

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Filspari 200 mg Filmtabletten
Filspari 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Filspari 200 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Sparsentan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 42 mg Laktose.

Filspari 400 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 400 mg Sparsentan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 84 mg Laktose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Filspari 200 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale Filmtablette mit der Prägung „105“ auf einer Seite, auf der anderen Seite hat die Tablette keine Prägung. Die Tabletten sind ca. 13 mm lang und ca. 7 mm breit.

Filspari 400 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, ovale Filmtablette mit der Prägung „021“ auf einer Seite, auf der anderen Seite hat die Tablette keine Prägung. Die Tabletten sind ca. 18 mm lang und ca. 8 mm breit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Filspari wird angewendet bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotient im Urin von $\geq 0,75$ g/g, siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Sparsentan sollte mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich erhöht werden, je nach Verträglichkeit.

Für die Titration der anfänglichen Dosis von 200 mg einmal täglich auf die Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich sind zum Erreichen der Erhaltungsdosis Filmtabletten von 200 mg und 400 mg erhältlich.

Bei Patienten mit Verträglichkeitsproblemen (systolischer Blutdruck [SBP] \leq 100 mmHg, diastolischer Blutdruck \leq 60 mmHg, sich verschlechterndem Ödem oder Hyperkaliämie) wird eine Anpassung der Begleitmedikation gefolgt von einer vorläufigen Dosisreduktion oder dem Absetzen von Sparsentan empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wenn die Behandlung mit Sparsentan nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen wird, sollte die Wiederholung des ursprünglichen Dosierungsschemas in Betracht gezogen werden. Bei anhaltender Hypotonie oder Veränderungen der Leberfunktion kann eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne vorheriger Dosisreduktion von Sparsentan in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgelassene Dosis

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte diese Dosis weggelassen und die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden. Es sollten keine doppelten oder zusätzlichen Dosen eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit Sparsentan mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden. Die Steigerung auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg täglich sollte je nach Verträglichkeit mit Vorsicht vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf Daten zur Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder Child-Pugh B) keine Dosisanpassung von Sparsentan erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher sollte Sparsentan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sparsentan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-C-Klassifikation) nicht untersucht und wird daher für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Aspartat-Aminotransferase (AST) / Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werten, die mehr als das Zweifache der Obergrenze des Normalbereichs (ULN, upper limit of normal) betragen. Daher sollte von einem Beginn mit Sparsentan bei Patienten mit $AST/ALT > 2 \times ULN$ abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (chronische Nierenerkrankung [CKD] Stadium 2; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer (CKD-Stadien 3a und 3b; eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Basierend auf pharmakokinetischen Daten kann keine Dosisanpassung für Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 4; eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2). Da es nur

begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen gibt, wird Sparsentan für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Sparsentan wurde bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, nicht untersucht. Daher sollte Sparsentan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Dialysepatienten wurde Sparsentan nicht untersucht. Bei diesen Patienten wird die Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filspari bei Kindern unter 18 Jahren mit IgAN ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, die Tabletten als Ganzes mit Wasser zu schlucken, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Sparsentan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Verabreichung von Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB), Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder Reninhemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Sparsentan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt und eine wirksame Empfängnisverhütung eingesetzt wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Hypotonie

Hypotonie wurde mit der Anwendung von Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), einschließlich Sparsentan, in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Sparsentan kann es zu einer Hypotonie kommen, wovon am häufigsten bei älteren Patienten berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit Hypotonie-Risiko sollte erwogen werden, ob andere Antihypertensiva weggelassen oder angepasst werden sollen und ein angemessener Volumenstatus aufrechterhalten werden soll. Wenn sich trotz Weglassen oder Reduzierung anderer Antihypertensiva eine Hypotonie entwickelt, sollte eine Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Sparsentan in Betracht gezogen werden. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Verabreichung von Sparsentan; die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Wenn die Hypotonie trotz Weglassen oder Reduzierung von Antihypertensiva anhält, sollte die Dosierung von Sparsentan auf die ursprüngliche Anfangsdosis reduziert werden, bis sich der Blutdruck stabilisiert. Eine Dosisunterbrechung bei der Behandlung mit Sparsentan sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome der Hypotonie nach einer 2-wöchigen Dosisreduzierung fortbestehen. Sparsentan sollte bei Patienten mit systolischen Blutdruckwerten ≤ 100 mmHg mit

Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck mit Werten ≤ 100 mmHg sollte die Dosis von Sparsentan nicht erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ein vorübergehender Anstieg des Serumkreatinins wurde mit RAAS-Hemmern, einschließlich Sparsentan, in Verbindung gebracht. Es kann zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumkreatinins kommen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Sparsentan (siehe Abschnitt 4.8). Bei Risikopatienten sollten die Serumkreatinin- und Serumkaliumwerte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie sollte Sparsentan mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wird Sparsentan für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Flüssigkeitsretention

Flüssigkeitsretention wurde mit Arzneimitteln in Verbindung gebracht, die den Endothelin-Typ-A-Rezeptor (ET_AR) antagonisieren, einschließlich Sparsentan. Während der Behandlung mit Sparsentan kann es zu einer Flüssigkeitsretention kommen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn sich während der Behandlung mit Sparsentan eine Flüssigkeitsretention entwickelt, wird eine Behandlung mit Diuretika empfohlen, oder es sollte die Dosis der vorhandenen Diuretika erhöht werden, bevor die Dosis von Sparsentan geändert wird. Bei Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn mit Sparsentan eine Flüssigkeitsretention festgestellt wurde, kann eine Behandlung mit Diuretika in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde Sparsentan nicht untersucht. Daher sollte Sparsentan bei Patienten mit Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktion

Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte von mindestens $3 \times$ ULN wurden bei einer Behandlung mit Sparsentan beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei mit Sparsentan behandelten Patienten wurden keine gleichzeitigen Erhöhungen des Bilirubins $> 2 \times$ ULN oder Fälle von Leberversagen beobachtet. Um das Risiko einer potenziellen schweren Lebertoxizität zu verringern, sollten daher die Serum-Aminotransferase-Werte und das Gesamtbilirubin vor Behandlungsbeginn überwacht werden, und dann sollte die Überwachung alle drei Monate fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht werden. Wenn Patienten eine anhaltende, ungeklärte, klinisch signifikante ALT- und/oder AST-Erhöpfung entwickeln, oder wenn die Erhöhungen von einem Anstieg des Bilirubins $> 2 \times$ ULN begleitet werden, oder wenn die ALT- und/oder AST-Erhöpfung von Anzeichen oder Symptomen einer Leberschädigung (z. B. Gelbsucht) begleitet wird, sollte die Sparsentan-Therapie abgebrochen werden.

