

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vafseo 150 mg potahované tablety
Vafseo 300 mg potahované tablety
Vafseo 450 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vafseo 150 mg potahované tablety

Jedna 150_{mg} potahovaná tableta obsahuje 150 mg vadadustatu.

Vafseo 300 mg potahované tablety

Jedna 300_{mg} potahovaná tableta obsahuje 300 mg vadadustatu.

Vafseo 450 mg potahované tablety

Jedna 450_{mg} potahovaná tableta obsahuje 450 mg vadadustatu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Vafseo 150 mg potahované tablety

Kulaté bílé tablety o průměru 8 mm s vyraženým „VDT“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Vafseo 300 mg potahované tablety

Oválné žluté tablety o šířce 8 mm, délce 13 mm, s vyraženým „VDT“ na jedné straně a „300“ na druhé straně.

Vafseo 450 mg potahované tablety

Oválné růžové tablety o šířce 9 mm, délce 15 mm, s vyraženým „VDT“ na jedné straně a „450“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vafseo je indikován k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (*chronic kidney disease*, CKD) u dospělých pacientů podstupujících dlouhodobou udržovací dialýzu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba vadadustatem má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou anémie. Před zahájením léčby přípravkem Vafseo a při rozhodování o navýšení jeho dávky je třeba zvážit všechny ostatní příčiny anémie.

Příznaky a průběh anémie se mohou lišit podle věku, pohlaví a celkové zátěže onemocněním; je nezbytné lékařské zhodnocení klinického průběhu onemocnění u daného pacienta a jeho stavu. Kromě přítomnosti příznaků anémie mohou být při hodnocení klinického průběhu onemocnění u daného pacienta a jeho stavu zvážena kritéria, jako je rychlost poklesu koncentrace hemoglobinu (Hb), předchozí odpověď na léčbu železem a riziko potřeby transfuze červených krvinek (*red blood cell*, RBC).

Dávkování

Zhodnocení před podáním

Zhodnocení zásob železa a nutričních faktorů

U všech pacientů má být před zahájením léčby a v jejím průběhu vyhodnocen stav železa. Pokud je hladina sérového feritinu nižší než 100 µg/l nebo pokud je saturace sérového transferinu nižší než 20 %, má být podávána doplňková léčba železem.

Počáteční dávkování

Doporučená úvodní dávka je 300 mg jednou denně. Dávku nezvyšujte častěji než jednou za 4 týdny. Ke snižování dávky může docházet častěji.

Pacienti přecházející z léčby přípravky stimulujícími erythropoézu (*erythropoiesis-stimulating agent* ESA)

Při přechodu z ESA na přípravek Vafseo je doporučená úvodní dávka 300 mg jednou denně.

U pacientů, kteří přecházejí z vysoké výchozí dávky ESA, může dojít k počátečnímu poklesu hladin Hb, než dojde k postupnému návratu k výchozím hladinám Hb v 16. až 20. týdnu (průběh hladin Hb během léčby v jednotlivých studiích viz bod 5.1). S ohledem na postupný vzestup hladin Hb při léčbě přípravkem Vafseo lze během přechodné fáze zvážit záchrannou léčbu ve formě transfuze RBC nebo léčbu ESA, pokud hodnoty hladiny Hb klesnou pod 9,0 g/dl nebo je odpověď považována za nepřijatelnou (viz bod 4.4). U pacientů, kterým jsou podávány transfuze RBC, se doporučuje pokračovat v léčbě přípravkem Vafseo i během období podávání transfuze. U pacientů, kterým je dočasně podávána záchranná léčba ESA, má být léčba přípravkem Vafseo přerušena a může opětovně započít, pokud jsou hladiny Hb ≥ 10 g/dl. V závislosti na použitém ESA má být pauza v léčbě přípravkem Vafseo prodloužena na:

- 2 dny po poslední dávce epoetinu
- 7 dní po poslední dávce darbepoetinu alfa
- 14 dní po poslední dávce methoxypolyetylenglykolu-epoetinu beta

Po záchranné léčbě ESA má být léčba přípravkem Vafseo opětovně započata s předchozí dávkou nebo s dávkou o jednu úroveň vyšší, s následnou titrací podle pokynů pro titraci dávky uvedených v tomto bodě níže.

Titrace dávky

Při zahájení nebo úpravě léčby monitorujte hladiny Hb každé dva týdny, dokud nebudou stabilní, poté monitorujte alespoň jednou měsíčně. Úprava dávky má být prováděna v postupných krocích po 150 mg v rozsahu od 150 mg do maximální doporučené denní dávky 600 mg, aby byla dosažena nebo

udržena hladina Hb v rozmezí 10 až 12 g/dl. Dávku nezvyšujte častěji než jednou za 4 týdny. Ke snižování dávky může docházet častěji.

Léčba nemá pokračovat déle než 24 týdnů, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladiny Hb. Před opětovným zahájením léčby přípravkem Vafseo je třeba hledat alternativní vysvětlení nedostatečné odpovědi a podle toho léčit (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Titrace dávky přípravku Vafseo

Změna hladiny Hb	Méně než 10 g/dl	10 až 12 g/dl	Více než 12 g/dl, ale méně než 13 g/dl	13 g/dl nebo více
Hladina Hb se nezvýšila o více než 1 g/dl během 2 týdnů nebo o více než 2 g/dl během 4 týdnů	Zvýšení dávky o 150 mg, pokud nedošlo v posledních 4 týdnech ke zvýšení dávky	Zachování dávky	Snížení o 150 mg	Přerušete podávání přípravku Vafseo, dokud není hladina Hb nižší nebo rovna 12 g/dl, a poté pokračujte v podávání dávky, která je o 150 mg nižší než dávka před přerušením.
Hladina Hb se zvýšila o více než 1 g/dl během 2 týdnů nebo o více než 2 g/dl během 4 týdnů	Snížení dávky o 150 mg nebo zachování*	Snížení dávky o 150 mg nebo zachování*	Snížení o 150 mg	Pokud pacient před přerušením užíval 150 mg, pokračujte v podávání 150 mg.

* Snížení dávky nemusí být nutné kvůli ojedinělé hodnotě Hb.

Monitoring

Při zahájení nebo úpravě léčby monitorujte hladiny Hb každé dva týdny, dokud se nestabilizují, poté monitorujte alespoň jednou měsíčně.

Hladiny ALT, AST a bilirubinu je třeba vyhodnotit před zahájením léčby přípravkem Vafseo, po zahájení léčby jednou měsíčně po dobu třech měsíců a dále dle klinické indikace (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má pacient dávku užít hned, jakmile si vzpomene, během téhož dne a další dávku má užít v obvyklou dobu následující den. Pacienti nemají užívat dvojnásobnou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Užívání přípravku Vafseo se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha), protože bezpečnost a účinnost nebyly u této skupiny pacientů hodnoceny (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vafseo u pediatrické populace nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety se podávají perorálně s jídlem nebo bez jídla, polykají se vcelku a nežvýkají se.

Přípravek Vafseo lze užívat kdykoli před dialýzou, během ní nebo po ní.

Přípravek Vafseo se má podávat nejméně 1 hodinu před perorálním podáním doplňků železa, přípravků, jejichž primární složkou je železo nebo vazačů fosfátu obsahující železo. Protože vadaustat může tvořit chelát s vícevalentními kationty, přípravek Vafseo má být podáván nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání vazačů fosfátu neobsahujících železo nebo jiných léčivých přípravků jejichž primární složkou jsou multivalentní kationty, např. vápník, hořčík nebo hliník (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární riziko a riziko úmrtí

V kontrolovaných klinických hodnoceních bylo u pacientů s CKD závislých na dialýze (DD) léčených přípravkem Vafseo zaznamenáno podobné riziko úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody jako u darbepoetinu alfa (viz bod 5.1).

Pacienti se známkami a příznaky závažných nežádoucích kardiovaskulárních účinků nebo cévní mozkové příhody mají být neprodleně vyšetřeni a léčeni v souladu se standardní péčí. Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby má být založeno na zvážení přínosu a rizika pro konkrétního pacienta.

Tromboembolické příhody

Ve dvou aktivně kontrolovaných klinických hodnoceních CKD byly u pacientů velmi často hlášeny tromboembolické příhody (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu mají být pacienti s existujícími rizikovými faktory tromboembolických příhod či tromboembolickými příhodami v anamnéze (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda) pečlivě sledováni.

Pacienti se známkami a příznaky tromboembolických příhod mají být neprodleně vyšetřeni a léčeni dle standardní praxe. Rozhodnutí, zda přerušit či ukončit léčbu, má být založeno na posouzení přínosu a rizika u každého pacienta.

Porucha funkce jater

Používání přípravku Vafseo se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) (viz body 4.2 a 5.2).

Hepatotoxicita

V souvislosti s podáváním přípravku Vafseo bylo hlášeno zvýšení hladin ALT, AST (s frekvencí časté) a/nebo bilirubinu (s frekvencí méně časté) (viz bod 4.8). Hladiny ALT, AST a bilirubinu je třeba vyhodnotit před zahájením léčby přípravkem Vafseo, po zahájení léčby jednou měsíčně po dobu třech měsíců a dále dle klinické indikace (viz bod 4.2).

Pokud je zvýšení hladin ALT nebo AST $> 3x$ ULN spojené se zvýšením hladiny bilirubinu $> 2x$ ULN, nebo pokud přetrvává ALT nebo AST $> 3x$ ULN, podávání přípravku Vafseo je třeba ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

Zhoršení hypertenze

Podávání přípravku Vafseo u pacientů s CKD může být spojeno se zhoršením hypertenze (viz bod 4.8). Krevní tlak má být monitorován před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech, přičemž frekvence sledování má být stanovena podle situace daného pacienta a místní klinické praxe. Pacienty je třeba poučit o důležitosti dodržování antihypertenzní léčby a monitorování krevního tlaku.

Křeče

U pacientů užívajících vadaustat byly často hlášeny křeče (viz bod 4.8). Vadaustat se má používat s opatrností u pacientů s křečemi, záchvaty nebo epilepsií v anamnéze nebo s onemocněním spojeným s predispozicí ke křečím, jako jsou infekce centrálního nervového systému (CNS). Rozhodnutí, zda přerušit nebo ukončit léčbu, má být založeno na posouzení přínosu a rizika u konkrétního pacienta.

Počáteční pokles hladiny Hb u pacientů, kteří přecházejí z ESA

Hladiny Hb mohou při přechodu pacientů z ESA na přípravek Vafseo zpočátku klesat, zejména u pacientů, kteří užívali vysoké výchozí dávky ESA. Obecně platí, že čím vyšší je výchozí dávka ESA, tím výraznější je počáteční pokles hladin Hb, než dojde k postupnému návratu k výchozím hladinám Hb v 16. až 20. týdnu (průběh hladin Hb během léčby v jednotlivých studiích viz bod 5.1). Během přechodné fáze je možno zvážit záchrannou léčbu ve formě transfuze RBC nebo léčby ESA, pokud hladina Hb klesne pod 9,0 g/dl nebo pokud je odpověď považována za nepřijatelnou. U pacientů, kterým jsou podávány transfuze RBC, se doporučuje pokračovat v léčbě přípravkem Vafseo i během období podávání transfuze. Během záchranné léčby ESA má být podávání přípravku Vafseo dočasně přerušeno a může opětovně započít, pokud jsou hladiny Hb ≥ 10 g/dl (viz bod 4.2).

Neadekvátní odpověď na léčbu

Při neadekvátní odpovědi na léčbu vadadustatem je nutné se zaměřit na hledání příčinných faktorů. Součástí hodnocení má být i stanovení počtu retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny nedostatečné odpovědi a pacient má retikulocytopenii, je nutné zvážit vyšetření kostní dřeně. Pokud se nepodaří zjistit řešitelnou příčinu neadekvátní odpovědi do 24 týdnů léčby, léčba přípravkem Vafseo má být ukončena.

Nesprávné užívání

Nesprávné užívání může vést k nadměrnému zvýšení objemu červených krvinek. To může být spojeno s život ohrožujícími komplikacemi.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vadadustat byl *in vitro* metabolicky stabilní a metabolismus prostřednictvím cytochromů P450 (CYP) byl minimální. Aktivní metabolické cesty byly oxidace a především glukuronidace. Hlavní cirkulující metabolit vadadustat-O-glukuronid byl katalyzován několika uridin 5'-bisfosfo-glukuronosyltransferázami (UGT, UGT1A1, 1A7, 1A8 a 1A9).

Vadadustat má potenciálně klinicky významné interakce se substráty proteinu způsobujícího odolnost karcinomů prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), substráty OAT3, inhibitory OAT1/3 a substráty CYP2C9 s úzkým terapeutickým rozmezím.

V experimentech *in vitro* vadadustat indukoval CYP2B6, inhiboval CYP2C8 a vyvolal down-regulaci CYP3A4. Nicméně *in vivo* nebyly tyto interakce zkoumány.

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku vadadustatu

Doplňky železa, vazače fosfátu a jiné léčivé přípravky, jejichž primární složky tvoří multivalentní kationty.

Souběžné podávání s perorálními doplňky železa (např. ferrum (III)-citrát, síran železnatý, ferrum (II)-natrium-citrát), přípravky, které obsahují železo, vazači fosfátu obsahujícími železo (např. ferrum (III)-citrát, oxyhydroxid sacharoželezitý) a vazači fosfátu neobsahujícími železo (kalcium-acetát, sevelamer-karbonát) snižuje expozici (C_{max} a AUC) vadadustatu.

Souběžné podávání perorálních léčivých přípravků na bázi železa snižovalo biologickou dostupnost vadadustatu až o 90 % a 92 %, pokud jde o AUC_{∞} a C_{max} .

Souběžné podávání vazačů fosfátu neobsahujících železo snížilo biologickou dostupnost vadadustatu až na 55 % a 52 % z hlediska AUC_{∞} a C_{max} .

Přípravek Vafseo se má podávat nejméně 1 hodinu před perorálním podáním doplňků železa, přípravků, jejichž primární složkou je železo nebo vazačů fosfátu obsahujících železo. Protože vadadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, přípravek Vafseo má být podáván nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání vazačů fosfátu neobsahujících železo nebo jiných léčivých přípravků jejichž primární složkou jsou multivalentní kationty, např. vápník, hořčík nebo hliník.

Inhibitory transportéru organických aniontů (*organic anion transporter*, OAT) OAT1/OAT3

Souběžné podávání s probenecidem, inhibitorem OAT1/OAT3, zvýšilo hodnoty AUC vadadustatu téměř 2krát. Pokud dojde k souběžnému podávání se silnými nebo středně silnými inhibitory OAT1 nebo OAT3 (např. benzylpenicilinem, teriflunomidem nebo kyselinou p-aminohippurovou), je třeba pacienty vést s opatrností a vyhodnotit nadměrné účinky vadadustatu. Potenciální nežádoucí účinky a úprava dávky v případě rychlého vzestupu hladiny Hb jsou uvedeny v bodech 4.8 a 4.2.

Vliv vadadustatu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Substráty BCRP a některé statiny

Vadadustat může při souběžném podávání zvyšovat AUC substrátů BCRP a některých statinů. Při souběžném předepisování substrátů BCRP může být nutná úprava dávky. Prostudovány byly následující látky (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Potenciální klinicky významné lékové interakce mezi vadadustatem a substráty BCRP a vybranými statiny

Souběžně podávaný léčivý přípravek	Vliv na koncentraci	Poznámka pro klinickou praxi
sulfasalazin	4,5násobně ↑ AUC sulfasalazinu; žádná podstatná změna expozice aktivním metabolitům	Sledujte příznaky nežádoucích účinků sulfasalazinu.
simvastatin	~2násobně ↑ AUC simvastatinu	Omezte nejvyšší dávku simvastatinu u pacientů s CKD užívajících přípravek Vafseo na 20 mg denně. Sledujte příznaky nežádoucích účinků simvastatinu.
rosuvastatin	2násobně až 3násobně ↑ AUC a C _{max} rosuvastatinu	Omezte nejvyšší dávku rosuvastatinu u pacientů s CKD užívajících přípravek Vafseo na 10 mg denně. Sledujte příznaky nežádoucích účinků rosuvastatinu.

Kromě sulfasalazinu, simvastatinu a rosuvastatinu sledujte, zda se neobjeví známky nadměrného účinku souběžně podávaných substrátů BCRP, jako jsou fluvastatin, nelfinavir, pitavastatin a topotekan a zda není nutné snížení jejich dávky.

Substráty OAT3

Vadadustat může při souběžném podávání zvyšovat AUC substrátů OAT3. AUC furosemidu (40 mg) se po podání vícenásobných dávek přípravku Vafseo (600 mg jednou denně) zvýšila 2násobně. Sledujte, zda se neobjeví známky nadměrného účinku souběžně podávaných substrátů OAT3, např. famotidinu, furosemidu, methotrexátu, olmesartanu, sitagliptinu a zidovudinu.

Může být nutná úprava dávky souběžně podávaného substrátu OAT3.

Substráty CYP2C9

Souběžné podávání vadadustatu (600 mg) s celekoxibem (200 mg) zvýšilo C_{max} celekoxibu o 60 % a AUC o 11 %. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné substráty CYP2C9 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. fenytoin) je proto třeba postupovat s opatrností a při léčbě vadadustatem vyhodnocovat nadměrné účinky.

Substráty CYP2B6

Vadadustat je *in vitro* induktor CYP2B6. Souběžné podávání vadadustatu s citlivými substráty CYP2B6 (např. efavirenz, bupropion) může změnit jejich farmakokinetiku, a proto je nutné při souběžném podání vadadustatu se substráty CYP2B6 postupovat opatrně.

Substráty CYP3A4

Na základě údajů získaných *in vitro* může mít vadadustat potenciál pro down-regulaci CYP3A4. Souběžné podávání vadadustatu se substráty CYP3A4 může změnit jejich farmakokinetiku a proto je nutné při souběžném podání vadadustatu se substráty CYP3A4 postupovat opatrně.

Substráty CYP2C8

Na základě údajů získaných *in vitro* může vadadustat inhibovat CYP2C8, čímž může zvýšit expozici souběžně podávaným substrátům CYP2C8 a proto je nutné při souběžném podání vadadustatu se substráty CYP2C8 postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vadadustatu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání vadadustatu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se vadadustat vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování vadadustatu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání vadadustatu.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky vadadustatu na plodnost (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vafseo má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky jsou založeny na souhrnných údajích ze dvou aktivně kontrolovaných studií u 1 947 pacientů s DD-CKD léčených přípravkem Vafseo a 1 955 pacientů léčených darbopoetinem

alfa, včetně 1 514 pacientů exponovaných přípravku Vafseo po dobu alespoň 6 měsíců a 1 047 pacientů exponovaných po dobu delší než jeden rok.

Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky u pacientů léčených vadadustatem jsou tromboembolické příhody (13,7 %), průjem (12,7 %) a hypertenze (11,1 %).

Nejčastějšími (≥ 1 %) závažnými nežádoucími účinky u pacientů léčených vadadustatem jsou tromboembolické příhody (10,0 %), hypotenze (1,6 %) a hypertenze (1,1 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Všechny nežádoucí účinky (*adverse reactions*, ADR) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (*system organ class*, SOC) a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit) a jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Křeče ^a	
Cévní poruchy	Hypertenze Tromboembolické příhody ^a	Hypotenze Hypersenzitivita	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Zácpa Nauzea Zvracení Bolest v horní části břicha	
Vyšetření		Zvýšené hladiny jaterních enzymů ^b	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

a) další podrobnosti naleznete v části „Tromboembolické příhody“ a „Křeče“ níže.

b) Zahnuje preferované termíny zvýšené hladiny transamináz, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina jaterních enzymů, abnormální test funkce jater.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tromboembolické příhody

Cerebrovaskulární příhody se vyskytly u 0,8 % vs. 0,9 % (0,5 vs. 0,5 příhod/100 PY) ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Příhody hluboké žilní trombózy (*deep-vein-thrombosis*, DVT) se vyskytly u 0,7 % vs. 0,5 % (0,4 vs. 0,3 příhod/100 PY) ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Příhody plicní embolie se vyskytly u 0,3 % vs. 0,5 % (0,2 vs. 0,3 příhod/100 PY) ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Příhody přechodné ischemické ataky se vyskytly u 0,8 % vs. 0,4 % (0,5 vs. 0,3 příhod/100 PY) ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Příhody akutního infarktu myokardu se vyskytly u 4,3 % vs. 4,2 % (3,1 vs. 2,9 příhod/100 PY) ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Příhody arteriovenózní trombózy štěpu se vyskytly u 1,1 % vs. 1,1 % (0,9 vs. 1,0 příhody/100 PY) populace DD-CKD ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Příhody trombózy arteriovenózní píštěle se vyskytly u 3,0 % vs. 2,3 % (2,1 vs. 1,6 příhod/100 PY) ve skupině s vadadustatem, respektive ve skupině s darbepoetinem alfa.

