

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 150 mg Filmtabletten
Vafseo 300 mg Filmtabletten
Vafseo 450 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vafseo 150 mg Filmtabletten

Jede 150 mg Filmtablette enthält 150 mg Vadadustat.

Vafseo 300 mg Filmtabletten

Jede 300 mg Filmtablette enthält 300 mg Vadadustat.

Vafseo 450 mg Filmtabletten

Jede 450 mg Filmtablette enthält 450 mg Vadadustat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Vafseo 150 mg Filmtabletten

Runde, weiße Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „150“ auf der anderen Seite.

Vafseo 300 mg Filmtabletten

Ovale, gelbe Tabletten mit einer Breite von 8 mm, einer Länge von 13 mm und der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „300“ auf der anderen Seite.

Vafseo 450 mg Filmtabletten

Ovale, rosafarbene Tabletten mit einer Breite von 9 mm, einer Länge von 15 mm Länge und der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „450“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Vadadustat sollte von einem in der Anämiebehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn der Therapie mit Vafseo und bei Entscheidungen zu einer Dosiserhöhung abgeklärt werden.

Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der gesamten Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt den individuellen klinischen Verlauf und das Krankheitsbild des Patienten beurteilt. Neben dem Vorliegen von Anämiesymptomen können Kriterien wie die Rate des Absinkens der Hämoglobinkonzentration (Hb), das frühere Ansprechen auf eine Eisentherapie und das Risiko durch eine notwendige Erythrozytentransfusion bei der Bewertung des individuellen klinischen Verlaufs und des Krankheitsbildes des Patienten berücksichtigt werden.

Dosierung

Beurteilung vor der Behandlung

Beurteilung der Eisenspeicher und Ernährungsfaktoren

Bei allen Patienten ist der Eisenstatus vor und während der Behandlung zu bestimmen. Liegt das Serumferritin unter 100 µg/l oder beträgt die Serumtransferrinsättigung weniger als 20 %, ist eine ergänzende Eisentherapie anzuwenden.

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg einmal täglich. Die Dosis darf nicht öfters als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosisenkungen können häufiger vorgenommen werden.

Patienten, die von einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA, erythropoiesis-stimulating agent) umgestellt werden

Bei der Umstellung von einem ESA auf Vafseo beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg einmal täglich.

Bei Patienten, die von einer ESA-Behandlung mit hoher Baseline-Dosis umgestellt werden, kann es anfangs zu einem Absinken der Hämoglobinspiegel kommen, bevor diese zwischen Woche 16 und 20 allmählich wieder zu ihrem Ausgangsniveau zurückkehren (siehe Abschnitt 5.1 zur Entwicklung der Hb-Spiegel während der Behandlung in einzelnen Studien). In Anbetracht des langsamen Anstiegs der Hb-Spiegel unter Vafseo kann in der Übergangsphase, falls die Hb-Werte unter 9,0 g/dl sinken oder das Ansprechen als unzureichend angesehen wird, eine Notfalltherapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder einer ESA-Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Vafseo während des Transfusionszeitraums fortzusetzen. Bei Patienten, die eine vorübergehende Notfalltherapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit Vafseo ausgesetzt werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hb-Werte bei ≥ 10 g/dl liegen. Je nachdem, welches ESA angewendet wurde, sollte die Unterbrechung der Vafseo-Behandlung auf folgende Zeiträume verlängert werden:

- 2 Tage nach der letzten Dosis Epoetin
- 7 Tage nach der letzten Dosis Darbepoetin alfa

- 14 Tage nach der letzten Dosis Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta.

Nach der Notfalltherapie mit ESA sollte die Behandlung mit Vafseo mit der vorherigen Dosis oder einer Dosis höher wieder aufgenommen werden. Die anschließende Dosistitration sollte nach den weiter unten in diesem Abschnitt genannten Dosistitrationsleitlinien vorgenommen werden.

Dosistitration

Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie ist eine Überwachung der Hb-Spiegel alle zwei Wochen bis zur Stabilisierung durchzuführen. Danach sind die Hämoglobinspiegel mindestens einmal monatlich zu kontrollieren. Dosisanpassungen innerhalb des Bereichs von 150 mg bis zur höchsten empfohlenen Tagesdosis von 600 mg sollen in Schritten von jeweils 150 mg erfolgen, um Hb-Spiegel im Bereich von 10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l) zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Die Dosis darf nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosissenkungen können häufiger vorgenommen werden.

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hb-Spiegel erzielt wird. Bei unzureichendem Ansprechen sind andere Ursachen in Erwägung zu ziehen und zu behandeln, bevor die Behandlung mit Vafseo wieder aufgenommen wird (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosistitration von Vafseo

| Veränderung des Hb-Werts | Weniger als 10 g/dl (6,2 mmol/l) | 10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l) | Mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l), aber weniger als 13 g/dl (8 mmol/l) | 13 g/dl (8 mmol/l) oder höher |
|---|--|--|--|---|
| <u>Kein Hb-Anstieg</u> um mehr als 1 g/dl (0,6 mmol/l) in einem Zeitraum von 2 Wochen oder um mehr als 2 g/dl (1,2 mmol/l) in 4 Wochen | Erhöhung um 150 mg, wenn in den vorausgegangenen 4 Wochen keine Dosiserhöhung erfolgte | Dosis beibehalten | Senkung um 150 mg | Behandlung mit Vafseo unterbrechen, bis der Hb-Wert weniger oder gleich 12 g/dl (7,5 mmol/l) beträgt, dann Behandlung mit einer Dosis fortsetzen, die um 150 mg niedriger ist als die Dosis vor der Behandlungsunterbrechung. Wenn der Patient vor der Behandlungsunterbrechung 150 mg erhielt, die Behandlung mit 150 mg fortsetzen. |
| Hb-Anstieg um mehr als 1 g/dl (0,6 mmol/l) in einem beliebigen 2-Wochen-Zeitraum oder um mehr als 2 g/dl (1,2 mmol/l) in 4 Wochen | Senkung um 150 mg oder Beibehaltung* der Dosis | Senkung um 150 mg oder Beibehaltung* der Dosis | Senkung um 150 mg | |

* Im Fall eines einmaligen Hb-Werts ist eine Dosissenkung möglicherweise nicht erforderlich.

Überwachung

Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie müssen die Hb-Spiegel alle zwei Wochen kontrolliert werden, bis sie sich stabilisiert haben, danach mindestens einmal monatlich.

Vor Beginn der Therapie mit Vafseo sind die ALT-, AST- und Bilirubinwerte zu untersuchen. Nach Therapiebeginn sind für einen Zeitraum von drei Monaten monatliche Messungen erforderlich und danach bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollen die Patienten die Dosis am gleichen Tag einnehmen, sobald sie sich daran erinnern, und die nächste Dosis dann am nächsten Tag wieder zur üblichen Zeit. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Vafseo bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vafseo bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen und soll im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut werden.

Vafseo kann jederzeit vor, während oder nach der Dialysebehandlung eingenommen werden.

Vafseo soll mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenergänzungsmitteln, Präparaten mit Eisen als Hauptkomponente oder eisenhaltigen Phosphatbindern eingenommen werden. Da Vafseo mit mehrwertigen Kationen ein Chelat bilden kann, soll Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach nicht eisenhaltigen Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen wie Kalzium, Magnesium oder Aluminium besteht, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko

In kontrollierten klinischen Studien hatten Patienten mit dialysepflichtiger CKD, die mit Vafseo behandelt wurden, ähnliche Risiken für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall wie bei Darbepoetin alfa (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen oder Schlaganfall müssen umgehend untersucht und mit einer Standardbehandlung behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung sollte auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung für den jeweiligen Patienten getroffen werden.

Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten aus zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien bei CKD sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und einer entsprechenden Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall) sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse müssen umgehend untersucht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den betreffenden Patienten stützen.

Leberfunktionsstörungen

Vafseo wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lebertoxizität

Es wurden Anstiege von ALT, AST (mit der Häufigkeitsangabe häufig) und/oder Bilirubin (mit der Häufigkeitsangabe gelegentlich) beobachtet, die auf Vafseo zurückzuführen waren (Abschnitt 4.8). Die ALT-, AST- und Bilirubinwerte sind vor Beginn der Therapie mit Vafseo zu untersuchen, nach Therapiebeginn monatlich für drei Monate und danach bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Vafseo ist abzusetzen, wenn ALT- oder AST-Anstiege $> 3x$ ULN zusammen mit einem Bilirubin-Anstieg $> 2x$ ULN auftreten oder wenn die ALT- oder AST-Werte auf einem Niveau von $> 3x$ ULN persistieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Verschlechterung einer Hypertonie

Die Anwendung von Vafseo bei Patienten mit CKD kann mit der Verschlechterung einer Hypertonie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen, die sich nach der individuellen Situation des Patienten und der lokalen klinischen Praxis richten, überwacht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, die antihypertensive Therapie einzuhalten und den Blutdruck zu überwachen.

Krampfanfälle

Krampfanfälle wurden bei Patienten, die Vadadustat erhielten, häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vadadustat sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen, Epilepsie oder Erkrankungen, die mit einer Prädisposition für eine Anfallsaktivität verbunden sind, wie z. B. Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS), mit Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den betreffenden Patienten stützen.

Anfängliche Abnahme der Hb-Spiegel bei Patienten, die von ESA umgestellt werden

Wenn Patienten von einer Behandlung mit ESA auf Vafseo umgestellt werden, können die Hb-Spiegel zunächst sinken, insbesondere bei Patienten, die hohe Baseline-Dosen von ESA erhielten. Generell gilt: Je höher die Baseline-Dosis des ESA, desto ausgeprägter das anfängliche Absinken der Hb-Spiegel, bevor sie zwischen Woche 16 bis 20 allmählich wieder zum Ausgangsniveau zurückkehren (siehe Abschnitt 5.1 zur Entwicklung der Hb-Spiegel während der Behandlung in einzelnen Studien). In der Übergangsphase kann eine Notfalltherapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder einer ESA-Behandlung in Erwägung gezogen werden, falls die Hb-Spiegel unter 9,0 g/dl sinken oder das Ansprechen als unzureichend angesehen wird. Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Vafseo während des Transfusionszeitraums fortzusetzen. Bei Patienten, die eine Notfalltherapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit Vafseo vorübergehend unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hb-Spiegel bei ≥ 10 g/dl liegen (siehe Abschnitt 4.2).

Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie mit Vadadustat sollte Anlass sein, die ursächlichen Faktoren abzuklären. Im Rahmen der Untersuchung sollte auch eine Retikulozytenzählung in Betracht gezogen werden. Wenn die typischen Ursachen für ein Nichtansprechen auf die Behandlung ausgeschlossen werden können und der Patient eine Retikulozytopenie aufweist, sollte an eine Knochenmarkuntersuchung gedacht werden. Wenn nach 24 Wochen keine behandelbare Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gefunden wurde, sollte die Behandlung mit Vafseo abgesetzt werden.

Missbrauch

Missbrauch kann zu einem exzessiven Anstieg des Volumens der roten Blutkörperchen führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vadadustat war *in vitro* metabolisch stabil und der Metabolismus über Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs) war minimal. Die beteiligten Stoffwechselwege waren Oxidation und hauptsächlich Glucuronidierung. Der zirkulierende Hauptmetabolit Vadadustat-O-Glucuronid wurde durch mehrere Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGTs; UGT1A1, 1A7, 1A8 und 1A9) katalysiert.

Vadadustat führt potenziell zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP), OAT3-Substraten, OAT1/3-Inhibitoren und CYP2C9-Substraten mit einem engen therapeutischen Index.

In *In-vitro*-Untersuchungen erwies sich Vadadustat als Induktor von CYP2B6, Inhibitor von CYP2C8 und verursachte eine Downregulation von CYP3A4. Allerdings wurde diese Interaktion nicht *in vivo* untersucht.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Vadadustat

Eisenergänzungsmittel, Phosphatbinder und andere Arzneimittel, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen besteht

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Eisenergänzungsmitteln (z. B. Eisencitrat, Eisensulfat, Natriumeisencitrat), eisenhaltigen Präparaten, eisenhaltigen Phosphatbindern (z. B. Eisencitrat, *Sucroferric Oxyhydroxide* [Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch]) und nicht eisenhaltigen Phosphatbindern (Calciumacetat, Sevelamercarbonat) verringert die Vadadustat-Exposition (C_{\max} und AUC).

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Arzneimitteln auf Eisenbasis verringerte die Bioverfügbarkeit von Vadadustat um bis zu 90 % und 92 % in Bezug auf die AUC_{∞} bzw. die C_{\max} .

Die gleichzeitige Anwendung von nicht eisenhaltigen Phosphatbindern reduzierte die Bioverfügbarkeit von Vadadustat um bis zu 55 % und 52 % in Bezug auf die AUC_{∞} bzw. die C_{\max} .

Vafseo soll mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenergänzungsmitteln, Präparaten mit Eisen als Hauptkomponente oder eisenhaltigen Phosphatbindern eingenommen werden. Da Vafseo mit mehrwertigen Kationen ein Chelat bilden kann, soll Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach nicht eisenhaltigen Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen wie Kalzium, Magnesium oder Aluminium besteht, eingenommen werden.

Inhibitoren von organischen Anionentransportern (OAT) OAT1/OAT3

Die gleichzeitige Anwendung mit Probenecid, einem OAT1/OAT3-Inhibitor, erhöhte die AUC-Werte von Vadadustat um fast das Doppelte. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mittelstarken OAT1- oder OAT3-Inhibitoren (z. B. Benzylpenicillin, Teriflunomid oder p-Aminohippursäure) müssen die Patienten vorsichtig überwacht und auf exzessive Wirkungen von Vadadustat untersucht werden. Zu potenziellen Nebenwirkungen und einer Anpassung der Dosis bei einem raschen Hb-Anstieg siehe Abschnitte 4.8 und 4.2.

Einfluss von Vadadustat auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

BCRP-Substrate und einige Statine

Vadadustat kann die AUC von BCRP-Substraten und einigen Statinen erhöhen, wenn sie gemeinsam angewendet werden. Möglicherweise ist eine Anpassung der Dosis von gleichzeitig verschriebenen BCRP-Substraten erforderlich. Die nachfolgend genannten Kombinationen wurden untersucht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Potenzielle klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Vadadustat und BCRP-Substraten sowie ausgewählten Statinen

| Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel | Wirkung auf die Konzentration | Klinischer Kommentar |
|---|--|---|
| Sulfasalazin | 4,5-facher ↑ der Sulfasalazin-AUC; keine wesentliche Änderung der Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten | Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Sulfasalazin. |

| Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel | Wirkung auf die Konzentration | Klinischer Kommentar |
|--|--|---|
| Simvastatin | ~2-facher ↑ der Simvastatin-AUC | Beschränkung der Simvastatin-Höchstdosis bei CKD-Patienten unter Vafseo auf 20 mg täglich. Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Simvastatin. |
| Rosuvastatin | 2- bis 3-facher ↑ der Rosuvastatin-AUC und $-C_{\max}$ | Beschränkung der Rosuvastatin-Höchstdosis bei CKD-Patienten unter Vafseo auf 10 mg täglich. Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Rosuvastatin. |

Außer bei Sulfasalazin, Simvastatin und Rosuvastatin ist auch eine Überwachung auf Anzeichen für exzessive Wirkungen von begleitend angewendeten BCRP-Substraten wie Fluvastatin, Nelfinavir, Pitavastatin und Topotecan durchzuführen und auf die Notwendigkeit einer Dosisreduktion bei diesen Arzneimitteln zu achten.

OAT3-Substrate

Vadadustat kann die AUC von OAT3-Substraten erhöhen, wenn diese gleichzeitig angewendet werden. Die AUC von Furosemid (40 mg) stieg nach Gabe mehrerer Dosen Vafseo (600 mg einmal täglich) um das Doppelte. Bei gleichzeitiger Anwendung von OAT3-Substraten wie Famotidin, Furosemid, Methotrexat, Olmesartan, Sitagliptin und Zidovudin ist auf Anzeichen für exzessive Wirkungen dieser Substanzen zu achten.

Die Dosis der gleichzeitig angewendeten OAT3-Substrate muss möglicherweise angepasst werden.

CYP2C9-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat (600 mg) mit Celecoxib (200 mg) erhöhte die C_{\max} und AUC von Celecoxib um 60 % bzw. 11 %. Patienten, die Warfarin oder andere CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Phenytoin) erhalten, müssen daher vorsichtig behandelt und während der Behandlung mit Vadadustat auf exzessive Wirkungen überwacht werden.

CYP2B6-Substrate

Vadadustat hat sich *in vitro* als CYP2B6-Induktor erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat mit sensitiven CYP2B6-Substraten (z. B. Efavirenz, Bupropion) kann deren Pharmakokinetik verändern und daher ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat gleichzeitig mit CYP2B6-Substraten angewendet wird.

CYP3A4-Substrate

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten kann Vadadustat ein Potenzial zur Downregulation von CYP3A4 haben. Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat mit CYP3A4-Substraten kann deren Pharmakokinetik möglicherweise verändern und daher ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten angewendet wird.

CYP2C8-Substrate

Aus *In-vitro*-Daten geht hervor, dass Vadadustat CYP2C8 hemmen und daher die Exposition gegenüber CYP2C8-Substraten erhöhen kann. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat zusammen mit CYP2C8-Substraten angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vadadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vadadustat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vadadustat in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Vadadustat in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Vadadustat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkungen von Vadadustat auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Vafseo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen basieren auf den gepoolten Daten von zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien bei DD-CKD an 1 947 Patienten, die mit Vafseo behandelt wurden, und 1 955 Patienten, die mit Darbepoetin alfa behandelt wurden, darunter 1 514 Patienten, die mindestens 6 Monate lang mit Vafseo behandelt wurden, sowie 1 047, die länger als ein Jahr mit Vafseo behandelt wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden, sind thromboembolische Ereignisse (13,5 %), Diarrhoe (12,7 %) und Hypertonie (11,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 1 %) bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden, sind thromboembolische Ereignisse (10,0 %), Hypotonie (1,6 %) und Hypertonie (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr

selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|---|---|--------------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen Krampfanfälle ^a | |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie, thromboembolische Ereignisse ^a | Hypotonie Überempfindlichkeit | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Husten | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhoe | Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen | |
| Untersuchungen | | Leberenzyme erhöht ^b | Bilirubin im Blut erhöht |

a) Nähere Einzelheiten sind dem Abschnitt „Thromboembolische Ereignisse“ und „Krampfanfälle“ unten zu entnehmen.

b) Beinhaltet die bevorzugten Begriffe Transaminasen erhöht, ALT erhöht, AST erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktionstest anomal.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thromboembolische Ereignisse

Zerebrovaskuläre Ereignisse traten bei 0,8 % vs. 0,9 % (0,5 vs. 0,5 Ereignisse/100 Patientenjahre [PJ]) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Tiefe Venenthrombosen (TVT) traten bei 0,7 % vs. 0,5 % (0,4 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) der in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Lungenembolien traten bei 0,3 % vs. 0,5 % (0,2 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Transitorische ischämische Attacken traten bei 0,8 % vs. 0,4 % (0,5 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Akute Myokardinfarkte traten bei 4,3 % vs. 4,2 % (3,1 vs. 2,9 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Thrombosen im Zusammenhang mit arteriovenösen Transplantaten traten bei 1,1 % vs. 1,1 % (0,9 vs. 1,0 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Thrombosen im Zusammenhang mit arteriovenösen Fisteln traten bei 3,0 % vs. 2,3 % (2,1 vs. 1,6 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Zu Informationen bezüglich Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko sowie Thromboembolien siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Erhöhte Leberenzyme und Bilirubin im Blut erhöht

Eine auf Vafseo zurückgeführte Leberzellschädigung wurde gelegentlich (bei weniger als 0,2 % der Patienten) berichtet. Die meisten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, asymptomatisch und bildeten sich nach dem Absetzen von Vafseo zurück. Der Zeitpunkt des Auftretens lag in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung. Abnormale Leberenzymtests: erhöhte Serumwerte von ALT (3x ULN), AST (3x ULN) und Bilirubin (2x ULN) wurden bei 1,8 %, 1,4 % bzw. 0,3 % der mit Vafseo behandelten Patienten beobachtet.

Es gab einen schwerwiegenden Fall von Leberzellschädigung mit Gelbsucht bei einem Patienten in der klinischen Studie bei NDD-CKD, der etwa 8 Wochen nach dem Beginn der Vafseo-Behandlung auftrat. Bei diesem Fall handelte es sich um ein multifaktorielles Geschehen und er bildete sich nach dem Absetzen von Vafseo und anderen Begleitarmitteln zurück. Dieser Einzelfall erfüllte nicht die Kriterien des Hy'schen Gesetzes, da dem Bilirubinanstieg ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP) vorausging, was auf eine Cholestase als Mitursache für den Bilirubinanstieg hinweist.

Krampfanfälle

Bei DD-CKD-Patienten traten bei 1,6 % (1,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Vadadustat-Gruppe und bei 1,6 % (1,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Darbepoetin-alfa-Gruppe auf (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Vadadustat kann zu einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkungen führen, wie z. B. einem Hb-Anstieg und sekundärer Polyzythämie. Die Symptome einer Überdosierung mit Vadadustat sind entsprechend den klinischen Gegebenheiten zu behandeln (z. B. Senkung der Vafseo-Dosis oder Absetzen der Behandlung) und sorgfältige Überwachung und Behandlung je nach klinischer Indikation. Etwa 16 % der Vadadustat-Dosis werden durch Dialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, andere Antianämika, ATC-Code: B03XA08

Wirkmechanismus

Vadadustat ist ein Hypoxie-induzierbarer-Faktor (HIF)-Prolylhydroxylase-Inhibitor, der zu einem Anstieg der zellulären Spiegel von Hypoxie-induzierbarem Faktor führt und dadurch die endogene Erythropoetin (EPO)-Bildung anregt. Dies führt zu einer Verstärkung der Eisenmobilisation und einer Erhöhung der Produktion von Erythrozyten und resultiert in einem allmählichen Anstieg des Hb-Werts (siehe Abbildungen 1 und 2).

Kardiale Elektrophysiologie

Bei gesunden Probanden verursachte Vadadustat in Dosen von 600 mg und 1200 mg keine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat bei einmal täglicher Anwendung zur Behandlung von Anämie bei erwachsenen Patienten CKD wurden im Vergleich zu Darbepoetin alfa in zwei globalen multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen klinischen Studien zur Nichtunterlegenheit bei DD Patienten untersucht.

Die Population mit DD-CKD für Vafseo war 19 bis 93 Jahre alt, 55,9 % waren Männer und die prozentualen Anteile von europäischen, hispanoamerikanischen, dunkelhäutigen (einschließlich afroamerikanischen) und asiatischen Patienten betragen 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % bzw. 4,5 %.

In beiden Studien sollte die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt werden, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für den Unterschied der geschätzten mittleren Veränderung des durchschnittlichen Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert zwischen den beiden Behandlungsgruppen größer war als die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl (-0,5 mmol/l).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Vafseo in einer Anfangsdosis von 300 mg einmal täglich oder Darbepoetin alfa subkutan oder intravenös gemäß den Vorgaben in der entsprechenden Fachinformation über 52 Wochen zugewiesen, um die Wirksamkeitsendpunkte zu beurteilen. Die Vafseo-Dosis wurde in Schritten von 150 mg bis zu einer Dosis von 600 mg erhöht bzw. gegebenenfalls wieder gesenkt, um den Hb-Zielwert des jeweiligen Patienten zu erreichen. Nach 52 Wochen wurde die Behandlung mit der Studienmedikation fortgesetzt, bis wichtige ereignisabhängige Endpunkte für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular events*) erreicht waren, um die Langzeitsicherheit zu beurteilen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für jede der Studien war der Unterschied in der mittleren Veränderung des Hb-Werts vom Ausgangswert bis zum primären Auswertungszeitraum (Woche 24 bis 36). Der maßgebliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war der Unterschied in der mittleren Veränderung des Hb-Werts vom Ausgangswert bis zum sekundären Auswertungszeitraum (Woche 40 bis 52). Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten MACE. Ein MACE war definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall.

Behandlung von Anämie

Die zwei Studien INNO₂VATE 1 und INNO₂VATE 2 wurden bei erwachsenen Patienten mit DD-CKD mit Hb-Ausgangswerten zwischen 8,0 g/dl und 11,0 g/dl (5 mmol/l und 6,8 mmol/l) in den Vereinigten Staaten (USA) und 9,0 g/dl bis 12,0 g/dl (5,6 mmol/l und 7,5 mmol/l) außerhalb der USA durchgeführt. INNO₂VATE 1 schloss CKD-Patienten mit erstmals diagnostizierter Dialysepflicht ein, die innerhalb von 16 Wochen nach Beginn ihrer Studienteilnahme mit einer Dialysebehandlung begannen und entweder noch nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) vorbehandelt waren oder bisher nur eingeschränkt mit ESA behandelt wurden oder aber eine Erhaltungstherapie mit ESAs erhielten. INNO₂VATE 2 schloss Patienten ein, die eine chronische Dialyse-Erhaltungstherapie seit mehr als 12 Wochen erhielten und von einer früheren ESA-Therapie umgestellt worden waren. In beiden Studien erreichte Vafseo den primären Hb-Endpunkt gemäß einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge (- 0,75 g/dl; - 0,5 mmol/l). Die Ergebnisse für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Entwicklung des Hb-Spiegels während der Behandlung in einzelnen Studien ist in Abbildung 1 und Abbildung 2 gezeigt.

Tabelle 4: INNO₂VATE-Studien

| | INNO ₂ VATE 1 | | INNO ₂ VATE 2 | |
|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Hb (g/dl) | Vafseo N = 181 | Darbepoetin alfa N = 188 | Vafseo N = 1777 | Darbepoetin alfa N = 1777 |
| Ausgangs-Mittelwert (SD) | 9,37 (1,07) | 9,19 (1,14) | 10,25 (0,85) | 10,23 (0,83) |
| Primärer Endpunkt Woche 24 bis 36, Mittelwert (SD) | 10,36 (1,13) | 10,61 (0,94) | 10,36 (1,01) | 10,53 (0,96) |
| Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LSM) [95 %- KI] | 1,26 [1,05; 1,48] | 1,58 [1,37; 1,79] | 0,19 [0,12; 0,25] | 0,36 [0,29; 0,42] |
| Wichtiger sekundärer Endpunkt Woche 40 bis 52, Mittelwert (SD) | 10,51 (1,19) | 10,55 (1,14) | 10,40 (1,04) | 10,58 (0,98) |
| Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LSM) [95 %- KI] | 1,42 [1,17; 1,68] | 1,50 [1,23; 1,76] | 0,23 [0,16; 0,29] | 0,41 [0,34; 0,48] |

KI: Konfidenzintervall; LSM: Mittelwert der kleinsten Quadrate; SD: Standardabweichung

Abbildung 1: Mittlere (+/-SD) Veränderung des Hb (g/dl) gegenüber dem Ausgangswert für INNO₂VATE 1 Korrektur

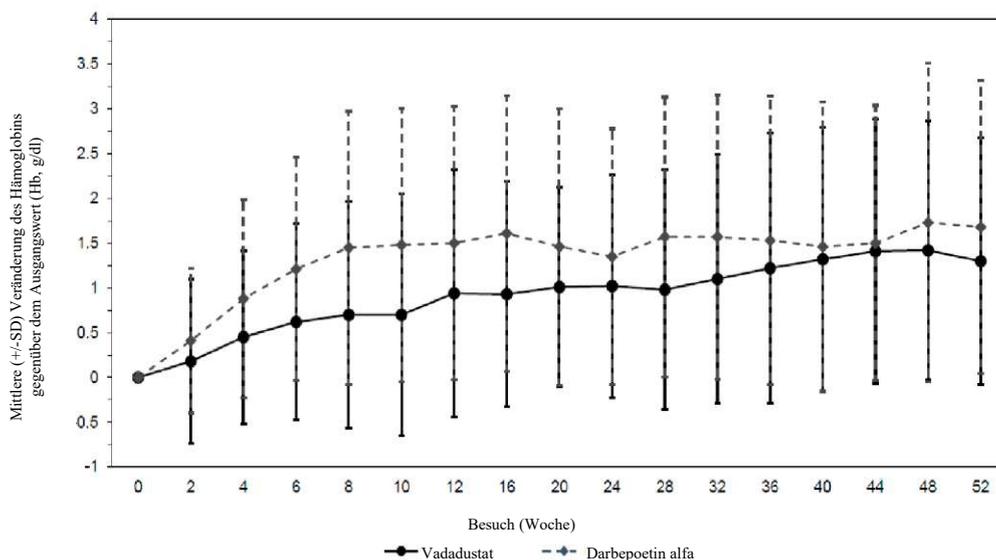
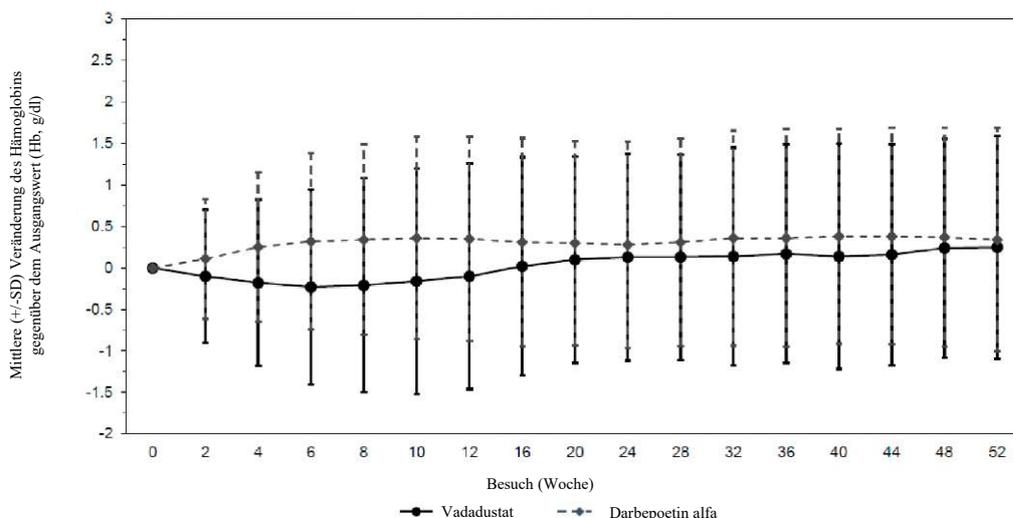


Abbildung 2: Mittlere (+/-SD) Veränderung des Hb (g/dl) gegenüber dem Ausgangswert für INNO₂VATE 2 Umstellung



Kardiovaskuläre Resultate

Die Inzidenz von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) wurde im Rahmen der Auswertung der Langzeitsicherheit der beiden globalen Wirksamkeitsstudien an Patienten mit DD-CKD beurteilt. Vafseo erreichte den zusammengesetzten primären Sicherheitsendpunkt, definiert als Nichtunterlegenheit von Vafseo gegenüber Darbeoetin alfa im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten eines MACE in der globalen Studienpopulation (die 1,3 NI-Marge [HR (95 %-KI) betrug 0,96 (0,83; 1,11)]) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: INNO₂VATE-Analyse* des zusammengesetzten 3 Punkte umfassenden MACE-Endpunkts und der einzelnen kardiovaskulären Endpunkte

| | Vafseo N = 1947 n (%) | Darbeoetin alfa N = 1955 n (%) | Hazard Ratio [95 %-KI] |
|---|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Alle schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) | 355 (18,2) | 377 (19,3) | 0,96 [0,83; 1,11] |
| Tod jeglicher Ursache | 253 (13,0) | 253 (12,9) | |
| Nichttödlicher Myokardinfarkt | 76 (3,9) | 87 (4,5) | |
| Nichttödlicher Schlaganfall | 26 (1,3) | 37 (1,9) | |

*Die MACE-Analysen wurden an randomisierten Patienten durchgeführt, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vadadustat wird nach einer oralen Einzeldosis und nach mehreren oralen Dosen rasch resorbiert. Die mediane Zeit bis zur Spitzenkonzentration im Plasma (T_{max}) beträgt etwa 2 bis 3 Stunden.

Bei gesunden Probanden wurde nach mehrmaliger Gabe keine signifikante Akkumulation beobachtet.

Vafseo kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme einer 450-mg-Tablette Vafseo zusammen mit einer fettreichen Standardmahlzeit führte zu einer Abnahme der C_{max} um 27 % und einer Abnahme der AUC um 6 % im Vergleich zum Nüchternzustand.

Verteilung

Vadadustat bindet stark an Protein (zu 99,5 % oder mehr in menschlichem Plasma). Das mittlere Blut-Plasma-Verhältnis lag unter 1 (0,50 bis 0,55), was auf eine minimale Sequestrierung in rote Blutkörperchen hindeutet. Bei Patienten mit CKD betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) 11,6 l.

Biotransformation

Vadadustat wird in erster Linie über direkte Glucuronidierung durch UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)-Enzyme zu O-Glucuronid-Konjugaten verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit ist Vadadustat-O-Glucuronid (15 % der AUC der Plasmaradioaktivität); Vadadustat-Acyl-Glucuronid (0,047 % der Gesamtradioaktivität im Plasma) ist ein Nebenmetabolit. Die Vadadustat-Metaboliten sind nicht aktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit von Vadadustat bei DD-CKD-Patienten betrug 9,2 Stunden. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis radioaktiv markierten Vadadustats von 650 mg an gesunde Erwachsene wurden 85,9 % der Dosis wiedergefunden (58,9 % im Urin und 26,9 % in den Fäzes). Die Ausscheidung von Vadadustat (in unveränderter Form) betrug weniger als 1 % im Urin und etwa 9 % in den Fäzes.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die Vadadustat-Expositionen bei Patienten mit DD-CKD waren um etwa das Doppelte höher als bei gesunden Probanden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik (C_{max} , AUC oder mittlere Halbwertszeit) beobachtet, wenn Vafseo 4 Stunden vor der Dialyse oder 2 Stunden nach der Dialyse gegeben wurde.

Leberfunktionsstörungen

Bei Probanden mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) wurde im Vergleich zu lebergesunden Probanden keine nennenswerte Beeinflussung der AUC oder C_{max} von Vadadustat festgestellt. Die Halbwertszeit und scheinbare Gesamtkörper-Clearance von Vadadustat waren bei Probanden mit normaler Leberfunktion und solchen mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen vergleichbar. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wurde Vadadustat nicht untersucht.

Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht

Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine klinisch signifikanten Einflüsse von Alter (19 bis 104 Jahre), Geschlecht, Ethnie oder Körpergewicht (47 bis 118 kg) auf die Pharmakokinetik von Vadadustat.

Eine Sensitivitätsanalyse zu den Extremwerten des Körpergewichts (30,1 bis 204 kg) zeigte, dass der Algorithmus für die Dosistitration zu den vorhergesagten Hb-Werten an den Grenzen des vorab festgelegten Fensters von 10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l) führte. Daher wird bei Körpergewicht-Extremwerten keine Dosisanpassung empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurde bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden eine Mortalität aufgrund überschießender pharmakologischer Wirkungen wie Polycythämie und Hyperviskosität des Blutes beobachtet, die nach klinisch relevanten Dosen (beginnend mit mehrfacher Exposition von 0,04 bis zur empfohlenen therapeutischen Höchstdosis von 600 mg) auftrat und zu Thrombose und Organinfarkten führte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Vadadustat war weder bei der Ratte noch beim Kaninchen bis zur höchsten bei den Muttertieren getesteten Dosis (160 mg/kg/Tag bzw. 50 mg/kg/Tag) teratogen. Dies entspricht dem 1,7- bzw. 0,16-Fachen der Exposition des Menschen unter der 600-mg-Dosis (basierend auf der AUC von Patienten mit NDD-CDK). Entwicklungseffekte wurden nur bei Ratten nach Dosisstärken, die dem 1,7-Fachen der Exposition des Menschen unter der 600-mg-Dosis entsprachen, festgestellt. Kennzeichnend waren eine Abnahme des Körpergewichts der Feten sowie eine erhöhte Inzidenz von verminderter skelettaler Ossifikation. Beide Effekte wurden als Folge der Abnahme des Körpergewichts und der Futteraufnahme der trächtigen Muttertiere betrachtet. Allerdings zeigte sich in einer Dosisfindungsstudie an Ratten, dass Dosen, die eine signifikante Toxizität bei den Muttertieren verursachten, zu einer Zunahme von Postimplantationsverlusten unter ≥ 120 mg/kg/Tag und zu einem verminderten Körpergewicht der Feten unter 240 mg/kg/Tag führten, aber zu keiner Teratogenität.

Vadadustat wurde in die Milch von Ratten ausgeschieden, wobei ein Verhältnis von Milch zu Plasma von bis zu 14,49 erreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Hypromellose (E 464)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (Vafseo 300 mg Filmtabletten)
Eisen(III)-oxid (E 172) (Vafseo 450 mg Filmtabletten)
Eisen(II,III)-oxid (E 172) (Vafseo 450 mg Filmtabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vafseo 150 mg Filmtabletten

28 Tabletten in 2 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14 x 150 mg Filmtabletten
98 Tabletten in 7 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14 x 150 mg Filmtabletten

Vafseo 300 mg Filmtabletten

28 Tabletten in 2 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14 x 300 mg Filmtabletten
98 Tabletten in 7 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14 x 300 mg Filmtabletten

Vafseo 450 mg Filmtabletten

28 Tabletten in 2 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14 x 450 mg Filmtabletten
98 Tabletten in 7 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14 x 450 mg Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Deutschland
Tel. +49 2371 937-0
Fax +49 2371 937-106
info@medice.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24 April 2023

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 150 mg Filmtabletten
Vadadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Vadadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vafseo 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 150 mg Filmtabletten
Vadadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Medice

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 300 mg Filmtabletten
Vadadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Vadadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vafseo 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 300 mg Filmtabletten
Vadadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Medice

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 450 mg Filmtabletten
Vadadustat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 450 mg Vadadustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vafseo 450 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vafseo 450 mg Filmtabletten
Vadadustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Medice

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vafseo 150 mg Filmtabletten

Vafseo 300 mg Filmtabletten

Vafseo 450 mg Filmtabletten

Vadadustat

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

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Vafseo und wofür wird es angewendet?

Vafseo ist ein Arzneimittel, das die Menge an Hämoglobin (das Eiweiß in Ihren roten Blutkörperchen, das Sauerstoff in Ihren Körper transportiert) und die Anzahl der roten Blutkörperchen in Ihrem Blut erhöht. Es enthält den Wirkstoff Vadadustat.

Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen mit chronischer Erhaltungsdialyse zur Behandlung von symptomatischer Anämie (niedriger Gehalt an roten Blutkörperchen oder Hämoglobin im Blut), die mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) verbunden ist. Wenn die Menge an Hämoglobin oder die Anzahl der roten Blutkörperchen zu gering ist, erhalten die Zellen Ihres Körpers möglicherweise nicht genügend Sauerstoff. Anämie kann Symptome wie Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit verursachen.

Wie wirkt Vafseo ?

Vafseo erhöht die Menge einer Substanz namens „Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)“, welche bei einem niedrigen Sauerstoffspiegel die Bildung roter Blutkörperchen steigert. Durch den Anstieg des HIF-Spiegels erhöht Vafseo die Bildung roter Blutkörperchen und den Hämoglobin-Spiegel. Dies verbessert die Sauerstoffversorgung Ihres Körpers und kann Ihre Anämiesymptome verringern.

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

Vafseo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Vadadustat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- in der Vergangenheit **Blutgerinnsel** hatten und/oder wenn bei Ihnen Risikofaktoren für Blutgerinnsel vorliegen. Dieses Arzneimittel erhöht die Bildung von roten Blutkörperchen und dies kann auch das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöhen. Beispiele für Risikofaktoren sind:
 - Übergewicht
 - Diabetes
 - Herzerkrankungen
 - längere Inaktivität wegen einer Operation oder Krankheit
 - Einnahme oraler Empfängnisverhütungsmittel

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über frühere Herzinfarkte, Schlaganfälle, Blutgerinnsel oder Risikofaktoren informieren, damit Ihr Arzt entscheiden kann, ob dieses Arzneimittel eine geeignete Behandlung für Ihre Anämie ist.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel gebildet hat. Eine Beschreibung der möglichen Symptome eines Blutgerinnsels finden Sie in Abschnitt 4 unten.

- **hohen Blutdruck** (Hypertonie) haben. Vafseo kann den Bluthochdruck verschlimmern. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie Ihre Blutdruckmedikamente regelmäßig einnehmen und Ihren Blutdruck häufig kontrollieren.
- an einer **schweren Lebererkrankung** leiden.
- einen **Krampfanfall** oder epileptischen Anfall haben oder mögliche Warnzeichen bemerken, dass ein Krampfanfall bevorstehen könnte, wie z. B. Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Angst, Verwirrtheit oder ungewöhnliche Gefühle.
- von **hohen Dosen eines Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffs (ESA)** umgestellt werden, weil Sie unter Umständen eine Erythrozytentransfusion oder ergänzend ein ESA, während der Arzt Ihre Vafseo-Dosis einstellt, benötigen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vafseo einnehmen, wenn Sie an einer der oben genannten Erkrankungen leiden.

Missbrauch kann zu einem Anstieg der roten Blutkörperchen und damit zu einer Verdickung des Blutes führen. Dies kann zu lebensbedrohlichen Herz- oder Gefäßproblemen führen.

Blutuntersuchungen

Eine chronische Nierenerkrankung kann eine Anämie auslösen, die das Risiko für eine Herz- und Gefäßerkrankung und sogar für den Tod erhöhen könnte. Daher ist es wichtig, dass Ihre Anämie behandelt wird. Ihr Arzt wird die Hämoglobinemenge in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen kontrollieren.

Bei der Behandlung kann es zu einem Anstieg der Leberenzyme kommen. Ihr Arzt wird die Menge der Leberenzyme in Ihrem Blut regelmäßig kontrollieren und zwar zu Beginn der Behandlung und danach monatlich während der ersten 3 Monate der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Vafseo darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Es liegen nicht genügend Informationen über die Anwendung in dieser Altersgruppe vor.

Einnahme von Vafseo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Vafseo kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen und andere Arzneimittel können die Wirkung von Vafseo beeinflussen.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel eingenommen haben oder noch einnehmen:

- Arzneimittel zur Senkung des Phosphatspiegels in Ihrem Blut (so genannte **Phosphatbinder**), wie z. B. **Sevelamercarbonat** oder **Calciumacetat** und **eisenhaltige** Arzneimittel oder Eisenergänzungsmittel wie z. B. **Eisen(III)-citrat**, **Eisen(III)-oxyhydroxid**, **Eisen(II)-sulfat**, **Eisen(II)-natriumcitrat**
- **Probenecid**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- **Sulfasalazin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von schweren Darmentzündungen und rheumatischen Gelenkentzündungen
- Arzneimittel, die als **Statine** bekannt sind und zur Senkung des Cholesterinspiegels in Ihrem Blut angewendet werden (Beispiele sind **Simvastatin**, **Rosuvastatin**, **Fluvastatin** oder **Pitavastatin**)
- **Furosemid** oder **Olmesartan**, Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck
- **Nelfinavir**, **Efavirenz** oder **Zidovudin**, Arzneimittel zur Behandlung von HIV
- **Topotecan**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- **Famotidin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren
- **Methotrexat**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs und Autoimmunerkrankungen
- **Sitagliptin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes
- **Celecoxib**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündung
- **Warfarin**, ein Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung
- **Phenytoin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- **Benzylpenicillin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen
- **Teriflunomid**, ein Arzneimittel zur Behandlung von multipler Sklerose
- **p-Aminohippursäure**, eine diagnostische Substanz, die bei Nierenuntersuchungen angewendet wird
- **Buprion**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen

Ihr Arzt wird entscheiden, wie Sie diese Arzneimittel anwenden sollen, während Sie mit Vafseo behandelt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Vafseo beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Vafseo während der Schwangerschaft oder der Stillzeit einnehmen dürfen.

Es ist nicht bekannt, ob Vafseo Auswirkungen auf Ihre Fortpflanzungsfähigkeit hat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Vafseo einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Vafseo enthält Natrium

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

3. Wie ist Vafseo einzunehmen?

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

Ihre Dosis

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Dosis von Vafseo Sie einnehmen sollen. Die Behandlung mit Vafseo beginnt normalerweise mit einer Tagesdosis von 300 mg. Später kann Ihr Arzt Ihre Tagesdosis in 150-mg-Schritten erhöhen oder senken. Die niedrigste Dosis beträgt 150 mg pro Tag und die höchste Dosis 600 mg pro Tag.

Nehmen Sie Vafseo immer so ein, wie es der Arzt Ihnen verordnet hat.

Es ist wichtig, dass Ihr Arzt die Hämoglobinmenge in Ihrem Blut regelmäßig kontrolliert. Auf der Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse kann Ihr Arzt Ihre Dosis entweder erhöhen oder senken. Wenn die Hämoglobinmenge in Ihrem Blut zu hoch wird, wird Ihre Behandlung beendet. Nehmen Sie die Behandlung nicht wieder auf, bevor Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie dies tun können, und nehmen Sie nur die Dosis ein, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat.

Einnahme von Vafseo

- Vafseo Filmtabletten sind mit Wasser einzunehmen.
- Nehmen Sie Ihre Vafseo Tablette im Ganzen ein, ohne sie zu zerkauen und ohne sie zu zerstoßen.
- Nehmen Sie Ihre Dosis Vafseo einmal täglich ein.
- Vafseo kann zusammen mit einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Sie können Vafseo jederzeit vor, während oder nach der Dialyse einnehmen.

Phosphatbinder und Vafseo

Wenn Sie mit Phosphatbindern behandelt werden, die kein Eisen enthalten (wie Sevelamercarbonat oder Calciumacetat), oder mit Arzneimitteln, die Kalzium, Magnesium oder Aluminium enthalten, müssen Sie Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach diesen Arzneimittel einnehmen, weil Vadadustat sonst nicht richtig von Ihrem Körper aufgenommen werden kann. Falls der Phosphatbinder, den Sie einnehmen, Eisen enthält, beachten Sie bitte die nachstehenden Hinweise.

Eisen enthaltende Arzneimittel und Vafseo

Wenn Sie eisenhaltige Arzneimittel oder eisenhaltige Phosphatbinder einnehmen, sollten Sie Vafseo mindestens 1 Stunde vor diesen Arzneimitteln einnehmen. Vadadustat kann von Ihrem Körper nicht richtig aufgenommen werden, wenn Sie diese Hinweise nicht befolgen.

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

Wenn Sie mehr Tabletten oder eine höhere Dosis eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Vafseo vergessen haben

- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie nicht zwei Tabletten an einem Tag ein.
- Wenn es **mehr als 24 Stunden** (1 Tag) bis zu Ihrer nächsten geplanten Einnahme sind: Nehmen Sie die versäumte Dosis so schnell wie möglich ein und nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn es **weniger als 24 Stunden (1 Tag)** bis zu Ihrer nächsten geplanten Einnahme sind: Lassen Sie die versäumte Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis am nächsten Tag wieder zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Vafseo abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Vafseo abbrechen, kann sich Ihre Anämie verschlimmern. Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich **sofort** an Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Blutgerinnsel (thromboembolische Ereignisse), die zu Folgendem führen können:
 - Herzinfarkt (Myokardinfarkt) mit Symptomen wie Schmerzen in der Brust und/oder in anderen Körperteilen, Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Angstgefühle
 - Schlaganfall (zerebrovaskuläres Ereignis) mit Symptomen wie plötzliche schwere Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Koordinationsverlust, Gleichgewichtsstörungen
 - Blutgerinnsel in einem Blutgefäß der Lunge (Lungenembolie) mit Symptomen wie Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken, Atemnot, Aushusten von Blut
 - Blutgerinnsel in einer Vene, wie z. B. im Bein (auch bekannt als tiefe Venenthrombose) mit Symptomen wie schmerzhafter Schwellung und Rötung
 - „Mini-Schlaganfall“ (transitorische ischämische Attacke) mit Symptomen wie Sprach- und Sehstörungen und Taubheit oder Schwäche von Gesicht, Armen und Beinen
 - Stenose (arteriovenöse Fistelthrombose und Thrombose eines arteriovenösen Transplantats) mit Symptomen wie bläulichen, hervortretenden Venen, die durch die Haut hindurch sichtbar sind, ähnlich wie Krampfadern

Andere mögliche Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen haben:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Krampfanfälle
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Überempfindlichkeit
- Husten
- Verstopfung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schmerzen im Oberbauch
- erhöhte Leberenzymwerte

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubinmenge im Blut (Bilirubin ist ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen)

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Vafseo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vafseo enthält

Vafseo 150 mg Filmtabletten

- Der Wirkstoff ist Vadadustat. Jede Filmtablette enthält 150 mg Vadadustat.

Vafseo 300 mg Filmtabletten

- Der Wirkstoff ist Vadadustat. Jede Filmtablette enthält 300 mg Vadadustat.

Vafseo 450 mg Filmtabletten

- Der Wirkstoff ist Vadadustat. Jede Filmtablette enthält 450 mg Vadadustat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460), Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Hypromellose (E 464), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Vafseo enthält Natrium“.

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203), Macrogol (E 1521), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur bei 300 mg), Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172) (beides nur bei 450 mg).

Wie Vafseo aussieht und Inhalt der Packung

Vafseo 150 mg Filmtabletten sind rund und weiß, mit der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „150“ auf der anderen Seite.

Vafseo 300 mg Filmtabletten sind oval und gelb, mit der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „300“ auf der anderen Seite.

Vafseo 450 mg Filmtabletten sind oval und pink, mit der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „450“ auf der anderen Seite.

Die Vafseo Filmtabletten werden in Schachteln zu 28 oder 98 Filmtabletten in PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Tel. +49 2371 937-0
Fax +49 2371 937-106
info@medice.de

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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