Eine erneute Verabreichung von Sparsentan sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn die Leberenzymwerte und das Bilirubin auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurückgehen, sowie nur bei Patienten ohne klinische Symptome einer Lebertoxizität. Sparsentan sollte bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen ($> 2 \times$ ULN) vor Beginn der Behandlung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Daher sollte Sparsentan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass durch die gleichzeitige Anwendung von Angiotensinkonversionsenzym(ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das

Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eingeschränkte Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) erhöht wird. Eine duale Blockade des RAAS durch eine kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern (teilweise ein Mechanismus von Sparsentan) oder Reninhemmern wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wird die Therapie einer dualen Blockade als unabdingbar erachtet, sollte diese nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter häufiger engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks durchgeführt werden.

Hyperkaliämie

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit einem Kaliumspiegel im Serum > 5,5 mmol/l. Wie bei anderen Medizinprodukten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann es während der Behandlung mit Sparsentan zu einer Hyperkaliämie kommen, besonders bei Vorhandensein einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung und/oder Herzinsuffizienz. Es wird bei Risikopatienten eine genaue Überwachung des Kaliums im Serum empfohlen. Wenn bei Patienten eine klinisch signifikante Hyperkaliämie auftritt, wird eine Anpassung der Begleitmedikation, eine vorläufige Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Ist der Kaliumspiegel im Serum > 5,5 mmol/l sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

Laktose

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseunverträglichkeit, totalem Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Medizinprodukt enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung mit ARB, ERA und Reninhemmern

Die gleichzeitige Anwendung von Sparsentan mit ERA wie Bosentan, Ambrisentan, Macitentan, Sitaxentan, ARB wie Irbesartan, Losartan, Varsartan, Candesartan, Telmisartan oder Reninhemmern wie Aliskiren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung mit ACE- und Mineralkortikoid(Aldosteron)-Rezeptorhemmern

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Mineralokortikoid(Aldosteron)-Rezeptorhemmern wie Spironolacton und Finerenon ist voraussichtlich mit einem erhöhten Risiko einer Hyperkaliämie verbunden.

Es liegen keine Daten zur Kombination von Sparsentan mit ACE-Hemmern wie Enalapril oder Lisinopril vor. Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch die kombinierte Einnahme von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zu der Anwendung eines einfachen am RAAS ansetzenden Wirkstoffs mit häufigerem Auftreten unerwünschter Ereignisse wie Hypotonie, Hyperkaliämie und eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung von Sparsentan in Kombination mit ACE-Hemmern wie Enalapril oder Lisinopril sollte mit Vorsicht erfolgen, und es sollten der Blutdruck, der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten und kaliumsparenden Diuretika

Da bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT₁R) antagonisieren, eine Hyperkaliämie auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8), kann die

gleichzeitige Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika wie Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen und wird nicht empfohlen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Sparsentan

Sparsentan wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP)3A metabolisiert.

Starke und mäßige CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Itraconazol (starker CYP3A-Inhibitor) erhöhte die C_{max} von Sparsentan um das 1,3-Fache und die AUC_{0-inf} um das 2,7-Fache. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken CYP3A-Inhibitor wie Boceprevir, Telaprevir, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Itraconazol, Nefazodon, Ritonavir, Grapefruit und Grapefruitsaft wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Cyclosporin (mäßiger CYP3A-Inhibitor) erhöhte die C_{max} von Sparsentan um das 1,4-Fache und die AUC_{0-inf} um das 1,7-Fache. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem mäßigen CYP3A-Inhibitor wie Conivaptan, Fluconazol und Nelfinavir sollte mit Vorsicht erfolgen.

CYP3A-Induktoren

Sparsentan ist ein CYP3A-Substrat. Durch die gleichzeitige Verabreichung eines mäßigen oder starken CYP3A-Induktors wie Rifampicin, Efavirenz, Dexamethason, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital wird die Exposition von Sparsentan verringert, wodurch die Wirksamkeit von Sparsentan beeinträchtigt werden könnte. Die gleichzeitige Verabreichung mit einem mäßigen oder starken CYP3A-Induktor wird daher nicht empfohlen.

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Gemäß einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse hätte die gleichzeitige Verabreichung eines Arzneimittels zur Reduzierung der Säure während der Behandlung mit Sparsentan keinen signifikanten Einfluss auf die Variabilität von Sparsentan PK. Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern, wie Antazida, Protonenpumpenhemmer und Histamin-2-Rezeptoragonisten, können gleichzeitig mit Sparsentan angewendet werden.

Auswirkungen von Sparsentan auf andere Arzneimittel

In vitro wurde CYP3A durch Sparsentan gehemmt und induziert und CYP2B6, CYP2C9 sowie CYP2C19 wurden induziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan im Steady State mit dem CYP3A4-Substrat Midazolam hatte keine Auswirkungen auf die systemische Exposition von Midazolam. Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan im Steady State mit dem CYP2B6-Substrat Bupropion verringerte sowohl die C_{max} von Bupropion als auch die AUC_{0-inf} um das 1,5-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Sparsentan im Steady State mit einem CYP3A4- oder CYP2B6-Substrat kombiniert wird.

Die Signifikanz der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Sparsentan wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit einem CYP2C9-Substrat wie S-Warfarin, Phenytoin und Ibuprofen oder CYP2C19-Substraten wie Omeprazol und Phenytoin sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

Die Signifikanz der CYP3A4-Induktion nach einer Einzeldosis Sparsentan wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht. Sparsentan ist ein Inhibitor von CYP3A4 und kann bei der Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan Auswirkungen auf die PK von Arzneimitteln haben, die Substrate von CYP3A4 sind. Daher sollte die Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan als Begleitmedikation mit einem CYP3A4-Substrat wie Alfentanil, Conivaptan, Indinavir, Cyclosporin und Tacrolimus nur mit Vorsicht erfolgen.

In vitro ist Sparsentan ein Inhibitor von P-gp, BCRP, OATP1B3 und OAT3 -Transportern in relevanten Konzentrationen.

