▼ 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

Weiße 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

Weiße 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 zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von ≥ 1,0 g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 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] ≤ 100 mmHg, diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg, sich verschlechterndem Ödem oder Hyperkaliämie) wird eine Anpassung der Begleitmedikation gefolgt von einer vorübergehenden 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 der Einleitung einer Behandlung mit Sparsentan bei Patienten mit AST/ALT > 2 × 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 m^2) oder mittelschwerer (CKD-Stadien 3a und 3b; eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2) Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Basierend auf pharmakokinetischen Daten kann keine Dosisanpassung für Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 4; eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2). Da es nur begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung 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 Wirkstoff 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 m^2 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 bereits eingesetzter 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 × ULN wurden bei einer Behandlung mit Sparsentan beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei mit Sparsentan behandelten Patienten wurden keine gleichzeitigen Erhöhungen des Bilirubins > 2 × 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-Erhöhung entwickeln, oder wenn die Erhöhungen von einem Anstieg des Bilirubins > 2 × ULN begleitet werden, oder wenn die ALT- und/oder AST-Erhöhung 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 × 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 Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von Angiotensinkonversionsenzym (ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (teilweise ein Mechanismus von Sparsentan) oder Reninhemmern wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdrucks erfolgen.

Hyperkaliämie

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit einem Serumkaliumspiegel > 5,5 mmol/l. Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann es während der Behandlung mit Sparsentan zu einer Hyperkaliämie kommen, besonders bei gleichzeitig vorhandener eingeschränkter Nierenfunktion 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 vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen empfohlen. Ist der Serumkaliumspiegel > 5,5 mmol/l sollte das Absetzen in Betracht gezogen werden.

Laktose

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem 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, mit ARB wie Irbesartan, Losartan, Valsartan, Candesartan, Telmisartan oder mit 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 einzelnen 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 (AT_1R) 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 Analyse hätte die gleichzeitige Verabreichung eines Arzneimittels zur Reduzierung der Magensäure während der Behandlung mit Sparsentan keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Variabilität der Pharmakokinetik (PK) von Sparsentan. Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern, wie Antazida, Protonenpumpenhemmer und Histamin-2-Rezeptorantagonisten, können gleichzeitig mit Sparsentan angewendet werden.

Auswirkungen von Sparsentan auf andere Arzneimittel

In vitro wurde CYP3A durch Sparsentan sowohl gehemmt als auch 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-Inhibition 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 6β-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 einen 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämoglobin erniedrigt
In der PROTECT-Studie 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
In der PROTECT-Studie hatten insgesamt 6 (3 %) Teilnehmer der Sparsentan-Gruppe und 4 (2 %) Teilnehmer der Irbesartan-Gruppe erhöhte Lebertransaminasewerte, die die obere Normgrenze 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, meistens von leichter oder moderater Intensität. Alle Ereignisse waren reversibel, und es wurden andere, möglicherweise ursächliche oder eventuell zur Erhöhung der Transaminasen beitragende Faktoren identifiziert. Es wurden keine klinischen Symptome einer Leberschädigung beobachtet. In der Sparsentan-

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.

Gruppe wurde das Studienmedikament bei 3 Teilnehmern nach positiver Rechallenge abgesetzt, während bei 2 Teilnehmern die Behandlung mit Sparsentan ohne erneute Erhöhung der Leberenzyme wieder aufgenommen wurde.

Akute Nierenschädigung (AKI)
In der PROTECT-Studie 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
In der PROTECT-Studie 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 meistens 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
Hypotonie wurde während der Behandlung mit Sparsentan beobachtet. In der PROTECT-Studie 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
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: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, 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 AT_1R fungiert. Endothelin-1 über ET_AR und Angiotensin II über AT_1R 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 AT_1R 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 wurde in der PROTECT-Studie an 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 m^2 und einer Gesamtproteinausscheidung im Urin von ≥ 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. Dosisverträglichkeit wurde definiert als systolischer Blutdruck > 100 mmHg und diastolischer Blutdruck > 60 mmHg nach 2 Wochen sowie keine UAW (z. B. Verschlechterung von Ödemen) 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 Prüfarztes 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 m^2 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 einen schnellen und nachhaltigen antiproteinurischen Behandlungseffekt 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).

Siehe Abbildung 1

Geschätzte GFR
Zum Zeitpunkt der bestätigenden Analyse betrug die Verbesserung der dauerhaften eGFR-Senkung über zwei Jahre hinweg (ab 6 Wochen) bei Sparsentan 1,1 ml/min/1,73 m^2 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) über zwei Jahre hinweg betrug 1,0 ml/min/1,73 m^2 pro Jahr (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 m^2 (95-%-KI: –7,38, –4,24) für Sparsentan im Vergleich zu –9,5 ml/min/1,73 m^2 (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 gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der ALTITUDE-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

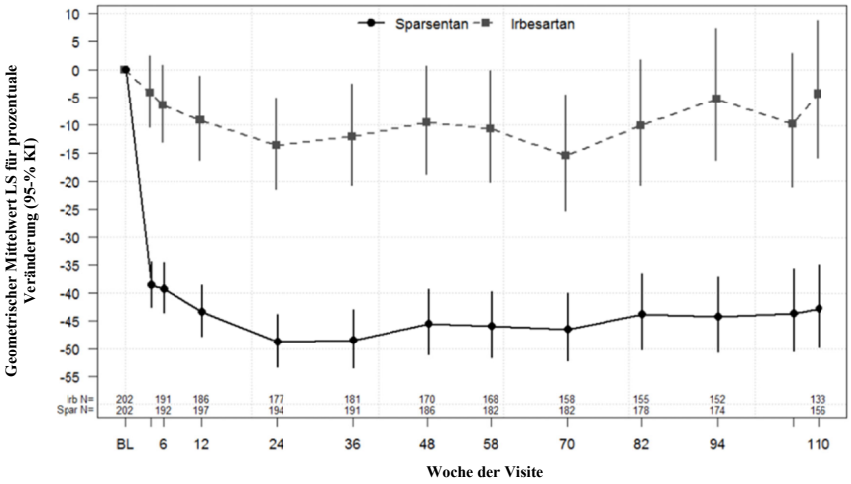
Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Filspari eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Filspari 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.

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.

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 µg/ml und die AUC 83 µg × 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 µg/ml und die AUC im Steady State 63,6 µg × 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 scheinbare 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 gezielten 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 (Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min) keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik. 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 m^2, 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 (E 171)

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:
19.4.2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt