médecin en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse ;
- Instruction relative aux examens réguliers de la fonction hépatique (taux d'aminotransférase sérique et de bilirubine totale) ;
- Signes et symptômes de lésion hépatique liée au médicament et instruction relative à la consultation d'un professionnel de santé.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité de Filspari sur le long terme dans le traitement de la néphropathie à immunoglobulines A primitive chez les adultes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats définitifs (rapport d'étude clinique) de l'étude PROTECT, une étude internationale de phase III, randomisée, multicentrique en double aveugle avec un comparateur actif, chez des patients souffrant de néphropathie à immunoglobulines A primitive.	30 septembre 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filspari 200 mg, comprimés pelliculés
sparsentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de sparsentan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/001 – 30 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Filspari 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filspari 200 mg, comprimés pelliculés
sparsentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sparsentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vifor France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/001 – 30 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filspari 400 mg, comprimés pelliculés
sparsentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sparsentan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/002 – 30 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CONDITIONNEMENT MULTIPLE) – 90 COMPRIMÉS PELLICULÉS (3 BOÎTES DE 30) (AVEC LA BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filspari 400 mg, comprimés pelliculés
sparsentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sparsentan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/003 – 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR**EMBALLAGE INTÉRIEUR (CONDITIONNEMENT MULTIPLE) (SANS LA BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filspari 400 mg, comprimés pelliculés
sparsentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sparsentan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
Élément d'un conditionnement multiple.. Ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/003 – 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Filspari 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Filspari 400 mg, comprimés pelliculés
sparsentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sparsentan

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vifor France

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1788/002 – 30 comprimés pelliculés

EU/1/23/1788/003 – 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Carte patient

Page 4 (verso)

Page 1 (recto)

<p>Nom de l'établissement de santé : _____</p> <p>Nom du médecin prescripteur : _____</p> <p>Numéro de téléphone du médecin prescripteur : _____</p> <p>Pour plus d'informations sur Filspari, veuillez lire attentivement la notice d'information du patient. En cas de questions sur votre traitement, interrogez votre médecin.</p> <p style="text-align: right;">Vifor France</p>	<p>Carte patient - Filspari</p> <p>Information de sécurité importante pour les patients prenant Filspari Cette carte contient des informations de sécurité importantes que vous devez connaître lorsque vous prenez un traitement par Filspari. Gardez cette carte sur vous en permanence et montrez-la à tout médecin chargé de votre suivi médical.</p> <p>Si vous commencez une grossesse ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par Filspari ou peu après l'arrêt de Filspari (jusqu'à un mois après), ou si vous présentez des signes de mauvais fonctionnement du foie, parlez-en immédiatement à votre médecin.</p>
---	---

Page 2 (intérieur gauche)

Page 3 (intérieur droit)

<p>Grossesse Ne prenez jamais Filspari si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Filspari peut nuire à l'enfant à naître.</p> <p>Contraception Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, utilisez une méthode de contraception fiable pendant votre traitement par Filspari et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Parlez-en à votre médecin.</p> <p>Test de grossesse Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par Filspari.</p>	<p>Surveillance de la fonction hépatique Avant le début de votre traitement puis à intervalles réguliers, votre médecin s'assurera du bon fonctionnement de votre foie et vous demandera d'arrêter Filspari si nécessaire. Il est important que vous réalisiez ces tests conformément aux instructions de votre médecin.</p> <p>Signes d'un mauvais fonctionnement du foie : nausées (envie de vomir), vomissements, fièvre (température élevée), douleurs d'estomac (abdomen), ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urines foncées, démangeaisons de la peau, léthargie ou fatigue (fatigue inhabituelle ou épuisement), syndrome grippal (douleurs articulaires et musculaires avec fièvre).</p> <p>Si vous observez l'un de ces signes, informez immédiatement votre médecin.</p>
--	---

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Filspari 200 mg, comprimés pelliculés **Filspari 400 mg, comprimés pelliculés** sparsentan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- La boîte contient aussi une Carte Patient. Lisez-la entièrement car elle contient des informations de sécurité importantes que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Filspari.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Filspari et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Filspari
3. Comment prendre Filspari
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Filspari
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Filspari et dans quels cas est-il utilisé

Filspari contient la substance active sparsentan. Filspari agit en bloquant les récepteurs (cibles) de deux protéines appelées endothéline et angiotensine, qui sont impliqués dans la régulation de la fonction rénale.

Filspari est utilisé pour traiter la néphropathie à immunoglobulines A (NlgA) primitive chez les adultes présentant une élimination de protéines dans les urines $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport urinaire protéines/créatinine $\geq 0,75$ g/g).

La néphropathie IgA (NlgA) primitive est une maladie causée par un dysfonctionnement du système immunitaire (les défenses naturelles du corps) qui produit une version défectueuse d'un anticorps appelé immunoglobuline A (IgA). Cette IgA défectueuse s'accumule en grappes dans les petits vaisseaux sanguins du rein qui filtrent le sang, appelés glomérules. Cette accumulation d'IgA défectueuses endommage les glomérules, provoquant la fuite de sang et de protéines dans l'urine.

Filspari bloque les récepteurs (cibles) de deux hormones appelées endothéline et angiotensine, qui jouent un rôle dans la régulation de processus dans le rein, tels que l'inflammation qui participe à la progression des lésions rénales. En bloquant ces récepteurs, Filspari réduit l'élimination de protéines dans les urines, ce qui contribue ainsi à ralentir la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Filspari

Ne prenez jamais Filspari

- si vous êtes allergique au sparsentan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez une grossesse (voir la rubrique 2 « Grossesse et allaitement ») ;
- si vous prenez l'un des médicaments suivants, utilisés principalement pour le traitement de l'hypertension artérielle :
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (comme l'irbésartan, le losartan, le valsartan, le candésartan et le telmisartan),
 - antagonistes des récepteurs de l'endothéline (comme le bosentan, l'ambrisentan, le macitentan et le sitaxentan), ou
 - inhibiteurs de la rénine (comme l'aliskirène).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Filspari si :

- vous présentez une pression artérielle basse (hypotension), qui peut survenir plus fréquemment chez les patients âgés. Votre médecin peut contrôler votre pression artérielle pendant le traitement et modifier votre dose de Filspari ou arrêter le traitement par Filspari si nécessaire ;
- vous présentez une fonction rénale diminuée – votre médecin peut effectuer des examens supplémentaires pour surveiller le bon fonctionnement de vos reins (en déterminant les taux de créatinine et de potassium dans votre sang) ;
- vous présentez des gonflements des mains, des chevilles ou des pieds en raison d'une accumulation de liquide dans votre corps – votre médecin peut vous demander de prendre des médicaments supplémentaires pour éliminer l'eau de votre corps ou modifier la dose de Filspari ;
- vous présentez des problèmes de foie – votre médecin effectuera des analyses sanguines avant que vous ne commenciez le traitement, puis à intervalles réguliers pour surveiller le bon fonctionnement de votre foie. Votre médecin pourra arrêter le traitement par Filspari si nécessaire. Les signes d'un mauvais fonctionnement du foie sont les suivants : des nausées (envie de vomir), des vomissements, de la fièvre (température élevée), des douleurs d'estomac (abdomen), un ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), des urines foncées, des démangeaisons de la peau, une léthargie ou une fatigue (fatigue inhabituelle ou épuisement), des symptômes grippaux (douleurs articulaires et musculaires avec fièvre). Si vous observez l'un de ces signes, **informez immédiatement votre médecin.**

Enfants et adolescents

Filspari n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Filspari

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension. Ne prenez pas Filspari si vous prenez l'un des médicaments suivants : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'endothéline et inhibiteurs de la rénine (médicaments contenant de l'aliskirène) (voir la rubrique 2 « Ne prenez jamais Filspari »).

Informez votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

L'utilisation concomitante de Filspari avec les médicaments suivants peut entraîner davantage d'effets secondaires :

- énalapril ou lisinopril (ou médicaments similaires appelés « inhibiteurs de l'enzyme de conversion»), généralement utilisés pour traiter l'hypertension ou pour d'autres raisons. Les

effets secondaires peuvent être une pression artérielle basse lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout, des taux élevés de potassium dans le sang et une fonction rénale réduite.

- spironolactone ou éplérénone (ou médicaments similaires appelés antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes ou « ARM »), généralement utilisés pour éliminer l'excès de liquide ou pour traiter les maladies cardiaques, car ces médicaments peuvent augmenter le taux de potassium dans votre sang ;
- suppléments en potassium, médicaments épargneurs de potassium (tels que les médicaments destinés à éliminer l'eau du corps ou diurétiques) ou substituts de sel contenant du potassium, car ces médicaments peuvent augmenter le taux de potassium dans votre sang ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (comme l'itraconazole, le fluconazole).
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (comme la clarithromycine, l'érythromycine).