Die Signifikanz der P-gp-Hemmung durch Sparsentan wurde nicht in einer klinischen Studie untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit P-gp-hemmenden Substraten sollte nur mit Vorsicht erfolgen, wenn bekannt ist, dass die P-gp-Hemmung eine signifikante Auswirkung auf die Resorption hat.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sparsentan mit Pitavastatin (einem Substrat von OATP1B1, OATP1B3 und BCRP) verringerte die C_{max} von Pitavastatin um das 1,2-Fache und die AUC_{0-inf} um das 1,4-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Sparsentan mit einem OATP1B1-, OATP1B3- oder BCRP-Substrat kombiniert wird.

Es wurde keine klinische Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Sparsentan auf ein empfindliches OAT3-Substrat durchgeführt. Bei einer Dosis von 800 mg scheint Sparsentan jedoch keine Auswirkungen auf den Biomarker 6 β -Hydroxycortisol (Substrat von OAT3) zu haben, was darauf hindeutet, dass die klinische Wirkung höchstwahrscheinlich begrenzt ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Sparsentan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nur begonnen werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Sparsentan bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Filspari ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Physikalisch-chemische Daten deuten auf die Ausscheidung von Sparsentan in die Muttermilch beim Menschen hin. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Sparsentan sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Sparsentan auf die Fertilität bei Menschen vor.

Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filspari kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Sparsentan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass bei der Einnahme von Sparsentan Schwindel auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Schwindel sollten darauf hingewiesen werden, das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen solange zu unterlassen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Hypotonie (9 %), Hyperkaliämie (7 %), Schwindel (7 %) und periphere Ödeme (5 %). Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine akute Nierenschädigung (1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden aus 27 klinischen Studien gewonnen, an denen mehr als 500 Patienten teilnahmen, die Sparsentan bei chronischen Nierenerkrankungen, einschließlich IgAN und FSGS, erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach den Systemorganklassen und Häufigkeitsangaben gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1: In klinischen Studien beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	-
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen	-
Gefäßerkrankungen	Hypotonie Orthostasesyndrom	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz akute Nierenschädigung	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem Ermüdung	-
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht Transaminasen erhöht ^a	-

^a Erhöhte Transaminasen umfasst bevorzugte Begriffe wie erhöhte Alanin-Aminotransferasen, erhöhte Aspartat-Aminotransferasen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferasen, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämoglobin erniedrigt

Bei PROTECT wurde eine Anämie oder vermindertes Hämoglobin bei 2 (< 1 %) mit Sparsentan behandelten Personen im Vergleich zu 2 (< 1 %) mit Irbesartan behandelten Personen als UAW gemeldet. Insgesamt wurde zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Behandlung bei 5 (2,5 %) Personen in der Sparsentan-Behandlungsgruppe und bei 3 (1,5 %) Personen in der Irbesartan-Behandlungsgruppe ein Hämoglobinwert von ≤ 9 g/dl festgestellt. Man geht davon aus, dass dieser Rückgang zum Teil auf eine Hämodilution zurückzuführen ist. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Anämie.

Unerwünschte die Leber betreffende Ereignisse

Bei PROTECT hatten insgesamt 6 (3 %) Teilnehmer der Sparsentan-Gruppe und 4 (2 %) Teilnehmer der Irbesartan-Gruppe erhöhte Lebertransaminasewerte, die die obere Normalgrenze ohne Erhöhung

des Gesamtbilirubins um mehr als das Dreifache überschritten, nachdem sie das Studienmedikament für jeweils 168 bis 407 Tage erhalten haben. Bei allen Ereignissen handelte es sich um nicht schwerwiegende und asymptomatische Ereignisse, die meistens von leichter oder moderater Intensität. Alle Ereignisse waren reversibel und wurden als mögliche ursächliche Faktoren oder als eventuell zur Erhöhung der Transaminasen beitragend, oder als andere Gründe identifiziert. In der Sparsentan-Gruppe wurde das Studienmedikament bei 3 Teilnehmern nach positiver Rechallenge abgesetzt, während bei 2 Teilnehmern die Behandlung mit Sparsentan ohne erneut erhöhte Leberenzyme wieder aufgenommen wurde.

Akute Nierenschädigung (AKI)

Bei PROTECT wurden für 4 (2 %) Teilnehmer der Sparsentan-Gruppe und 2 (1 %) Teilnehmer der Irbesartan-Gruppe UAW in Form einer akuten Nierenschädigung gemeldet. Für vier Teilnehmer (2 %), die Sparsentan erhalten hatten, wurden schwerwiegende AKI gemeldet, die alle reversibel waren. Bei keiner der schwerwiegenden AKI war eine Dialyse erforderlich. In der Sparsentan-Gruppe wurde das Studienmedikament bei 3 Teilnehmern abgesetzt.

Hyperkaliämie

Bei PROTECT wurde für 18 (9 %) mit Sparsentan behandelte Teilnehmer eine Hyperkaliämie als UAW gemeldet, in der mit Irbesartan behandelten Gruppe waren es im Vergleich dazu 16 (8 %) Teilnehmer. Bei den mit Sparsentan behandelten Teilnehmern waren alle Ereignisse nicht schwerwiegend, es handelte sich bei den meisten um Ereignisse von leichter bis mäßiger Intensität, die alle reversibel waren. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Hyperkaliämie. Das Risiko einer Hyperkaliämie steigt bei Patienten mit einer niedrigen eGFR.

Hypotonie

Bei PROTECT wurde für jeweils 10 % und 8 % der mit Sparsentan behandelten Patienten ein SBP < 100 mmHg bzw. eine Senkung des SBP um mehr als 30 mmHg gemeldet, dem gegenüber standen 9 % bzw. 6 % bei Irbesartan. Bei den mit Sparsentan behandelten Teilnehmern waren nur 15 Teilnehmer (7,4 %) über 65 Jahre alt. Eine Hypotonie wurde bei 17 (9 %) Teilnehmern im Alter < 65 Jahre und bei 5 (33 %) Teilnehmern im Alter von 65 bis 74 Jahre gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Sparsentan wurde gesunden Personen in Dosen von bis zu 1600 mg/Tag verabreicht, ohne dass es Hinweise auf dosislimitierende Toxizitäten gab. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt (möglicherweise mit Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie), sollten sorgfältig überwacht werden und eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: am Renin-Angiotensinsystem ansetzende Wirkstoffe, ATC-Code: C09XX01

Wirkmechanismus

Sparsentan ist ein dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptorantagonist.

