

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 150 mg филмирани таблетки

Vafseo 300 mg филмирани таблетки

Vafseo 450 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Vafseo 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 150 mg съдържа 150 mg вададустат (vadadustat)

Vafseo 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 300 mg съдържа 300 mg вададустат (vadadustat)

Vafseo 450 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 450 mg съдържа 450 mg вададустат (vadadustat)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Vafseo 150 mg филмирани таблетки

Кръгли, бели таблетки с диаметър 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „VDT“ от едната страна и „150“ от другата страна.

Vafseo 300 mg филмирани таблетки

Овални, жълти таблетки широки 8 mm, дълги 13 mm, с вдлъбнато релефно означение „VDT“ от едната страна и „300“ от другата страна.

Vafseo 450 mg филмирани таблетки

Овални, розови таблетки широки 9 mm, дълги 15 mm, с вдлъбнато релефно означение „VDT“ от едната страна и „450“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vafseo е показан за лечението на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни на дългосрочна поддържаща диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Вададустат трябва да се започне от лекар с опит в контролирането на анемия. Всички други причини за анемия трябва да бъдат оценени, преди да се започне терапия с Vafseo и когато се решава да се повиши дозата.

Симптомите и последствията на анемията може да са различни в зависимост от възрастта, пола и общия товар на заболяването; необходима е оценка на лекаря за клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Освен наличието на симптоми на анемия критерии като степен на спада на концентрацията на хемоглобин (Hb), предишен отговор на терапия с желязо и риска от необходимост от трансфузия на червени кръвни клетки (RBC) може да се имат предвид при оценката на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Дозировка

Оценка преди приложение

Оценка на железните депа и хранителните фактори

Статусът по отношение на желязото трябва да се оценява при всички пациенти преди и по време на лечението. Когато серумният феритин е под 100 µg/l или когато сатурацията на серумния трансферин е под 20%, трябва да се приложи допълнителна терапия с желязо.

Започване на лечението

Препоръчителната начална доза е 300 mg веднъж дневно. Не повишавайте дозата по-често от веднъж на всеки 4 седмици. Понижаването на дозата може да става по-често.

Пациенти, преминаващи от стимулиращо еритропоезама средство (erythropoiesis-stimulating agent, ESA)

При преминаване от ESA на Vafseo препоръчителната начална доза е 300 mg веднъж дневно.

Пациентите, преминаващи от висока доза ESA на изходното ниво, може да имат първоначално понижаване на нивата на Hb преди постепенно връщане до нивата на Hb на изходното ниво към Седмици от 16 до 20 (вж. точка 5.1 за динамиката на Hb по време на лечението в отделните проучвания). Като се има предвид постепенното повишаване на Hb с Vafseo, може да се помисли за спасителна терапия под формата на трансфузия на RBC или лечение с ESA по време на преходната фаза, ако стойностите на Hb паднат под 9,0 g/dl или отговорът се смята за неприемлив (вж. точка 4.4). На пациентите, получаващи трансфузии на RBC, се препоръчва да продължат лечението с Vafseo по време на периода на трансфузията. Vafseo трябва временно да се спре при пациентите, получаващи временно спасително лечение с ESA, и може да се поднови, когато нивата на Hb са ≥ 10 g/dl. В зависимост от използваното ESA временното спиране на лечението с Vafseo трябва бъде продължено до:

- 2 дни след последната доза епоетин
- 7 дни след последната доза дарбепоетин алфа
- 14 дни след последната доза метоксиполиетиленгликол-епоетин бета.

След спасителната терапия с ESA Vafseo трябва да се поднови с предишната доза или с една стъпка по-висока с последващо титриране според насоките за титриране на дозата, дадени по-долу в тази точка.

Титриране на дозата

Когато се започва или коригира терапията, проверявайте нивата на Hb на всеки две седмици, докато се стабилизират, след което ги проверявайте поне веднъж на месец. Корекцията на дозата трябва да се извършва със стъпки от по 150 mg в рамките на диапазона от 150 mg до максималната препоръчителна дневна доза от 600 mg, за да се постигнат или поддържат нива на Hb в рамките на 10 до 12 g/dl. Не повишавайте дозата по-често от веднъж на всеки 4 седмици. Понижаването на дозата може да става по-често.

Лечението не трябва да продължава повече от 24 седмици, ако не бъде постигнато клинично значимо повишение на нивата на Hb. Трябва да се търсят алтернативни обяснения за неадекватен отговор и да се лекуват преди възобновяването на Vafseo (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Титриране на дозата Vafseo

Промяна в стойността на Hb	Под 10 g/dl	10 до 12 g/dl	Над 12 g/dl, но под 13 g/dl	13 g/dl или повече
Без повишение на Hb повече от 1 g/dl за 2-седмичен период или повече от 2 g/dl на 4 седмици	150 mg повишение, ако дозата не е била повишавана през последните 4 седмици	Поддържане на дозата	150 mg понижение	Прекъснете приложението на Vafseo, докато Hb стане по-нисък или равен на 12 g/dl, след това възобновете с доза, която е със 150 mg по-ниска от дозата преди прекъсването. Ако пациентът е бил на 150 mg преди прекъсването, възобновете със 150 mg.
Повишение на Hb повече от 1 g/dl за всеки 2-седмичен период или повече от 2 g/dl на 4 седмици	150 mg понижение или поддържане* на дозата	150 mg понижение или поддържане* на дозата	150 mg понижение	

* Може да не е необходимо понижаване на дозата в случай на единична стойност на Hb.

Проследяване

Когато се започва или коригира терапията, нивата на Hb се проследяват на всеки две седмици, докато се стабилизират, след което се проследяват най-малко веднъж на месец.

ALT, AST и билирубинът трябва да се оценяват преди започване на Vafseo, всеки месец в продължение на три месеца след започване и според клиничните показания след това (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, пациентите трябва да я приемат колкото се може по-скоро на същия ден и след това трябва да приемат следващата доза в обичайното време на следващия ден. Пациентите не трябва да приемат двойна доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата за пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата за пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата за пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Vafseo не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh), тъй като безопасността и ефикасността не са оценени при тази популация (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vafseo в педиатричната популация не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираната таблетка се прилага перорално със или без храна и трябва да се поглъща цяла, без да се дъвче.

Vafseo може да се приема по всяко време преди, по време на или след диализата.

Vafseo трябва да се прилага поне 1 час преди приемането на перорални добавки с желязо, продукти, чийто основен компонент се състои от желязо или желязо-съдържащи фосфат-свързващи вещества. Тъй като вададустат може да образува хелат с многовалентни катиони, Vafseo трябва да се прилага поне 1 час преди или 2 часа след прилагане на несъдържащи желязо фосфат-свързващи вещества или други лекарствени продукти, чийто основен компонент се състои от многовалентни катиони като калций, магнезий или алуминий (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск, свързан със смъртност и сърдечносъдови заболявания

В контролирани клинични изпитвания пациентите със зависима от диализа (dialysis-dependent, DD) ХБН, лекувани с Vafseo, имат подобни рискове за смърт, миокарден инфаркт и инсулт в сравнение с дарбепоедин алфа (вж. точка 5.1).

Пациентите с признаци и симптоми на сериозни нежелани сърдечносъдови реакции или инсулт трябва да бъдат своевременно оценени и лекувани със стандартно лечение. Решението да се прекъсне или прекрати лечението трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск за отделния пациент.

Тромбоемболични събития

Тромбоемболични събития се съобщават като много чести при пациентите в две активно контролирани клинични изпитвания при ХБН (вж. точка 4.8). Затова пациентите със съществуващи рискови фактори за тромбоемболично събитие и анамнеза за тромбоемболични събития (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и мозъчносъдов инцидент) трябва да бъдат проследявани внимателно.

Пациентите с признаци и симптоми на тромбоемболични събития трябва да бъдат своевременно оценени и лекувани със стандартно лечение. Решението да се прекъсне или

прекрати лечението трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск за отделния пациент.

Чернодробно увреждане

Vafseo не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) (вж. точка 4.2 и 5.2).

Хепатотоксичност

Съобщава се за повишение на ALT, AST (с честота „чести“ и/или билирубина (с честота „нечести“), което се отдава на Vafseo (вж. точка 4.8). ALT, AST и билирубинът трябва да се оценяват преди започване на Vafseo, всеки месец в продължение на три месеца след започване и според клиничните показания след това (вж. точка 4.2).

Vafseo трябва да се прекрати, ако повишенията на ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ са придружени от повишение на билирубина $> 2 \times \text{ULN}$ или ако има персистираща ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ (вж. точка 4.2 и 4.8).

Влошаване на хипертонията

Приложението на Vafseo при пациенти с ХБН може да се асоциира с влошаване на хипертонията (вж. точка 4.8). Трябва да се следи кръвното налягане преди започване и редовно след това с честота, определена от индивидуалната ситуация на пациента и местната клинична практика. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че е важно да спазват антихипертоничната терапия и да се проследява кръвното им налягане.

Конвулсии

При пациентите, получаващи вададустат, често се съобщава за конвулсии (вж. точка 4.8). Вададустат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за конвулсии или припадъци, епилепсия или заболяване, свързано с предразположение към конвулсивна активност като инфекции на централната нервна система (ЦНС). Решението да се прекъсне или прекрати лечението трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск за отделния пациент.

Първоначално понижаване на нивата на Hb при пациенти, преминаващи от ESA

Нивата на Hb първоначално може да се понижат, когато пациентите преминават от ESA на Vafseo, особено при пациенти, които са били на високи дози ESA на изходното ниво. Общо взето, колкото по-висока е дозата на ESA на изходното ниво, толкова по-голямо ще бъде началното понижение на нивата на Hb, преди те постепенно да се върнат до изходния Hb към Седмици от 16 до 20 (вж. точка 5.1 за динамиката на Hb по време на лечението в отделните проучвания). Може да се помисли за спасителна терапия под формата на трансфузия на RBC или лечение с ESA по време на преходната фаза, ако стойностите на Hb паднат под 9,0 g/dl или ако отговорът се смята за неприемлив. На пациентите, получаващи трансфузии на RBC, се препоръчва да продължат лечението с Vafseo по време на периода на трансфузията. Vafseo трябва временно да се спре по време на спасителното лечение с ESA и може да се възобнови, когато нивата на Hb са $\geq 10 \text{ g/dl}$ (вж. точка 4.2).

Неадекватен отговор към терапията

При неадекватен отговор към терапията с вададустат трябва да се потърсят причиняващите го фактори. Трябва да се помисли за броя на ретикулоцитите като част от оценката. Ако бъдат изключени типичните причини за липса на отговор, а пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се обмисли изследване на костния мозък. При липса на установима причина за неадекватния отговор до 24 седмици на терапията Vafseo трябва да се прекрати.

Злоупотреба

Злоупотребата може да доведе до прекомерно увеличаване на обема на червените кръвни клетки. Това може да се асоциира с животозастрашаващи усложнения.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вададустат е метаболитно стабилен *in vitro* и метаболизмът посредством цитохром P450 (CYP) е минимален. Метаболитните пътища включват оксидиране и предимно глюкурониране. Основният циркулиращ метаболит вададустат-О-глюкуронид се катализира посредством множество уридин 5'-дифосфо-глюкуронилтрансферази (UGTs, UGT1A1, 1A7, 1A8 и 1A9).

Вададустат има потенциално клинично значими взаимодействия със субстрати на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), субстрати на OAT3, инхибитори на OAT1/3 и субстрати на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс.

Вададустат индуцира CYP2B6, инхибира CYP2C8 и причинява низходяща регулация на CYP3A4 в експериментите *in vitro*. Тези взаимодействия обаче не са проучени *in vivo*.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на вададустат

Добавки с желязо, фосфат-свързващи вещества и други лекарствени продукти, чиято основна съставка се състои от многовалентни катиони.

Едновременното приложение с перорални добавки с желязо (напр. железен цитрат, железен сулфат, натриев железен цитрат), продукти, които съдържат желязо, желязо-съдържащи фосфат-свързващи вещества (напр. железен цитрат, захароферен оксихидроксид) и несъдържащи желязо фосфат-свързващи вещества (калциев ацетат, севеламеров карбонат) понижава експозицията (C_{max} и AUC) на вададустат.

Едновременното приложение на перорални лекарствени продукти на основата на желязо намалява бионаличността на вададустат до 90% и 92% по отношение на AUC_{∞} и C_{max} .

Едновременното приложение на несъдържащи желязо фосфат-свързващи вещества намалява бионаличността на вададустат до 55% и 52% за AUC_{∞} и C_{max} .

Vafseo трябва да се прилага поне 1 час преди перорални добавки с желязо, продукти, чиято основна съставка се състои от желязо или желязо-съдържащи фосфат-свързващи вещества. Тъй като вададустат може да образува хелат с многовалентни катиони, Vafseo трябва да се прилага поне 1 час преди или 2 часа след несъдържащи желязо фосфат-свързващи вещества или други лекарствени продукти, чийто основен компонент се състои от многовалентни катиони като калций, магнезий или алуминий.

Инхибитори на транспортери на органични аниони (OAT) OAT1/OAT3

Едновременното приложение с пробенецид, инхибитор на OAT1/OAT3, повишава стойностите на AUC на вададустат почти 2 пъти. Ако се прилага едновременно със силни или умерени инхибитори на OAT1 или OAT3 (напр. бензилпеницилин, терифлуномид или р-аминохипурова киселина), пациентите трябва да бъдат лекувани предпазливо и оценявани за прекомерни ефекти на вададустат. За потенциални нежелани реакции и корекция на дозата в случай на бързо повишение на Hb, моля, вижте точка 4.8 и 4.2.

Ефект на вададустат върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Субстрати на BCRP и някои статини

Вададустат може да повиши AUC на субстрати на BCRP и някои статини при едновременно приложение. Може да е необходима корекция на дозата на предписаните съпътстващи субстрати на BCRP. Проучени са следните (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия между вададустат и субстрати на BCRP и избрани статини

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Ефект върху концентрацията	Клиничен коментар
сулфасалазин	4,5 пъти ↑ AUC на сулфасалазин; без съществена промяна в експозицията на активните метаболити	Наблюдавайте за признаци на нежелани събития от сулфасалазин.
симвастатин	~2 пъти ↑ AUC на симвастатин	Ограничете най-високата доза симвастатин при пациенти с ХБН на Vafseo до 20 mg дневно. Наблюдавайте за признаци на нежелани събития от симвастатин.
розувастатин	2- до 3 пъти ↑AUC и C _{max} на розувастатин	Ограничете най-високата доза розувастатин при пациенти с ХБН на Vafseo до 10 mg дневно. Наблюдавайте за признаци на нежелани събития от розувастатин.

Освен при сулфасалазин, симвастатин и розувастатин наблюдавайте за признаци на прекомерни ефекти от едновременно прилагани субстрати на BCRP като флувастатин, нелфинавир, питавастатин и топотекан и за необходимостта от намаляване на тяхната доза.

Субстрати на OAT3

Вададустат може да повиши AUC на субстратите на OAT3 при едновременно приложение. AUC на фуросемид (40 mg) се повишава 2-кратно след многократно приложение на Vafseo (600 mg веднъж дневно). Наблюдавайте за признаци на прекомерни ефекти от едновременно прилаганите субстрати на OAT3 като фамотидин, фуросемид, метотрексат, олмесартан, ситаглиптин и зидовудин.

Може да е необходима корекция на дозата на съпътстващо приложен субстрат на OAT3.

Субстрати на CYP2C9

Едновременното приложение на вададустат (600 mg) с целекоксиб (200 mg) повишава C_{max} и AUC на целекоксиб съответно с 60% и 11%. Ето защо пациентите, получаващи варфарин или други субстрати на CYP2C9 с тесен терапевтичен диапазон (напр. фенитоин), трябва да бъдат лекувани предпазливо и оценявани за прекомерни ефекти, когато се лекуват с вададустат.

Субстрати на CYP2B6

Вададустат е индуктор на CYP2B6 *in vitro*. Едновременното приложение на вададустат с чувствителни субстрати на CYP2B6 (напр. ефавиренц, бупропион) може да промени тяхната

фармакокинетика и следователно трябва да се подхожда предпазливо, когато вададустат се прилага едновременно със субстрати на CYP2B6.

Субстрати на CYP3A4

Въз основа на данни *in vitro* вададустат може да има потенциал за низходяща регулация на CYP3A4. Едновременното приложение на вададустат със субстрати на CYP3A4 може да промени тяхната фармакокинетика и следователно трябва да се подхожда предпазливо, когато вададустат се прилага едновременно със субстрати на CYP3A4.

Субстрати на CYP2C8

Въз основа на данни *in vitro* вададустат може да инхибира CYP2C8 и следователно може да повиши експозицията на субстрати на CYP2C8, затова трябва да се подхожда предпазливо, когато вададустат се прилага едновременно със субстрати на CYP2C8.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на вададустат при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на вададустат по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали вададустат се екскретира в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на вададустат в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с вададустат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват ефекти на вададустат върху фертилитета (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск за хората е неизвестен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vafseo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции се основават на сборни данни от две активно контролирани проучвания при DD-ХБН при 1947 пациенти, лекувани с Vafseo, и 1955 пациенти, лекувани с дарбепоестин алфа, включително 1514 с експозиция на Vafseo за най-малко 6 месеца и 1047 с експозиция за повече от година.

Най-честите (> 10%) нежелани реакции при пациенти, лекувани с вададустат, са тромбоемболични събития (13,7%), диария (12,7%) и хипертония (11,1%).

Най-честите ($\geq$ 1%) сериозни нежелани реакции при пациентите, лекувани с вададустат, са тромбоемболични събития (10,0%), хипотония (1,6%) и хипертония (1,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Всички нежелани реакции (НЛР) са изброени по системно-органен клас (СОК) и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и са дадени в Таблица 3.

Таблица 3: Нежелани реакции

	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на нервната система		Главоболие Конвулсии ^а	
Съдови нарушения	Хипертония Тромбоемболични събития ^а	Хипотония Свръхчувствителност	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица	
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Запек Гадене Повръщане Болка в горната част на корема	
Изследвания		Повишени чернодробни ензими ^б	Повишен билирубин в кръвта

а) за повече подробности вижте „Тромбоемболични събития“ и „Конвулсии“ по-долу.

б) Включва предпочитаните термини повишени трансаминази, повишена ALT, повишена AST, повишени чернодробни ензими, отклонения в чернодробните функционални показатели.

Описание на избрани нежелани реакции

Тромбоемболични събития

Мозъчносъдови инциденти възникват при 0,8% спрямо 0,9% (0,5 спрямо 0,5 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

Събития на дълбока венозна тромбоза (DVT) възникват при 0,7% спрямо 0,5% (0,4 спрямо 0,3 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

Събития на белодробна емболия възникват при 0,3% спрямо 0,5% (0,2 спрямо 0,3 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

Събития на преходна исхемична атака възникват при 0,8% спрямо 0,4% (0,5 спрямо 0,3 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

Събития на остър миокарден инфаркт възникват при 4,3% спрямо 4,2% (3,1 спрямо 2,9 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

Събития на тромбоза на артериовенозен графт възникват при 1,1% спрямо 1,1% (0,9 спрямо 1,0 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

Събития на тромбоза на артериовенозна фистула възникват при 3,0% спрямо 2,3% (2,1 спрямо 1,6 събития/100 ПГ) съответно в групите на вададустат и дарбепоедин алфа.

За информация относно риска от сърдечносъдови заболявания и смъртност и тромбоемболизъм вижте точка 4.4 и 5.1.

Повишени чернодробни ензими и повишен билирубин в кръвта

Хепатоцелуларно увреждане, отдавано на Vafseo, не се съобщава често (при по-малко от 0,2% от пациентите). Мнозинството от тези събития не са сериозни, а са асимптоматични и са отшумели или отшумяват след спиране на Vafseo. Времето до появата е общо взето в рамките на първите 3 месеца от лечението. Отклонения в чернодробните функционални показатели: повишени ALT (3x ULN), AST (3x ULN) и билирубин (2x ULN) в серума се наблюдават съответно при 1,8%, 1,4% и 0,3% от пациентите, лекувани с Vafseo.

Има едно сериозно нежелано събитие на хепатоцелуларно увреждане с жълтеница при един пациент в клинично изпитване при NDD-ХБН, което възниква приблизително 8 седмици след започване на Vafseo. Този случай е многофакторен и отшумява след спирането на Vafseo и други съпътстващи лекарствени продукти. Този единичен случай не отговаря на критериите на закона на Ню (Ny's law) поради значително повишена алкална фосфатаза (alkaline phosphatase, ALP), което предшества повишението на билирубина, указвайки холестаза като допринасящ фактор за повишения билирубин.

Конвулсии

При пациенти с DD-ХБН конвулсии възникват при 1,6% (1,1 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на вададустат и 1,6% (1,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини експозиция) в групата на дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането на вададустат може да доведе до удължаване на фармакологичните ефекти като повишен Hb и вторична полицитемия. Симптомите на предозиране на вададустат трябва да се контролират както е клинично уместно (напр. понижаване на дозата или спиране на Vafseo) и внимателно да се наблюдават и лекуват според клиничните показания. Приблизително 16% от дозата вададустат се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA08

Механизъм на действие

Вададустат е инхибитор на пролил хидроксилазата на хипоксия-инуцируем фактор, който води до повишени клетъчни нива на хипоксия-инуцируем фактор, като така стимулира образуването на ендогенен еритропоетин (endogenous erythropoietin, EPO), повишаващ мобилизацията на желязото и образуването на червени кръвни клетки, което довежда до постепенно повишаване на Hb (вж. Фигури 1 и 2).

Сърдечна електрофизиология

Вададустат не причинява клинично значимо удължаване на QTc-интервала след дози от 600 mg и 1 200 mg при здрави участници.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на вададустат, прилаган веднъж дневно за лечението на анемия при възрастни пациенти с ХБН, са проучени в сравнение с дарбепоедин алфа в две глобални, многоцентрови, рандомизирани, активно-контролирани, открити проучвания за неинфериорност при DD пациенти.

Популацията с DD-ХБН на Vafseo е на възраст от 19 до 93 години, 55,9% мъже и процентът на пациентите от европеидната раса, от латиноамерикански произход, чернокожи (включително афроамериканци) и азиатци е съответно 64,5%, 38,5%, 24,1 и 4,5%.

И в двете проучвания може да се заключи, че вададустат показва неинфериорност в сравнение с дарбепоедин алфа, ако долната граница на 95%-ия CI за разликата в изчислената средна промяна в средния Hb от изходното ниво в 2-те групи на лечение е по-голяма от предварително определената граница за неинфериорност -0,75 g/dl.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават Vafseo с начална доза 300 mg веднъж дневно или дарбепоедин алфа, прилаган подкожно или интравенозно съгласно Кратката характеристика на продукта за 52 седмици, за да се направи оценка на крайните точки за ефикасност. Vafseo е титриран на стъпки/понижения от по 150 mg до 600 mg, за да се постигнат желаните стойности на Hb на пациента. След 52 седмици пациентите продължават изпитваното лечение, за да се оцени дългосрочната безопасност до достигане на крайните точки за предизвикано от събитие голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE). Първичната крайна точка за ефикасност за всяко проучване е разликата в средната промяна на Hb от изходното ниво до периода за първична оценка (Седмици 24 до 36). Основната вторична крайна точка за ефикасност е разликата в средната промяна на Hb от изходното ниво до периода за вторичната оценка (Седмици 40 до 52). Първичната крайна точка за безопасност е времето до първо MACE. MACE се дефинира като смъртност поради всякакви причини, нелетален миокарден инфаркт (МИ) и нелетален инсулт.