Informace o kardiovaskulárním riziku a riziku úmrtí a tromboembolii viz body 4.4 a 5.1.

Zvýšené hladiny jaterních enzymů a zvýšená hladina bilirubinu v krvi

Hepatocelulární poškození připisované přípravku Vafseo bylo hlášeno vzácně (u méně než 0,2 % pacientů). Většina příhod byla nezávažná, asymptomatická a odezněla po ukončení léčby přípravkem Vafseo. Doba do nástupu příhod byla obvykle během prvních 3 měsíců léčby. Abnormální výsledky testů jaterních enzymů: zvýšené sérové hladiny ALT (3 x ULN), AST (3 x ULN), a bilirubinu (2 x ULN) byly pozorovány u 1,8 %, 1,4 %, respektive 0,3 % pacientů léčených přípravkem Vafseo. V klinickém hodnocení se u pacienta s NDD-CKD vyskytla jedna závažná nežádoucí příhoda hepatocelulárního poškození se žloutenkou, která se objevila přibližně 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem Vafseo. Tento případ byl multifaktoriální a odezněl po vysazení přípravku Vafseo a dalších souběžně podávaných léčivých přípravků. Tento jediný případ nesplňoval kritéria Hyova zákona kvůli výrazně zvýšené hladině alkalické fosfatázy (*alkaline phosphatase*, ALP), která předcházela zvýšení hladin bilirubinu, což ukazuje na cholestázu jako faktor přispívající ke zvýšení hladiny bilirubinu.

Křeče

U pacientů s DD-CKD se křeče vyskytovaly v 1,6 % (1,1 pacientů s příhodami / 100 pacientoroků expozice) ve skupině s vadadustatem a 1,6 % (1,3 pacientů s příhodami / 100 pacientoroků expozice) ve skupině s darbepoetinem alfa (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Předávkování vadadustatem může vést k rozšíření farmakologických účinků, jako je zvýšení hladiny Hb a sekundární polycytemie. Příznaky předávkování vadadustatem mají být řešeny podle klinické potřeby (např. snížením dávky přípravku Vafseo nebo ukončením léčby), mají být pečlivě sledovány a léčeny dle klinické indikace. Přibližně 16 % dávky vadadustatu se odstraní dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, jiná antianemika, ATC kód: B03XA08

Mechanismus účinku

Vadadustat je inhibitor prolylhydroxylázy hypoxií indukovatelného faktoru, který vede ke zvýšení buněčných hladin hypoxií indukovatelného faktoru, čímž stimuluje endogenní produkci erythropoetinu (EPO), zvyšuje mobilizaci železa a červených krvinek, což má za následek postupné zvyšování hladiny Hb (viz obrázky 1 a 2).

Elektrofyzologie srdce

Vadadustat nezpůsobil po dávkách 600 mg a 1 200 mg u zdravých osob žádné klinicky významné prodloužení intervalu QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost vadadustatu podávaného jednou denně za účelem léčby anémie dospělým pacientům s CKD byly zkoumány ve srovnání s darbepoetinem alfa ve dvou globálních multicentrických, randomizovaných, aktivně kontrolovaných, non-inferiorních, otevřených studiích u DD pacientů.

Populace pacientů s DD-CKD pro podávání přípravku Vafseo byla ve věku 19 až 93 let, 55,9 % byli muži a podíl bělošských, hispánských, černošských (včetně Afroameričanů) a asijských pacientů byl 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % a 4,5 %, v uvedeném pořadí.

V obou studiích byla potvrzena non-inferiorita vadadustatu vůči darbepoetinu alfa, pokud dolní hranice 95% CI pro rozdíl v odhadované průměrné změně průměrné hladiny Hb oproti výchozí hodnotě v obou léčebných skupinách byla větší než předem specifikované rozpětí non-inferiority -0,75 g/dl.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání přípravku Vafseo s počáteční dávkou 300 mg jednou denně nebo darbepoetinu alfa podávaného subkutánně nebo intravenózně podle informace na předpisu po dobu 52 týdnů za účelem hodnocení cílových parametrů účinnosti. Přípravek Vafseo byl titrován v navýšeních/sníženích po 150 mg až do 600 mg, aby bylo dosaženo cílové hodnoty hladiny Hb pacienta. Po 52 týdnech byla pacientům nadále podávána studijní léčba za účelem posouzení dlouhodobé bezpečnosti až do dosažení cílových parametrů významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (*major adverse cardiovascular event*, MACE). Primárním cílovým parametrem účinnosti pro každou studii byl rozdíl v průměrné změně hladiny Hb oproti výchozí hodnotě do období primárního hodnocení (24. týden až 36. týden). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti byl rozdíl v průměrné změně hladiny Hb od výchozí hodnoty do období sekundárního hodnocení (40. týden až 52. týden). Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byla doba do prvního MACE. MACE byla definována jako úmrtí z jakýchkoli příčin, nefatální infarkt myokardu (*myocardial infarction*, MI) a nefatální cévní mozková příhoda.

Léčba anémie

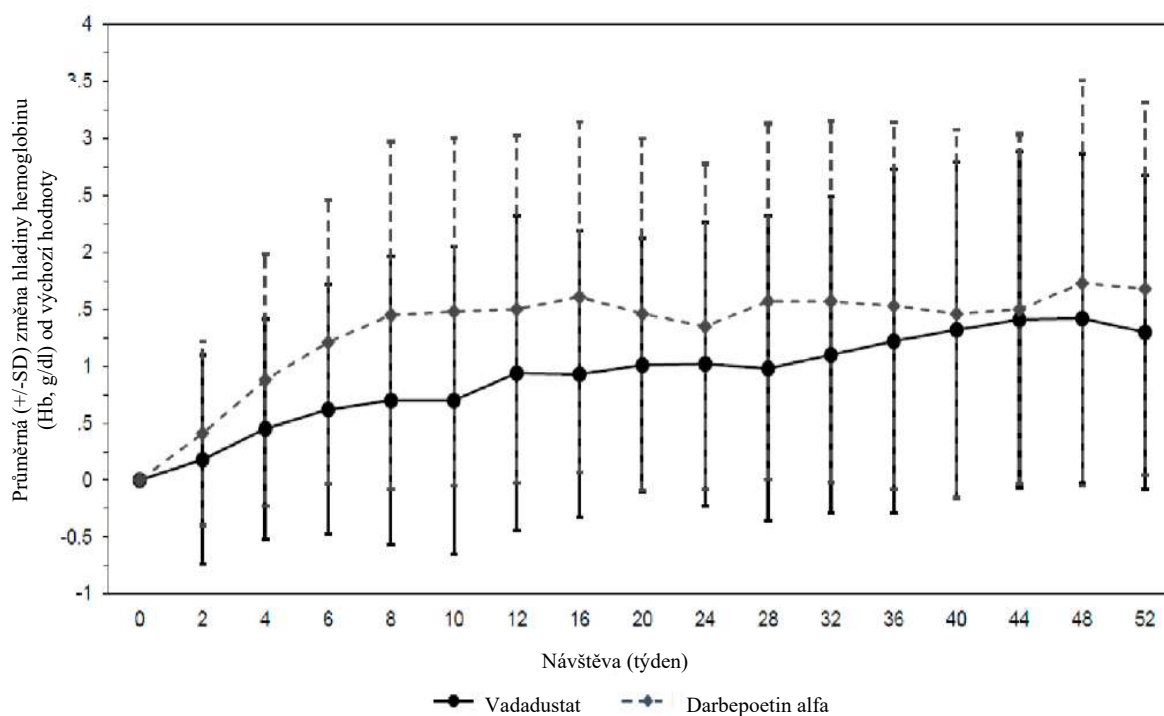
Dvě studie INNO₂VATE 1 a INNO₂VATE 2 byly provedeny u dospělých pacientů s DD-CKD s výchozími hladinami Hb mezi 8,0 až 11,0 g/dl ve Spojených státech (USA) a 9,0 až 12,0 g/dl mimo USA. Studie INNO₂VATE 1 zahrnovala pacienty s incidentní DD-CKD, kteří zahájili dialýzu do 16 týdnů od zahájení účasti ve studii a kteří předtím nebyli léčeni erytropoézu stimulačními látkami (ESA), užívali ESA omezeně nebo byli na udržovací léčbě ESA. Do studie INNO₂VATE 2 byli zařazeni pacienti na chronické udržovací dialýze po dobu delší než 12 týdnů, kteří přešli z předchozí léčby ESA. V obou studiích dosáhl přípravek Vafseo primárního cílového parametru hladiny Hb podle předem definovaného rozpětí noninferiority (0,75 g/dl). Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4. Průběh hladin Hb během léčby v jednotlivých studiích je uveden na obrázku 1 a na obrázku 2.

Tabulka 4: Studie INNO₂VATE

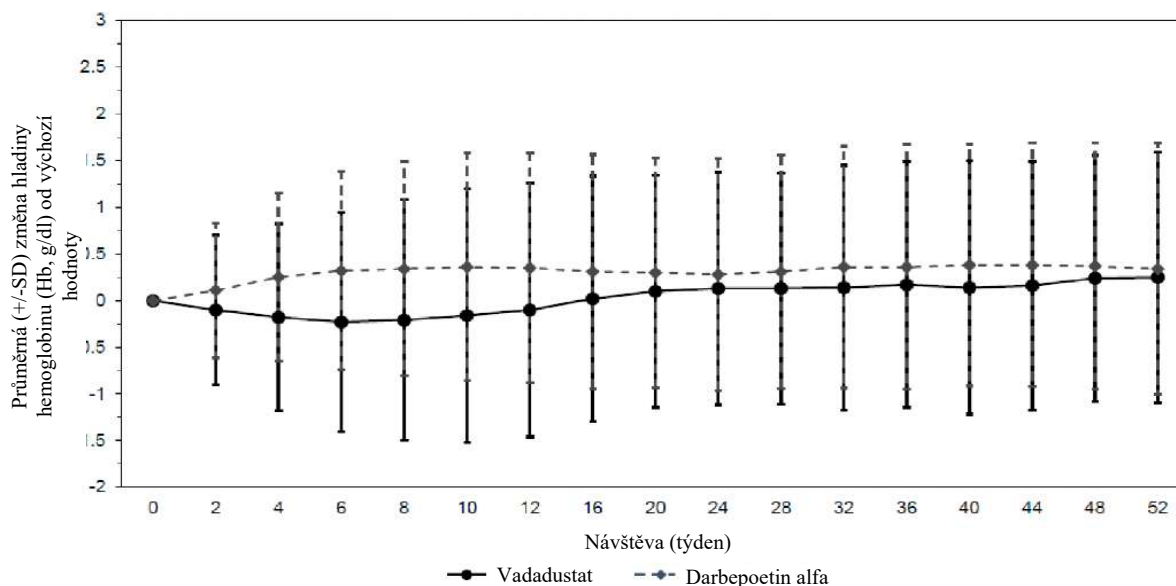
	Studie INNO ₂ VATE 1		Studie INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Přípravek Vafseo n = 181	Darbepoetin Alfa n = 188	Přípravek Vafseo n = 1 777	Darbepoetin Alfa n = 1 777
Průměr výchozích hodnot (SD)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Průměr primárního cílového parametru v 24. týdnu až 36. týdnu (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Změna upraveného průměru oproti výchozí hodnotě (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]
Průměr sekundárního klíčového cílového parametru v 40. týdnu až 52. týdnu (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Změna upraveného průměru oproti výchozí hodnotě (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: interval spolehlivosti (*confidence interval*); LSM: průměr počítaný metodou nejmenších čtverců (*least squares mean*); SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*)

Obrázek 1: Průměrná (+/-SD) změna hladiny Hb (g/dl) od výchozí hodnoty s korekcí INNO₂VATE 1



Obrázek 2: Průměrná (+/-SD) změna hladiny Hb (g/dl) od výchozí hodnoty s konverzí INNO₂VATE 2



Výsledky týkající se kardiovaskulárního systému

Incidence významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (*major adverse cardiovascular events*, MACE) byla hodnocena v rámci dlouhodobého hodnocení bezpečnosti ve dvou globálních studiích účinnosti u pacientů DD-CKD. Přípravek Vafseo splnil kombinovaný primární cílový parametr bezpečnosti definovaný jako non-inferiorita přípravku Vafseo vůči darbepoetinu alfa v době do výskytu MACE pro globální studovanou populaci (hranice 1,3 NI [HR (95_% CI) byla 0,96 (0,83; 1,11)] (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Analýza* kombinovaného 3-bodového MACE a jednotlivých kardiovaskulárních cílových parametrů ve studiích INNO₂VATE

	Přípravek Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1 955 n (%)	Poměr rizik [95% CI]
Jakékoli významné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Úmrtnost z jakýchkoli příčin	253 (13,0)	253 (12,9)	
Nefatální infarkt myokardu	76 (3,9)	87 (4,5)	
Nefatální cévní mozková příhoda	26 (1,3)	37 (1,9)	

*Analýzy MACE se uskutečnily u randomizovaných subjektů, kterým byla podána alespoň jedna dávka studijní léčby.

CI: interval spolehlivosti; MACE: významné nežádoucí kardiovaskulární příhody.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vafseo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu anémie spojené s chronickými poruchami (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vadadustat se rychle vstřebává po jednorázovém i opakovaném perorálním podání. Medián doby dosažení maximálních plazmatických koncentrací (T_{max}) je přibližně 2 až 3 hodiny.

Po opakovaném podávání u zdravých subjektů nebyla pozorována žádná významná akumulace.

Přípravek Vafseo může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Podání 450 mg tablety přípravku Vafseo se standardním jídlem s vysokým obsahem tuku snížilo C_{max} o 27 % a snížilo AUC o 6 % ve srovnání se stavy nalačno.

Distribuce

Vadadustat je do vysoké míry vázán na bílkoviny (99,5 % a více v lidské plazmě). Průměrný poměr krve k plazmě byl menší než 1 (0,50 až 0,55), což naznačuje minimální sekvestraci do červených krvinek (*red blood cells*, RBC). U pacientů s CKD byl zdánlivý distribuční objem (V_d/F) 11,6 l.

Biotransformace

Vadadustat je primárně metabolizován přímou glukuronidací pomocí enzymů UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) na O-glukuronidové konjugáty. Hlavní metabolit je vadadustat-O-glukuronid (15 % AUC plazmatické radioaktivity). Vedlejším metabolitem je vadadustat acylglukuronid (0,047 % celkové radioaktivity v plazmě). Metabolity vadadustatu nejsou aktivní.

Eliminace

Poločas vadadustatu u pacientů s DD-CKD byl 9,2 hodiny. Po podání jednorázové perorální dávky radioaktivně značeného vadadustatu 650 mg zdravým dospělým bylo 85,9 % dávky obnoveno (58,9 % v moči a 26,9 % ve stolici). Vylučování vadadustatu (v nezměněné formě) bylo méně než 1 % v moči a přibližně 9 % ve stolici.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Expozice vadadustatu u pacientů s DD-CKD byla přibližně 2násobně vyšší ve srovnání se zdravými osobami. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetice (C_{\max} , AUC nebo střední poločas) při podávání přípravku Vafseo 4 hodiny před dialýzou nebo 2 hodiny po dialýze.

Porucha funkce jater

Středně těžká porucha funkce jater (třída B podle Childa-Pugha) neměla významný vliv na AUC nebo C_{\max} vadadustatu v porovnání se zdravými subjekty. Poločas a zdánlivá celková tělesná clearance vadadustatu byly srovnatelné u subjektů s normální funkcí jater a subjektů se středně zhoršenou funkcí jater. Vadadustat nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha).