Es ist ein einzelnes Molekül, das als hochaffiner, doppelt wirkender Antagonist sowohl des ET_AR als auch des AT₁R fungiert. Endothelin-1 über ET_AR und Angiotensin II über AT₁R vermitteln Prozesse, die durch hämodynamische Wirkungen und Mesangialzellproliferation, die erhöhte Expression und Aktivität proinflammatorischer und profibrotischer Mediatoren, Podozytenschädigung und oxidativen Stress zur Progression von IgAN führen. Sparsentan hemmt die Aktivierung sowohl von ET_AR als auch AT₁R und verringert dadurch die Proteinurie und verlangsamt das Fortschreiten der Nierenerkrankung.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer randomisierten positiv- und placebokontrollierten Studie mit gesunden Teilnehmern bewirkte Sparsentan eine leichte QTcF-Verlängerung mit einem maximalen Effekt von 8,8 ms (90%-KI: 5,9, 11,8) bei 800 mg und 8,1 ms (90%-KI: 5,2, 11,0) bei 1600 mg. In einer zusätzlichen Studie mit gesunden Teilnehmern mit einer Sparsentan-Exposition von mehr als dem 2-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen lag der maximale Effekt bei 8,3 (6,69 9,90) ms. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Sparsentan eine klinisch relevante Wirkung auf die QT-Verlängerung hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan wurden in PROTECT mit Patienten mit IgAN untersucht.

PROTECT ist eine randomisierte, doppelblinde (110 Wochen), aktiv kontrollierte, multizentrische, globale Phase-III-Studie mit Patienten mit IgAN. An der Studie nahmen Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren teil, darunter 15 (8 %) mit Sparsentan behandelte Patienten im Alter von > 65 Jahren, mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und einer Gesamtproteinausscheidung im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag. Vor der Studienteilnahme hatten die Patienten mindestens 3 Monate lang die maximal verträgliche Dosis eines ACE-Hemmers und/oder eines ARB eingenommen. Die ACE-Hemmer- und/oder ARB-Therapie wurde vor der Verabreichung von Sparsentan abgesetzt. Patienten mit einem Kalium-Ausgangswert von mehr als 5,5 mmol/l wurden ausgeschlossen.

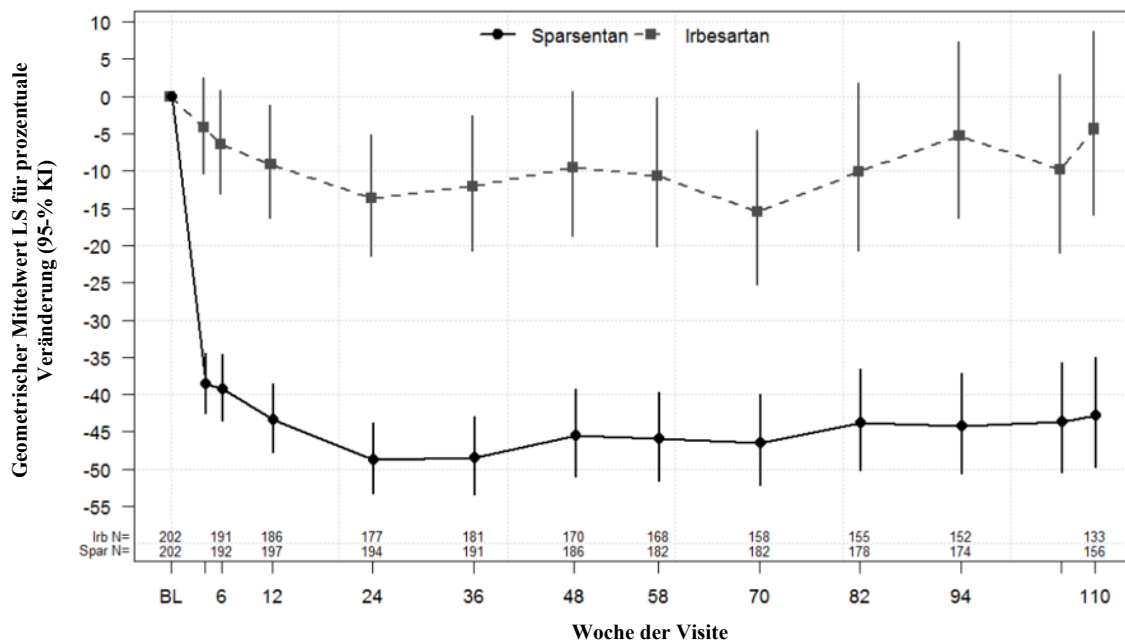
Insgesamt wurden 404 Patienten randomisiert und erhielten Sparsentan (n = 202) oder Irbesartan (n = 202). Die Behandlung wurde mit 200 mg Sparsentan einmal täglich oder 150 mg Irbesartan einmal täglich begonnen. Nach 14 Tagen sollte die Dosis je nach Verträglichkeit auf die empfohlene Dosis von 400 mg Sparsentan einmal täglich oder 300 mg Irbesartan einmal täglich titriert werden. Die Dosisverträglichkeit wurde definiert als systolischer Blutdruck > 100 mmHg und diastolischer Blutdruck > 60 mmHg nach 2 Wochen sowie keine UE (z. B. Verschlechterung des Ödems) oder Laborbefunde (z. B. Serumkalium $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). Inhibitoren des RAAS- oder Endothelin-Systems waren während der Studie verboten. Andere Klassen von Antihypertensiva waren je nach Bedarf zugelassen, um den Zielblutdruck zu erreichen. Die Behandlung mit Immunsuppressiva war während der Studie nach dem Ermessen des Forschers zulässig.

Die Ausgangsdaten bzgl. eGFR und Proteinurie waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Gesamtpopulation hatte eine mittlere (SD) eGFR von 57 (24) ml/min/1,73 m² und ein medianes Urinprotein/Kreatinin(UP/K)-Verhältnis von 1,24 g/g (Interquartilsabstand: 0,83; 1,77). Das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre (Spanne 18 bis 76 Jahre); 70 % waren männlich, 67 % Weiß, 28 % Asiatisch, 1 % Schwarz oder Afroamerikanisch und 3 % gehörten einer anderen Ethnie an.