L'effet de Filspari peut être réduit par des médicaments tels que :

- la rifampicine utilisée pour traiter les infections bactériennes
- certains médicaments traitant les infections à VIH comme l'éfavirenz
- des médicaments traitant l'épilepsie comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*) utilisé pour la dépression et d'autres maladies
- les corticostéroïdes, comme la dexaméthasone, utilisés essentiellement pour traiter les inflammations

L'effet de Filspari peut être augmenté par des médicaments tels que :

- le bocéprévir ou le télaprévir utilisé pour traiter l'hépatite C
- le conivaptan utilisé pour traiter les faibles taux de sodium sanguin
- des médicaments traitant les infections à VIH comme l'indinavir, le lopinavir/ritonavir, le nelfinavir, le ritonavir
- la néfazodone utilisée pour traiter la dépression
- les médicaments qui répriment le système immunitaire et empêchent le rejet des organes greffés comme la ciclosporine et le tacrolimus

Filspari avec des aliments et boissons

Les personnes qui se voient prescrire Filspari ne doivent pas consommer de pamplemousse ni de jus de pamplemousse. En effet, le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner davantage d'effets secondaires en association avec Filspari.

Grossesse et allaitement

Ne prenez jamais Filspari si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Filspari peut nuire à l'enfant à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par Filspari.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception fiable pendant votre traitement par Filspari et pendant un mois après l'arrêt du traitement. Parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par Filspari ou peu après l'arrêt de Filspari (jusqu'à un mois après), parlez-en immédiatement à votre médecin.

On ne sait pas si Filspari passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant votre traitement par Filspari. Parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Filspari peut provoquer des effets indésirables tels que des sensations de vertige, qui peuvent avoir un effet mineur sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4). Attendez que ces effets disparaissent avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Filspari contient du lactose

Si votre médecin vous a informé que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Filspari contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Filspari

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose prendre

La dose initiale recommandée est d'un comprimé de 200 mg une fois par jour. Après 14 jours, votre médecin augmentera la dose à 400 mg (2 comprimés de 200 mg de Filspari ou 1 comprimé de 400 mg de Filspari) une fois par jour, en tenant compte de votre tolérance à Filspari.

Prise de ce médicament

Avalez le comprimé entier pour éviter son goût amer. Prenez-le avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus de Filspari que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que ce qui vous a été prescrit, vous pouvez présenter des signes et des symptômes d'hypotension.

Si vous avez pris trop de comprimés, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Filspari

Ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10) :

- pression artérielle basse (hypotension) ;
- sensation d'étourdissements ou de vertiges en se levant ou en s'asseyant, en raison d'une chute de la pression artérielle (hypotension orthostatique) ;
- étourdissements ;
- taux sanguin élevé de potassium (hyperkaliémie) ;
- accumulation de liquide dans le corps (œdème ou gonflement), en particulier au niveau des chevilles et des pieds ;
- fatigue ;
- diminution de la fonction rénale (en particulier au début du traitement, atteinte de la fonction rénale) ;
- insuffisance rénale soudaine (en particulier au début du traitement) ;
- augmentation du taux sanguin de créatinine (un produit de dégradation du muscle éliminé par les reins) ;
- maux de tête ;

- modifications de la fonction hépatique, mesurées à l'aide d'analyses sanguines.

Peu fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :

- taux faible de globules rouges (anémie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Filspari

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Filspari

- La substance active est le sparsentan : chaque comprimé pelliculé de Filspari 200 mg contient 200 mg de sparsentan. Chaque comprimé pelliculé de Filspari 400 mg contient 400 mg de sparsentan ;
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, lactose (voir rubrique 2, « Filspari contient du lactose »), glycolate d'amidon sodique (type A) (voir rubrique 2, « Filspari contient du sodium »), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Filspari et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de 200 mg de Filspari sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme oblongue, portant l'inscription « 105 » sur une face. Les dimensions des comprimés sont d'environ 13 mm × 7 mm.

Les comprimés pelliculés de 400 mg de Filspari sont des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme oblongue, portant l'inscription « 021 » sur une face. Les dimensions des comprimés sont d'environ 18 mm × 8 mm.

Les comprimés pelliculés de 200 mg de Filspari sont disponibles en flacon de 30 comprimés pelliculés. Les comprimés pelliculés de 400 mg sont disponibles en flacon de 30 comprimés pelliculés et en conditionnement multiple contenant 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30 comprimés pelliculés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>