Лечение на анемия

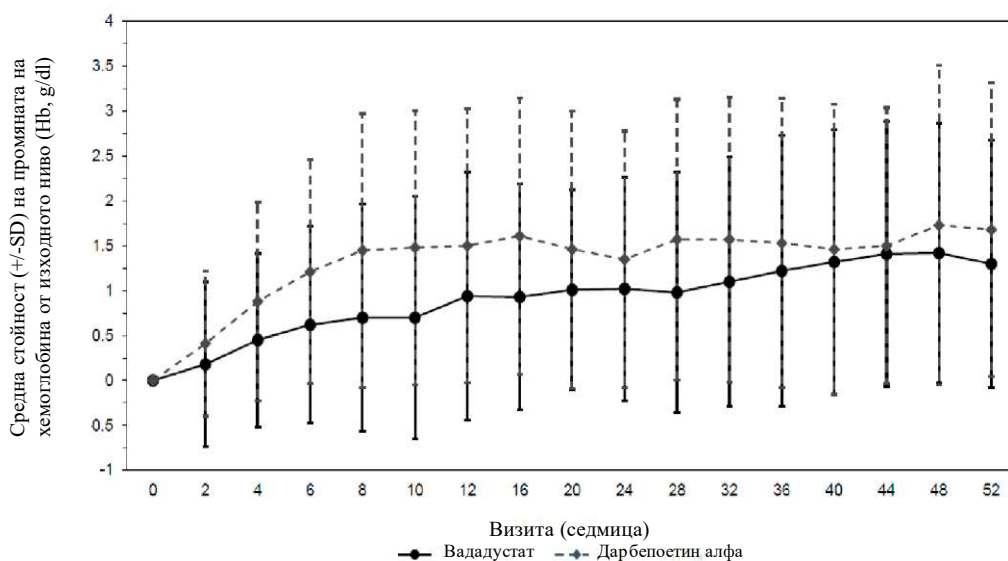
Двете проучвания (INNO₂VATE 1 и INNO₂VATE 2) са проведени при възрастни пациенти с DD-ХБН със стойности на Hb на изходното ниво между 8,0 и 11,0 g/dl в Съединените щати (САЩ) и 9,0 до 12,0 g/dl извън САЩ. INNO₂VATE 1 включва пациенти с DD-ХБН, които са започнали диализа в рамките на 16 седмици от началото на участието си в изпитването и които не са употребявали стимулиращо еритропоеза средство (ESA), имали са ограничена предходна употреба на ESA или са поддържани на ESA. INNO₂VATE 2 включва пациенти на дългосрочна поддържаща диализа за повече от 12 седмици, които са преминали от лечение с ESA. И в двете проучвания Vafseo достига първичната крайна точка за Hb според предварително определената граница за неинфериорност (- 0,75 g/dl). Резултатите за първичните и вторичните крайни точки за ефикасност са дадени в Таблица 4. Динамиката на Hb по време на лечението в отделните проучвания е представена на Фигура 1 и Фигура 2.

Таблица 4: Проучвания INNO₂VATE

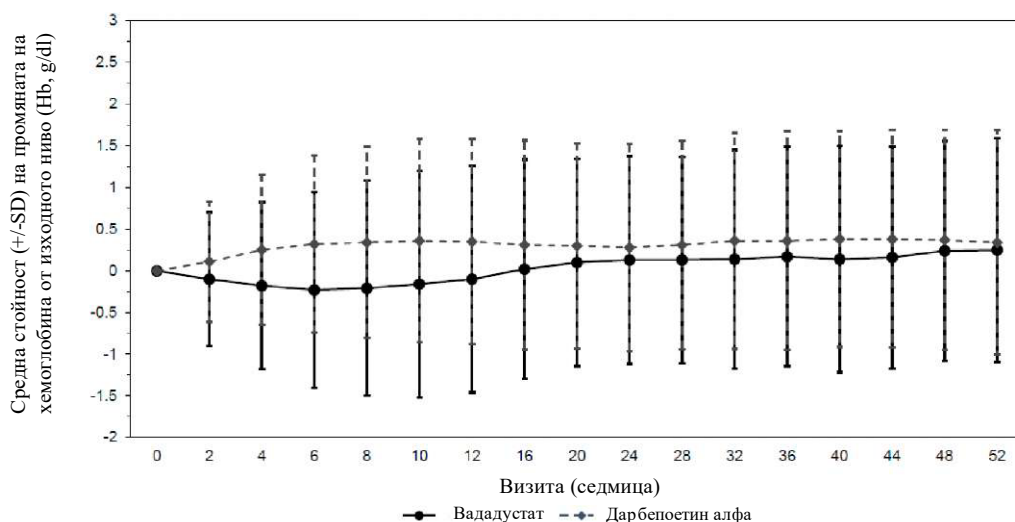
	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Дарбепоедин алфа N = 188	Vafseo N = 1777	Дарбепоедин алфа N = 1777
Средна стойност (SD) на изходното ниво	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Средна стойност (SD) на първичната крайна точка в Седмици 24 до 36	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Коригирана средна промяна от изходното ниво (LSM) [95% CI]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Средна стойност (SD) на основната вторична крайна точка в Седмици 40 до 52	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Коригирана средна промяна от изходното ниво (LSM) [95% CI]	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

CI: доверителен интервал; LSM: средна стойност по метода на най-малките квадрати; SD: стандартно отклонение

Фигура 1: Средна стойност (+/-SD) на промяната на Hb от изходното ниво (g/dl) при INNO₂VATE 1 Correction



Фигура 2: Средна стойност (+/-SD) на промяната на Hb от изходното ниво (g/dl) при INNOVATE 2 Conversion



Сърдечносъдови резултати

Честотата на големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) е оценена като част от дългосрочната оценка на безопасността в двете глобални проучвания за ефикасност при пациенти с DD-ХБН. Vafseo постига съставната първична крайна точка за безопасност, дефинирана като неинфериорност на Vafseo спрямо дарбепоетин алфа, съвременно до появата на MACE за популацията в глобалното проучване (1,3 NI границата [HR (95% CI) е 0,96 (0,83; 1,11)]) (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Анализ в INNOVATE* на съставното 3-компонентно MACE и отделните сърдечносъдови крайни точки

	Vafseo N = 1947 n (%)	Дарбепоетин алфа N = 1955 n (%)	Коефициент на риска [95% CI]
Всички големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,8; 1,11]
Смъртност поради всякакви причини	253 (13,0)	253 (12,9)	
Нелетален миокарден инфаркт	76 (3,9)	87 (4,5)	
Нелетален инсулт	26 (1,3)	37 (1,9)	

*Анализите на MACE са провеждани при рандомизирани участници, които са получили поне 1 доза от проучваното лекарство.

CI: доверителен интервал; MACE: големи нежелани сърдечносъдови събития.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vafseo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на анемия, свързана с хронични нарушения (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Вададустат се абсорбира бързо след еднократно и многократно перорално приложение. Медианата на времето до пиковите плазмени концентрации (T_{max}) е приблизително 2 до 3 часа.

Не се наблюдава значимо кумулиране след многократно приложение при здрави участници.