Die primäre (Interims-) Proteinurieanalyse wurde 36 Wochen nach Randomisierung von etwa 280 Teilnehmern durchgeführt, um zu bestimmen, ob der Behandlungseffekt des primären Wirksamkeitsendpunktes, die Veränderung des UP/K in Woche 36 gegenüber dem Ausgangswert, statistisch signifikant ist. Der primäre Endpunkt der Studie, die Veränderung des UP/K-Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert in Woche 36, wurde erreicht. Der geometrische Mittelwert des UP/K in Woche 36 betrug 0,62 g/g in der Sparsentan-Gruppe gegenüber 1,07 g/g in der Irbesartan-Gruppe. Der geometrische Mittelwert der kleinsten Quadrate (LS, von engl. least squares) für die prozentuale Veränderung von UP/K gegenüber dem Ausgangswert in Woche 36 betrug -49,8 % (95%-Konfidenzintervall [KI]): -54,98, -43,95) in der Sparsentan-Gruppe gegenüber -15,1 % (95%-

KI: -23,72, -5,39) in der Irbesartan-Gruppe ($p < 0,0001$). Bei der endgültigen Analyse zeigte Sparsentan eine schnelle und nachhaltige Wirkung der antiproteinurischen Behandlung über einen Zeitraum von 2 Jahren mit einem geometrischen Mittelwert des UP/K in Woche 110 von 0,64 g/g in der Sparsentan-Gruppe gegenüber 1,09 g/g in der Irbesartan-Gruppe, was eine mittlere Reduzierung von 43 % gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI: -49,75, -34,97) im Vergleich zu nur 4,4 % bei einer Behandlung mit Irbesartan (95 % KI: -15,84, 8,70) darstellt. Eine Verbesserung der Proteinurie-Reduktion wurde mit Sparsentan bereits nach 4 Wochen fortlaufend beobachtet und hielt bis Woche 110 an (Abbildung 1).

Abbildung 1: Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Verhältnisses Urinprotein/Kreatinin nach Visite (PROTECT)



Hinweise: Der bereinigte geometrische Mittelwert der kleinsten Quadrate für das Verhältnis UP/K im Vergleich zum Ausgangswert basierte auf einem Längsschnittmodell mit wiederholten Messungen, das nach eGFR- und Proteinurie-Screening stratifiziert war, und wird als prozentuale Veränderung zusammen mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analyse umfasst UP/K-Daten während der Doppelblindphase von allen Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Der Ausgangswert wurde definiert als die letzte nicht fehlende Beobachtung vor der und einschließlich der Verabreichung der ersten Dosis.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LS = kleinste Quadrate (von engl. least squares); UP/K = Verhältnis Urinprotein/Kreatinin.

Geschätzte GFR

Zum Zeitpunkt der bestätigenden Analyse betrug die Verbesserung der dauerhaften eGFR-Senkung in zwei Jahren (ab 6 Wochen) bei Sparsentan 1,1 ml/min/1,73 m² pro Jahr im Vergleich zu Irbesartan [95%-KI -0,07, 2,12; $p = 0,037$], und die entsprechende Verbesserung der gesamten eGFR-Senkung (ab Baseline) betrug 1,0 ml/min/1,73 m² in zwei Jahren (95%-KI: -0,03, 1,94; $p = 0,058$). Die absolute Veränderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 2 Jahren betrug -5,8 ml/min/1,73 m² (95%-KI: -7,38, -4,24) für Sparsentan im Vergleich zu -9,5 ml/min/1,73 m² (95%-KI: -11,17, -7,89) für Irbesartan.

Zusätzliche Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) und VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) wurde die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern untersucht. Die Studie ONTARGET wurde bei Patienten mit kardiovaskulären oder cerebrovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 in der Anamnese durchgeführt, bei denen Hinweise auf Endorganschäden vorlagen. VA NEPHRON-D war eine Studie für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie. Diese Studien zeigten keine signifikante positive Wirkung auf renale und/oder kardiovaskuläre Ergebnisse und Mortalität, wobei im Vergleich

zur Monotherapie ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie beobachtet wurde. Angesichts ihrer ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker relevant. Daher sollte bei Patienten mit diabetischer Nephropathie keine Begleittherapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern durchgeführt werden. Die Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) war darauf ausgelegt, den Nutzen einer Hinzunahme von Aliskiren zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung, kardiovaskulärer Erkrankung oder beidem zu prüfen. Die Studie wurde aufgrund eines erhöhten Risikos unerwünschter Ergebnisse vorzeitig beendet. In der Aliskiren-Gruppe traten zahlenmäßig häufiger Fälle von kardiovaskulärem Tod und Schlaganfall auf als in der Placebogruppe, und unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörungen) wurden in der Aliskiren-Gruppe häufiger gemeldet als in der Placebogruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Filspari eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung einer Immunglobulin-A-Nephropathie gewährt (siehe Abschnitt 4.2. bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels abgewartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg Sparsentan beträgt die mittlere Zeit bis zur Spitzenplasmakonzentration etwa 3 Stunden.

Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg Sparsentan beträgt der geometrische Mittelwert der C_{\max} 6,97 $\mu\text{g/ml}$ und die AUC 83 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Die Steady-State-Plasmaspiegel werden innerhalb von 7 Tagen erreicht, ohne dass es bei der empfohlenen Dosierung zu einer Akkumulation der Exposition kommt.

Nach einer Dosis von 400 mg Sparsentan täglich beträgt der geometrische Mittelwert der C_{\max} im Steady State 6,47 $\mu\text{g/ml}$ und die AUC im Steady State 63,6 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Bei Dosen von bis zu 400 mg war die Auswirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Sparsentan-Exposition nicht klinisch relevant. Sparsentan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das ersichtliche Verteilungsvolumen im Steady State 61,4 l.

Sparsentan ist in hohem Maße (> 99 %) an menschliche Plasmaproteine gebunden, wobei es bevorzugt an Albumin und mäßig an saures Alpha-1-Glykoprotein bindet.

Biotransformation

Sparsentan wird hauptsächlich durch CYP3A4 mit einem geringen Anteil von CYP2C8, 2C9 und 3A5 metabolisiert. Die Muttersubstanz hat den überwiegenden Anteil im menschlichen Plasma und macht etwa 90 % der gesamten Radioaktivität im Blutkreislauf aus. Ein hydroxylierter Metabolit mit geringerem Anteil war der einzige Metabolit im Plasma, der > 1 % der gesamten Radioaktivität ausmachte (etwa 3 %). Der Hauptstoffwechselweg von Sparsentan war die Oxidation und Dealkylierung, und es wurden 9 Metaboliten im menschlichen Stuhl, Plasma und Urin identifiziert.

Elimination

Die Clearance von Sparsentan ist zeitabhängig. Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die ersichtliche Clearance 3,88 l/h und steigt im Steady State auf 5,11 l/h an.

Die Halbwertszeit von Sparsentan im Steady State wird auf 9,6 Stunden geschätzt.