Vafseo може да се прилага със или без храна. Приложението на Vafseo 450 mg таблетка със стандартна храна с високо съдържание на мазнини понижава C_{max} с 27%, а AUC с 6% в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

Вададустат се свързва във висока степен с протеините (повече или равно на 99,5% в човешката плазма). Средното съотношение кръв-плазма е под 1 (0,50 до 0,55), което предполага минимално разпределение в червените кръвни клетки (RBC). При пациенти с ХБН привидният обем на разпределение (Vd/F) е 11,6 l.

Биотрансформация

Вададустат се метаболизира предимно чрез пряко глюкурониране чрез UDP-глюкуронилтрансфери (UGT) до О-глюкуронидни конюгати. Основният метаболит е вададустат-О-глюкуронид (15% от AUC на радиоактивността в плазмата). Вададустат ацил глюкуронид (0,047% от общата радиоактивност в плазмата) е второстепенен метаболит. Метаболитите на вададустат не са активни.

Елиминиране

Полуживотът на вададустат при пациенти с DD-ХБН е 9,2 часа. След единична перорална доза радиомаркиран вададустат 650 mg при здрави възрастни се откриват 85,9% от дозата (58,9% в урината, а 26,9% във фецеса). Екскрецията на вададустат (в непроменена форма) е по-малко от 1% в урината и около 9% във фецеса.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречно увреждане

Експозицията на вададустат при пациенти с DD-ХБН е приблизително 2-кратно по-висока в сравнение със здравите лица. Не се наблюдават значими различия във фармакокинетиката (C_{max} , AUC или среден полуживот), когато Vafseo се прилага 4 часа преди диализата или 2 часа след диализата.

Чернодробно увреждане

Умерената степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) не повлиява значимо AUC или C_{max} на вададустат в сравнение със здрави лица. Полуживотът и привидният общ телесен клирънс на вададустат са сравними между лицата с нормална чернодробна функция и тези с умерено понижена чернодробна функция. Вададустат не е проучван при тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Възраст, пол, расова принадлежност и телесно тегло

Популационният фармакокинетичен анализ не предполага клинично значими ефекти на възрастта (от 19 до 104 години), пола, расовата принадлежност или телесното тегло (от 47 до 118 kg) върху фармакокинетиката на вададустат.

Анализ на чувствителността при екстремни стойности на телесното тегло (30,1 до 204 kg) показва, че алгоритъмът за титриране на дозата довежда до прогнозиран нива на Нб в границите на предварително определения диапазон от 10 до 12 g/dl. Ето защо при екстремни стойности на телесното тегло не се препоръчва корекция на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклиничните изпитвания се наблюдава смъртност при мишки, плъхове, зайци и кучета, поради прекомерните фармакологични ефекти като полицитемия и хипервискозитет на кръвта и полицитемия, водещи до тромбоза и инфаркт на органите при дозови нива, които са клинично значими (като се започне от кратна на 0,04 експозиция до максималната препоръчителна терапевтична доза 600 mg).

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

Вададустат не е тератогенен нито при плъхове, нито при зайци до най-високото изпитвано дозово ниво (съответно 160 mg/kg/ден и 50 mg/kg/ден), което съответства на 1,7 и 0,16 пъти експозицията при хора при доза 600 mg (въз основа на AUC при пациенти с NDD-CDK). Ефекти върху развитието се забелязват само при плъхове при дозови нива, съответстващи на 1,7 пъти експозицията при хора при доза 600 mg; характеризират се с понижение на телесното тегло на фетусите и повишена честота на намаляване на осификацията на скелета, като и двете се смятат за следствие от намаляването на телесното тегло и приема на храна при бременните майки. В едно проучване за определяне на дозата при плъхове обаче при дози, причиняващи значителна токсичност при майката, има повишение на постимплантационната загуба при ≥ 120 mg/kg/ден и понижено телесно тегло на фетусите при 240 mg/kg/ден, но няма тератогенност.

Вададустат се екскретира в млякото при плъхове със съотношение мляко-плазма максимум 14,49.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E 460)
Натриев нишестен гликолат
Хипромелоза (E 464)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол (E 1203)
Макрогол (E 1521)
Талк (E 553b)
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172) (Vafseo 300 mg филмирани таблетки)
Железен оксид, червен (E 172) (Vafseo 450 mg филмирани таблетки)
Железен оксид, черен (E 172) (Vafseo 450 mg филмирани таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Vafseo 150 mg филмирани таблетки

28 таблетки в 2 блистера от PVC/алуминиево фолио с 14 x 150 mg филмирани таблетки

98 таблетки в 7 блистера от PVC/алуминиево фолио с 14 x 150 mg филмирани таблетки

Vafseo 300 mg филмирани таблетки

28 таблетки в 2 блистера от PVC/алуминиево фолио с 14 x 300 mg филмирани таблетки

98 таблетки в 7 блистера от PVC/алуминиево фолио с 14 x 300 mg филмирани таблетки

VAFSEO 450 mg филмирани таблетки

28 таблетки в 2 блистера от PVC/алуминиево фолио с 14 x 450 mg филмирани таблетки

98 таблетки в 7 блистера от PVC/алуминиево фолио с 14 x 450 mg филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Германия

тел.: +49 2371 937-0

факс: +49 2371 937-106

info@medice.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1725/001

EU/1/23/1725/002

EU/1/23/1725/003

EU/1/23/1725/004

EU/1/23/1725/005

EU/1/23/1725/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 април 2023 г

10, ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath,
K32 YD60
Ирландия

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 150 mg филмирани таблетки
вададустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg вададустат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1725/001
EU/1/23/1725/002
EU/1/23/1725/003
EU/1/23/1725/004
EU/1/23/1725/005
EU/1/23/1725/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vafseo 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 150 mg филмирани таблетки
вададустат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Medice

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 300 mg филмирани таблетки
вададустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg вададустат

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

98 филмирани таблетки

5. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1725/001
EU/1/23/1725/002
EU/1/23/1725/003
EU/1/23/1725/004
EU/1/23/1725/005
EU/1/23/1725/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vafseo 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 300 mg филмирани таблетки
вададустат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Medice

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 450 mg филмирани таблетки
вададустат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 450 mg вададустат

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1725/001
EU/1/23/1725/002
EU/1/23/1725/003
EU/1/23/1725/004
EU/1/23/1725/005
EU/1/23/1725/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vafseo 450 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vafseo 450 mg филмирани таблетки
вададустат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Medice

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vafseo 150 mg филмирани таблетки

Vafseo 300 mg филмирани таблетки

Vafseo 450 mg филмирани таблетки

вададустат (vadadustat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vafseo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vafseo
3. Как да приемате Vafseo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vafseo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vafseo и за какво се използва

Vafseo е лекарство, което повишава количеството на хемоглобина (белтъка в червените кръвни клетки, който разнася кислорода в тялото) и броя на червените кръвни клетки в кръвта. То съдържа активното вещество вададустат.

Vafseo се използва за лечение на симптоматична анемия (ниски нива на червените кръвни клетки или хемоглобина в организма), която е свързвана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни на дългосрочна поддържаща диализа. Когато количеството на хемоглобина или броят на червените кръвни клетки са ниски, клетките в организма може да не получават достатъчно кислород. Анемията може да причини симптоми като умора, слабост или задъхване.

Как действа Vafseo

Vafseo повишава нивото на вещество, наречено „хипоксия-индуцируем фактор“ (ИХФ), което увеличава образуването на червени кръвни клетки, когато нивата на кислород са ниски. Като повишава нивата на ИХФ, Vafseo увеличава образуването на червени кръвни клетки и повишава нивата на хемоглобина. Това подобрява доставянето на кислород на организма и може да намали симптомите на анемия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vafseo

Не приемайте Vafseo

- ако сте алергични към вададустат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Vafseo, ако:

- сте имали **кръвни съсиреци** в миналото и/или имате рискови фактори за кръвни съсиреци. Лекарството повишава образуването на червени кръвни клетки и това може да повиши риска от развитие на кръвни съсиреци. Примери за рискови фактори са:
 - свръхтегло
 - диабет
 - сърдечни заболявания
 - обездвижване за продължителен период поради хирургична операция или заболяване
 - приемане на перорални противозачатъчни средства

Важно е да кажете на Вашия лекар за предишен инфаркт, инсулт, кръвни съсиреци или рискови фактори, за да може той да реши дали това лекарство е подходящо лечение на Вашата анемия.

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако смятате, че може да сте развили кръвен съсирек. Можете да намерите описание на възможните симптоми на кръвни съсиреци по-долу в точка 4.

- имате **високо кръвно налягане** (хипертония). Vafseo може да влоши високото кръвно налягане. Ето защо е много важно да приемате редовно лекарства за високо кръвно налягане и често да проверявате кръвното си налягане.
- имате **тежка степен на чернодробно заболяване**.
- имате **гърч** или припадък или евентуални предупредителни признаци, че може да получите гърч като главоболие, раздразнителност, страх, обърканост или необичайни усещания.
- преминавате от **високи дози стимулиращо еритропоезата средство (СЕС)**, защото може да Ви е необходимо преливане на червени кръвни клетки или допълнително количество СЕС, докато лекарят коригира Вашата доза Vafseo.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Vafseo, ако имате някое от посочените по-горе състояния.

Злоупотребата може да доведе до увеличаване на червените кръвни клетки и следователно до съгъстяване на кръвта. Това може да причини животозастрашаващи проблеми със сърцето или кръвоносните съдове.

Кръвни изследвания

Хроничната бъбречна недостатъчност може да причини анемия, което може да повиши риска от сърдечни и съдови проблеми и дори от смърт. Ето защо е важно анемията да се лекува. Вашият лекар редовно ще проверява количеството на хемоглобин в кръвта Ви.

Лечението може да повиши чернодробните ензими. Вашият лекар редовно ще проверява количеството на тези ензими в кръвта Ви в началото на лечението и след това всеки месец за първите 3 месеца от лечението Ви.

Деца и юноши

Не давайте Vafseo на деца и юноши под 18-годишна възраст. Липсва достатъчно информация за употребата му в тази възрастова група.

Други лекарства и Vafseo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Vafseo може да засегне начина, по който действат други лекарства, и лекарствата може да засегнат начина, по който действа Vafseo.

По-конкретно кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако сте приемали или приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за понижаване на нивата на фосфати в кръвта (наричани **фосфат-свързващи вещества**), като **севеламеров карбонат** или **калциев ацетат**, и лекарства

или добавки, съдържащи желязо като железен цитрат, захароферен оксихидроксид, железен сулфат, натриев железен цитрат.

- **пробенацид**, лекарство, използвано за лечение на подагра
- **сулфасалазин**, лекарство за лечение на тежко възпаление на дебелото черво и ревматично ставно възпаление
- лекарства, наричани **статици**, за намаляване на нивата на холестерол в кръвта Ви (примерите включват **симвастатин**, **розувастатин**, **флувастатин** или **питавастатин**)
- **фуросемид** или **олмесартан**, лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане
- **нелфинавир**, **ефавиренц** или **зидовудин**, лекарства, използвани за лечение на ХИВ
- **топотекан**, лекарство, използвано за лечение на рак
- **фамотидин**, лекарство за лечение на стомашни язви
- **метотрексат**, лекарство, използвано за лечение на рак и автоимунни нарушения
- **ситаглиптин**, лекарство за лечение на диабет
- **целекоксиб**, лекарство за лечение на болка и възпаление
- **варфарин**, лекарство, използвано за спиране на образуването на съсиреци
- **фенитоин**, лекарство, използвано за лечение на епилепсия
- **бензилпеницилин**, лекарство, използвано за лечение на инфекции
- **терифлуномид**, лекарство, използвано за лечение на множествена склероза
- **р-аминохипурова киселина**, диагностично вещество, използвано при изследвания на бъбреците
- **бупропион**, лекарство, използвано за лечение на депресия.

Вашият лекар ще реши как трябва да приемате тези лекарства по време на лечението си с Vafseo.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали вададустат преминава в кърмата.

Вашият лекар ще реши дали можете да приемате Vafseo по време на бременност или кърмене. Не е известно дали Vafseo има ефект върху фертилитета.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Vafseo да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Vafseo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Vafseo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашата доза

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Vafseo да приемате. Лечението с Vafseo обикновено ще започне с дневна доза 300 mg. След това Вашият лекар може или да повиши, или да намали дневната Ви доза на стъпки от по 150 mg. Най-ниската доза е 150 mg на ден, а най-високата доза е 600 mg на ден.

Винаги приемайте Vafseo както е предписано от Вашия лекар.