Nach einer Einzeldosis von 400 mg radioaktiv markiertem Sparsentan wurden 82 % der dosierten Radioaktivität innerhalb eines 10-tägigen Sammelzeitraums wiedergefunden: 80 % über den Stuhl, davon 9 % in unveränderter Form, und 2 % über den Urin, davon nur eine vernachlässigbare Menge in unveränderter Form.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{max} und die AUC von Sparsentan steigen nach der Verabreichung von Einzeldosen von 200 mg bis 1600 mg weniger als proportional an. Sparsentan zeigte eine zeitabhängige Pharmakokinetik mit keiner C_{max} -Akkumulation und verringerter AUC im Steady State nach einer Dosis von 400 oder 800 mg täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Plasmaexposition von Sparsentan. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten im Alter von > 75 Jahren wurde Sparsentan nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer einschlägigen Studie zu Leberfunktionsstörungen war die systemische Exposition nach einer Einzeldosis von 400 mg Sparsentan bei Patienten mit bestehender (Baseline) leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder Child-Pugh B) ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte Sparsentan mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor, daher wird Sparsentan bei diesen Patienten (Child-Pugh-C-Klassifikation) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse bei chronisch nierenkranken Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 60 bis 89 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30 bis 59 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15 bis 29 ml/min) Nierenerkrankung hat eine Niereninsuffizienz im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik (Kreatinin-Clearance \geq 90 ml/min). Zu Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) liegen keine Daten vor.

Aufgrund der begrenzten verfügbaren Daten kann für Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², siehe Abschnitt 4.2) keine Dosisanpassung empfohlen werden.

Sparsentan wurde bei Dialysepatienten oder Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht untersucht, daher wird die Behandlung mit Sparsentan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sparsentan wurde bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, nicht untersucht, daher sollte Sparsentan bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Personengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen deuten auf keinen klinisch bedeutsamen Einfluss von Alter, Geschlecht oder Ethnie auf die Pharmakokinetik von Sparsentan.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde bei beiden Arten eine Entwicklungstoxizität festgestellt. Bei Ratten wurden bei allen getesteten Sparsentan-Dosen dosisabhängige teratogene Wirkungen in Form von kraniofazialen Fehlbildungen, Skelettanomalien, erhöhter embryofetaler Letalität und einem reduzierten fetalen Gewicht beobachtet, und zwar bei Expositionen, die 8-fach bzw. 13-fach über der AUC für 800 mg/Tag bzw. 400 mg/Tag beim Menschen lagen. Bei Kaninchen traten keine fetalen Missbildungen oder Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit des Embryos oder Fetus oder auf das Wachstum des Fetus auf, aber bei einer Exposition von ca. dem 0,10- und 0,2-Fachen der AUC beim Menschen bei 800 mg/Tag und 400 mg/Tag kam es zu einer Zunahme von Skelettveränderungen (überzählige Halsrippen).

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurde beim ~8-Fachen und 13-Fachen der AUC des Menschen eine maternale Toxizität einschließlich Tod und beim ~2-Fachen und 3-Fachen der AUC des Menschen bei 800 mg/Tag und 400 mg/Tag eine maternale Toxizität beobachtet. Beim ~8-Fachen und 13-Fachen der AUC des Menschen traten ein Anstieg der Sterblichkeit und ein vermindertes Wachstum der Jungtiere auf und beim ~2-Fachen und 3-Fachen der AUC des Menschen bei 800 mg/Tag und 400 mg/Tag ein vermindertes Wachstum.

Studien mit Jungtieren

Studien mit Jungtieren von Ratten haben gezeigt, dass bis zu einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag keine allgemeinen toxikologischen Nebenwirkungen und bis zu einer Dosierung von 60 mg/kg/Tag keine reproduktive Toxizität bei männlichen oder weiblichen Tieren zu beobachten war, wenn mit der Verabreichung am postnatalen Tag (PND) 14 begonnen wurde (dies entspricht einjährigen Kindern). Vaskuläre Toxizität trat bei Dosen ≥ 3 mg/kg/Tag auf, wenn die Verabreichung am PND 7 (entspricht Neugeborenen) begann.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Schlussfolgerungen der Studien zu Sparsentan zeigen, dass Sparsentan nicht als persistent, bioakkumulativ und toxisch (PBT) gilt und nicht als sehr persistent und sehr bioakkumulativ (vPvB). Ein Risiko für Kläranlagen, Oberflächenwasser, Grundwasser, Sediment und Erdräume wird basierend auf der verschreibungsgemäßen Anwendung von Sparsentan nicht erwartet (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Laktose
Natriumstärkeglykolat (Typ A)
kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Verschluss aus Polypropylen.

Packungsgröße von 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG FÜR DIE BEDINGTE ZULASSUNG**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Anwendung von Filspari in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schlungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Filspari vermarktet wird, alle Patienten, die Filspari anwenden sollen, Zugang zu den folgenden Schulungspaketen haben:

Patientenausweis:

- Beschreibung des teratogenen Risikos im Zusammenhang mit der Anwendung von Filspari
- Anweisung, Filspari im Falle einer bestehenden oder geplanten Schwangerschaft nicht einzunehmen
- Empfehlung für Frauen im gebärfähigen Alter, wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden
- Anweisung, vor Beginn der Behandlung mit Filspari einen Schwangerschaftstest durchzuführen
- Anweisung, im Falle einer Schwangerschaft oder bei Verdacht auf eine solche sofort einen Arzt aufzusuchen
- Anweisung zur regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion (Serum-Aminotransferase-Werte und Gesamtbilirubin).
- Anzeichen oder Symptome eines arzneimittelbedingten Leberschadens und Zeitpunkt, ab dem ein Arzt aufgesucht werden sollte

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG FÜR DIE BEDINGTE ZULASSUNG

Da dies eine bedingte Zulassung für das Inverkehrbringen ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Filspari für die Behandlung von primärer Immunglobulin-A-Nephropathie bei Erwachsenen wird der MAH die finalen Ergebnisse (Klinischer Studienbericht) der PROTECT-Studie einreichen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, multizentrische, globale Phase-III-Studie bei Patienten mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie.	30. September 2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Filspari 200 mg Filmtabletten

Sparsentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Sparsentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Laktose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1788/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Filspari 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Filspari 200 mg Filmtabletten

Sparsentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Sparsentan

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Laktose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1788/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Filspari 400 mg Filmtabletten

Sparsentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sparsentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Laktose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1788/002 30 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Filspari 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Filspari 400 mg Filmtabletten
Sparsentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sparsentan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Laktose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1788/002 30 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Patientenausweis

Seite 4 (Rückseite)

Seite 1 (Vorderseite)

<p>Behandlungszentrum: _____</p> <p>Name des verschreibenden Arztes: _____</p> <p>Telefonnummer des verschreibenden Arztes: _____</p> <p>Für weitere Informationen zu Filspari lesen Sie bitte die Packungsbeilage sorgfältig durch. Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.</p> <p style="text-align: right;">Vifor Frankreich</p>	<p>Patientenausweis – Filspari</p> <p>Wichtiger Sicherheitshinweis für Patienten, die Filspari einnehmen</p> <p>Dieser Ausweis enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie beachten müssen, wenn Sie eine Behandlung mit Filspari erhalten. Tragen Sie diesen Ausweis immer bei sich und zeigen Sie ihn jedem Arzt, der für Ihre medizinische Versorgung zuständig ist.</p> <p>Wenn Sie während der Einnahme von Filspari oder kurz nach dem Absetzen von Filspari (bis zu 1 Monat danach) schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein, oder wenn Sie Anzeichen dafür bemerken, dass Ihre Leber nicht mehr richtig arbeitet, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.</p>
---	--

Seite 2 (Innenseite links)

Seite 3 (Innenseite rechts)

<p>Schwangerschaft</p> <p>Filspari darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schwanger sind oder die Absicht haben, schwanger zu werden. Filspari kann das ungeborene Kind schädigen.</p> <p>Verhütung</p> <p>Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, wenden Sie während der Einnahme von Filspari und bis zu 1 Monat nach Behandlungsende eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) an. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.</p> <p>Schwangerschaftstest</p> <p>Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt Sie bitten, einen Schwangerschaftstest zu machen, bevor Sie mit der Einnahme von Filspari beginnen.</p>	<p>Überwachung der Leberfunktion</p> <p>Ihr Arzt wird vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung prüfen, ob Ihre Leber richtig arbeitet und Filspari gegebenenfalls absetzen. Es ist wichtig, dass Sie diese Tests auf Anweisung Ihres Arztes durchführen lassen.</p> <p>Anzeichen dafür, dass Ihre Leber möglicherweise nicht richtig arbeitet: Übelkeit (Brechreiz), Erbrechen, Fieber (hohe Temperatur), Schmerzen im Magen (Bauch), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Weißen in den Augen), dunkel gefärbter Urin, Juckreiz auf der Haut, Lethargie oder Ermüdung (ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung), grippeartige Symptome (Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber)</p> <p>Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt.</p>
---	---

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

(Filspari) 200 mg Filmtabletten
(Filspari) 400 mg Filmtabletten
Sparsentan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Packung enthält außerdem einen Patientenausweis. Bitte lesen Sie ihn sorgfältig durch, da er wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Filspari beachten müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Filspari und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Filspari beachten?
3. Wie ist Filspari einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Filspari aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Filspari und wofür wird es angewendet?

Filspari enthält den Wirkstoff Sparsentan. Die Wirkung von Filspari beruht darauf, dass das Medikament die Rezeptoren (Targets) für zwei Hormone namens Endothelin und Angiotensin blockiert, die die Nierenfunktion regulieren.

Filspari wird zur Behandlung einer primären Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) bei Erwachsenen mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotient im Urin von $\geq 0,75$ g/g) angewendet.

Bei der primären IgAN handelt es sich um eine Erkrankung, die dadurch verursacht wird, dass das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) eine fehlerhafte Version eines Antikörpers namens Immunglobulin A (IgA) produziert, die sich in den Nieren in Gruppen kleiner Blutgefäße namens Glomeruli, die das Blut filtern, ansammelt. Diese Ansammlung beschädigt die Glomeruli, wodurch Blut und Protein in den Urin gelangen.

Filspari blockiert die Rezeptoren (Targets) zweier Hormone namens Endothelin und Angiotensin, die eine Rolle in der Regulierung der Prozesse der Nieren spielen, wie Entzündungen, die zum Fortschreiten des Nierenschadens führen. Durch das Blockieren dieser Rezeptoren verringert Filspari die Menge an Protein, die in den Urin gelangt und verlangsamt dadurch das Fortschreiten der Erkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Filspari beachten?

Filspari darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sparsentan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind, glauben, dass Sie schwanger sein könnten, oder Sie die Absicht haben, schwanger zu werden (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, die hauptsächlich zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt werden:
 - Angiotensin-Rezeptorblocker (wie Irbesartan, Losartan, Valsartan, Candesartan, Telmisartan),
 - Endothelin-Rezeptorblocker (wie Bosentan, Ambrisentan, Macitentan, Sitaxentan) oder
 - Reninhemmer (wie Aliskiren).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Filspari einnehmen:

- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben (Hypotonie). Niedriger Blutdruck kann bei älteren Patienten häufiger auftreten – Ihr Arzt kann während der Behandlung Ihren Blutdruck kontrollieren und die Dosis von Filspari falls nötig anpassen oder die Behandlung mit Filspari abbrechen
- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben – Ihr Arzt kann zusätzliche Tests durchführen, um zu überwachen, wie gut Ihre Nieren arbeiten (durch die Bestimmung des Kreatinin- und Kaliumspiegels in Ihrem Blut)
- wenn Sie aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen im Körper Schwellungen an den Händen, Knöcheln oder Füßen entwickeln – Ihr Arzt kann Sie bitten, zusätzliche Arzneimittel einzunehmen, um Wasser aus Ihrem Körper zu entfernen, oder er kann die Dosis von Filspari ändern
- wenn Sie Leberprobleme haben – Ihr Arzt wird vor Beginn Ihrer Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Bluttests vornehmen, um zu prüfen, ob Ihre *Leber richtig arbeitet*. Ihr Arzt wird möglicherweise die *Behandlung mit Filspari* abbrechen, *wenn dies erforderlich ist*. Anzeichen dafür, dass Ihre Leber möglicherweise nicht richtig arbeitet: Übelkeit (Brechreiz), Erbrechen, Fieber (hohe Temperatur), Schmerzen im Magen (Unterleib), Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Weißen in den Augen), dunkel gefärbter Urin, Juckreiz auf der Haut, Lethargie oder Ermüdung (ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung), grippeartiges Syndrom (Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber) Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, **informieren Sie sofort Ihren Arzt**.

Kinder und Jugendliche

Filspari wird für Kinder unter 18 Jahren nicht empfohlen, da seine Wirkung bei dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurde.

Einnahme von Filspari zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen. Nehmen Sie Filspari nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Angiotensin-Rezeptorblocker, Endothelin-Rezeptorblocker und Reninhemmer (Arzneimittel, die Aliskiren enthalten) (siehe Abschnitt 2 „Filspari darf nicht eingenommen werden“).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Die gleichzeitige Anwendung von Filspari mit den folgenden Arzneimitteln kann zu vermehrten Nebenwirkungen führen:

- Enalapril oder Lisinopril (oder ähnliche Arzneimittel, sogenannte ACE-Hemmer), die normalerweise zur Behandlung von erhöhtem Blutdruck oder aus anderen Gründen verwendet

werden. Mögliche Nebenwirkungen sind niedriger Blutdruck beim Aufstehen aus liegender oder sitzender Position, hoher Kaliumspiegel im Serum und reduzierte Nierenfunktion

- Spironolacton oder Eplerenon (oder ähnliche Arzneimittel, die als MRA bezeichnet werden), die normalerweise zur Entfernung von überschüssigem Wasser oder zur Behandlung von Herzerkrankungen eingesetzt werden, da sie den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können
- Kaliumpräparate, kaliumsparende Medikamente (z. B. Medikamente zur Entwässerung des Körpers oder Diuretika) oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe, da sie den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können
- Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen (wie Itraconazol, Fluconazol).
- Medikamente zur Behandlung bakterieller Infektionen (wie Clarithromycin, Erythromycin).

Die Wirkung von Filspari kann durch folgende Arzneimittel reduziert werden:

- Rifampicin zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Manche Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, wie Efavirenz
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
- Echtes Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zur Behandlung von Depressionen und anderen Erkrankungen
- Kortikosteroide, wie Dexamethason, hauptsächlich zur Behandlung von Entzündungen

Die Wirkung von Filspari kann durch folgende Arzneimittel erhöht werden:

- Boceprevir oder Telaprevir zur Behandlung von Hepatitis C
- Conivaptan zur Behandlung von niedrigem Natriumspiegel im Blut
- Manche Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, wie Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir
- Nefazodon zur Behandlung von Depressionen
- Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems und zur Vermeidung von Transplantatabstoßung, wie Ciclosporin und Tacrolimus

Einnahme von Filspari zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Personen, die Filspari verschrieben bekommen haben, sollten keine Grapefruit und keinen Grapefruitsaft zu sich nehmen. Der Grund dafür ist, dass Grapefruit und Grapefruitsaft in Kombination mit Filspari zu vermehrten Nebenwirkungen führen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Filspari darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schwanger sind oder die Absicht haben, schwanger zu werden. Filspari kann das ungeborene Kind schädigen.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt Sie bitten, einen Schwangerschaftstest zu machen, bevor Sie mit der Einnahme von Filspari beginnen.

- Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, setzen Sie während der Einnahme von Filspari und bis zu 1 Monat nach Behandlungsende eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) ein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.
- Wenn Sie während der Einnahme von Filspari oder kurz nach dem Absetzen von Filspari (bis zu 1 Monat) schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob Filspari in die Muttermilch übergeht. Stillen Sie während der Einnahme von Filspari nicht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filspari kann Nebenwirkungen wie Schwindel hervorrufen, die sich geringfügig auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können (siehe Abschnitt 4). Warten Sie, bis diese Nebenwirkungen vorüber sind, ehe Sie ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

Filspari enthält Laktose

Wenn Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt hat, dass Sie bestimmte Zuckerarten nicht vertragen, wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Filspari enthält Natrium

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) in jeder Tablette, das heißt, es ist im Wesentlichen natriumfrei.

3. Wie ist Filspari einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine 200-mg-Tablette einmal pro Tag. Nach 14 Tagen wird Ihr Arzt die Dosis je nachdem, wie Sie Filspari vertragen, auf 400 mg (2 Tabletten mit 200 mg Filspari oder 1 Tablette mit 400 mg Filspari) einmal pro Tag erhöhen.

Einnahme dieses Arzneimittels

Schlucken Sie die Tablette als Ganzes. Nehmen Sie sie mit 1 Glas Wasser ein, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden.

Wenn Sie eine größere Menge von Filspari eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Ihnen empfohlen wurde, können Sie Anzeichen und Symptome eines niedrigen Blutdrucks verspüren.

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Filspari vergessen haben

Lassen Sie die ausgelassene Dosis weg. Nehmen Sie die nächste Dosis zu Ihrem regulären Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Schwindel beim Aufstehen oder Aufrichten aufgrund eines Abfalls des Blutdrucks (orthostatische Hypotonie)
- Schwindel
- Hoher Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- Flüssigkeitsansammlungen im Körper (Ödeme oder Schwellungen), insbesondere an den Knöcheln und Füßen
- Erschöpfung (Müdigkeit)
- Reduzierte Nierenfunktion (insbesondere zu Behandlungsbeginn; Nierenfunktionsbeeinträchtigung)
- Plötzliches Nierenversagen (insbesondere bei Behandlungsbeginn, akute Nierenschädigung)
- Erhöhte Kreatininwerte im Blut (ein Muskelabbauprodukt, das über die Nieren ausgeschieden wird)
- Kopfschmerzen

- Veränderungen der Leberfunktion, in Bluttests gemessen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Niedrige Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Filspari aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Filspari enthält

- Der Wirkstoff ist Sparsentan: Jede 200-mg-Filmtablette Filspari enthält 200 mg Sparsentan. Jede 400-mg-Filmtablette Filspari enthält 400 mg Sparsentan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Laktose (siehe Abschnitt 2, „Filspari enthält Laktose“), Natriumstärkeglykolat (Typ A), (siehe Abschnitt 2, „Filspari enthält Natrium“), kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171).

Wie Filspari aussieht und Inhalt der Packung

Filspari 200-mg-Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, ovale Filmtabletten mit der Nummer „105“ auf einer Seite. Die Abmessungen der Tablette betragen etwa 13 mm × 7 mm.

Filspari 400-mg-Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, ovale Filmtabletten mit der Nummer „021“ auf einer Seite. Die Abmessungen der Tablette betragen etwa 18 mm × 8 mm.

Filspari 200-mg- und 400-mg-Filmtabletten werden in einer Flasche mit 30 Filmtabletten geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anhang IV

**Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung
für das Inverkehrbringen unter „Besonderen Bedingungen“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrags der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.