Важно е Вашият лекар редовно да проверява количеството на хемоглобина в кръвта Ви. Въз основа на резултатите от тези изследвания Вашият лекар може да повиши или намали дозата Ви. Ако количеството на хемоглобина в кръвта Ви стане твърде високо, Вашето лечение ще

бъде прекратено. Не започвайте отново лечението, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите и приемате единствено дозата, предписана от Вашия лекар.

Прием на Vafseo

- Vafseo филмирани таблетки се приемат през устата с вода.
- Приемайте таблетката Vafseo цяла и без да я дъвчете или разтрошавате.
- Приемайте дозата Vafseo веднъж на ден.
- Vafseo може да се приема с храна или между храненията.
- Може да приемате Vafseo по всяко време преди, по време на или след диализата.

Фосфат-свързващи вещества и Vafseo

Ако сте лекувани с фосфат-свързващи вещества, които не включват желязо (като севеламеров карбонат или калциев ацетат), или лекарства, съдържащи калций, магнезий или алуминий, трябва да приемате Vafseo поне 1 час преди или 2 часа след приема на тези лекарства, защото в противен случай вададустат няма да бъде правилно усвоен от организма. Ако фосфат-свързващото вещество, което приемате, съдържа желязо, вижте информацията по-долу.

Съдържащи желязо продукти и Vafseo

Ако приемате лекарства, съдържащи желязо, или фосфат-свързващи вещества, съдържащи желязо, трябва да приемате Vafseo поне 1 час преди тези продукти. Това важи и за фосфат-свързващите вещества, ако съдържат желязо. Вададустат няма да бъде правилно усвоен от организма, ако не спазвате тези указания.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vafseo

Ако сте приели повече таблетки или по-висока от необходимата доза, обадете се незабавно на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Vafseo

- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Не приемайте две таблетки в един ден.
- Ако остават **повече от 24 часа** (1 ден) преди следващата доза по схемата, приемете пропуснатата доза веднага, щом е възможно и приемете следващата доза по обичайното време на следващия ден по схемата.
- Ако остават **по-малко от 24 часа** (1 ден) преди следващата доза по схемата: прескочете пропуснатата доза и приемете следващата доза по обичайното време на следващия ден по схемата.

Ако сте спрели приема на Vafseo

Ако сте спрели приема на Vafseo, анемията Ви може да се влоши. Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции

Обадете се **незабавно** на Вашия лекар, ако получите някое от следните:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- високо кръвно налягане (хипертония)
- кръвни съсиреци (тромбоемболични събития), което може да доведе до:

- инфаркт на сърцето (миокарден инфаркт) със симптоми като болка в гърдите и/или други части на тялото, замайване, задъхване, гадене или повръщане, чувство на тревожност
- инсулт (мозъчносъдов инцидент) със симптоми като внезапно силно главоболие, гърчове (припадъци), загуба на координация, загуба на равновесие
- кръвен съсирек в кръвоносен съд в белите дробове (белодробна емболия) със симптоми като болка в гърдите или горната част на гърба, затруднено дишане, изкашляне на кръв
- кръвен съсирек във вена, като например в крака (познато като дълбока венозна тромбоза) със симптоми като болезнен оток или зачервяване
- „миниинсулт“ (преходна исхемична атака) със симптоми като нарушение на речта и зрението и безчувственост или слабост в лицето, ръцете и краката
- стеноза (тромбоза на артериовенозна фистула и тромбоза на артериовенозен графт), със симптоми като лилави, изпъкнали вени, прозиращи през кожата, подобно на разширени вени.

Други възможни нежелани реакции

- Говорете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- гърчове
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- свръхчувствителност
- кашлица
- запек
- гадене
- повръщане
- болка в горната част на стомаха
- повишени чернодробни ензими

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишено количество билирубин (разпаден продукт от червените кръвни клетки) в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vafseo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vafseo

Vafseo 150 mg филмирани таблетки

- Активно вещество: вададустат. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg вададустат.

Vafseo 300 mg филмирани таблетки

- Активно вещество: вададустат. Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg вададустат.

Vafseo 450 mg филмирани таблетки

- Активно вещество: вададустат. Всяка филмирана таблетка съдържа 450 mg вададустат

Други съставки:

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E 460), натриев нишестен гликолат, хипромелоза (E 464), силициев диоксид, колоиден безводен (E 551), магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Vafseo съдържа натрий“.

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол (E 1203), макрогол (E 1521), талк (E 553b), титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172) (само за 300 mg), червен железен оксид (E 172) и черен железен оксид (E 172) (и двете само за 450 mg).

Как изглежда Vafseo и какво съдържа опаковката

Vafseo 150 mg филмирани таблетки са кръгли и бели с вдлъбнато релефно означение „VDT“ от едната страна и „150“ от другата страна.

Vafseo 300 mg филмирани таблетки са овални и жълти с вдлъбнато релефно означение „VDT“ от едната страна и „300“ от другата страна.

Vafseo 450 mg филмирани таблетки са овални и розови с вдлъбнато релефно означение „VDT“ от едната страна и „450“ от другата страна.

Vafseo филмирани таблетки се предлагат в картонени опаковки, съдържащи 28 или 98 филмирани таблетки в блистери от PVC/алуминиево фолио.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Германия

тел.: +49 2371 937-0

факс: +49 2371 937-106

info@medice.de

Производител

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ирландия

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Lietuva

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 2371 937 0

България

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Тел.: + 49 2371 937 0

Luxembourg/Luxemburg

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Česká republika

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Magyarország

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 2371 937 0

Danmark

MEDICE Nordic Denmark ApS
Tlf.: + 45 5786 2525

Malta

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Deutschland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 2371 937 0

Nederland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 31 20 2622948

Eesti

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Norge

Medice Nordic Norway AS
Tlf: + 47 69 31 11 11

Ελλάδα

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Τηλ: + 49 2371 937 0

Österreich

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

España

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Polska

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 2371 937 0

France

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tél: + 49 2371 937 0

Portugal

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Hrvatska

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

România

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Ireland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Slovenija

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel: + 49 2371 937 0

Ísland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Sími: + 49 2371 937 0

Italia

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Κύπρος

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Τηλ: + 49 2371 937 0

Latvija

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Tel: + 49 2371 937 0

Slovenská republika

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Tel: + 49 2371 937 0

Suomi/Finland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Puh/Tel: + 49 2371 937 0

Sverige

MEDICE Nordic Sweden AB
Tel: + 46 200898305

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.