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Populační farmakokinetická analýza nenaznačila žádný klinicky významný vliv věku (19 let až 104 let), pohlaví, rasy nebo tělesné hmotnosti (47 kg až 118 kg) na farmakokinetiku vadadustatu.

Analýza citlivosti při krajních hodnotách tělesné hmotnosti (30,1 až 204 kg) prokázala, že algoritmus titrace dávky vedl k předpokládaným hladinám Hb na hranici předem definovaného okna 10 až 12 g/dl. Proto se pro krajní hodnoty tělesné hmotnosti nenavrhuje žádná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických hodnoceních byla pozorována úmrtí u myší, potkanů, králíků a psů, v důsledku přehnaných farmakologických účinků, jako je polycytemie a hyperviskozita krve, vedoucí k trombóze a infarktu orgánů při dávkách, které byly klinicky relevantní (od násobků expozice 0,04 až po maximální doporučenou terapeutickou dávku 600 mg).

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné další zvláštní riziko pro člověka.

Vadadustat nebyl teratogenní ani u potkanů, ani u králíků až do nejvyšší testované dávky (160 mg/kg/den, respektive 50 mg/kg/den), což odpovídá 1,7násobku, respektive 0,16násobku expozice u člověka při dávce 600 mg (na základě AUC u pacientů s NDD-CDK) březím samicím. Účinky na vývoj byly zaznamenány pouze u potkanů při dávkách odpovídajících 1,7násobku expozice u člověka při dávce 600 mg; byly charakterizovány jako pokles tělesné hmotnosti plodu a zvýšený výskyt snížené osifikace skeletu, přičemž oba tyto jevy byly považovány za sekundární v souvislosti s poklesem tělesné hmotnosti a spotřeby potravy u březích samic. Ve studii stanovující dávku na potkanech však při dávkách, které způsobily významnou toxicitu pro matku, došlo ke zvýšení postimplantačních ztrát při ≥ 120 mg/kg/den a snížení tělesné hmotnosti plodu při 240 mg/kg/den, ale bez teratogenity.

Vadadustat byl u potkanů vylučován do mléka s poměrem hladin v mléce ku hladinám v plazmě až 14,49.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E 464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172) (Vafseo 300 mg potahované tablety)
Červený oxid železitý (E 172) (Vafseo 450 mg potahované tablety)
Černý oxid železitý (E 172) (Vafseo 450 mg potahované tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vafseo 150 mg potahované tablety

28 tablet ve 2 blistrech z PVC/hliníkové fólie se 14 × 150 mg potahovanými tabletami
98 tablet v 7 blistrech z PVC/hliníkové fólie se 14 × 150 mg potahovanými tabletami

Vafseo 300 mg potahované tablety

28 tablet ve 2 blistrech z PVC/hliníkové fólie se 14 × 300 mg potahovanými tabletami
98 tablet v 7 blistrech z PVC/hliníkové fólie se 14 × 300 mg potahovanými tabletami

Vafseo 450 mg potahované tablety

28 tablet ve 2 blistrech z PVC/hliníkové fólie se 14 × 450 mg potahovanými tabletami
98 tablet v 7 blistrech z PVC/hliníkové fólie se 14 × 450 mg potahovanými tabletami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AKEBIA EUROPE Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Co. Dublin
D02 R296
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vafseo 150 mg potahované tablety
vadadustat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg vadadustatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AKEBIA EUROPE Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Co. Dublin
D02 R296
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vafseo 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vafseo 150 mg potahované tablety
vadadustat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Akebia

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vafseo 300 mg potahované tablety
vadadustat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg vadadustatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AKEBIA EUROPE Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Co. Dublin
D02 R296
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vafseo 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vafseo 300 mg potahované tablety
vadadustat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AKEBIA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vafseo 450 mg potahované tablety
vadadustat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 450 mg vadadustatu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

28 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AKEBIA EUROPE Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Co. Dublin
D02 R296
Irsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vafseo 450 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vafseo 450 mg potahované tablety
vadadustat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AKEBIA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vafseo 150 mg potahované tablety
Vafseo 300 mg potahované tablety
Vafseo 450 mg potahované tablety
vadadustat

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vafseo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vafseo užívat
3. Jak se přípravek Vafseo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vafseo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vafseo a k čemu se používá

Přípravek Vafseo je lék, který zvyšuje množství hemoglobinu (bílkoviny obsažené v červených krvinkách, která přenáší po těle kyslík) a počet červenýchrvinek v krvi. Obsahuje účinnou látku vadadustat.

Přípravek Vafseo se používá k léčbě symptomatické anémie (nízké hodnoty počtu červenýchrvinek nebo hemoglobinu v krvi) spojené s chronickým onemocněním ledvin (*chronic kidney disease*, CKD) u dospělých pacientů podstupujících dlouhodobou udržovací dialýzu. Když jsou hodnoty hemoglobinu nebo počtu červenýchrvinek nízké, k tělním buňkám se nemusí dostávat dostatek kyslíku. Anémie může způsobovat příznaky, jako je únava, slabost nebo dušnost.

Jak funguje přípravek Vafseo

Přípravek Vafseo zvyšuje obsah látky zvané „hypoxií indukovaný faktor“ (*hypoxia-inducible factor*, HIF), která zvyšuje tvorbu červenýchrvinek, když je množství kyslíku v krvi nízké. Zvýšením hladiny HIF zvyšuje přípravek Vafseo tvorbu červenýchrvinek a zvyšuje množství hemoglobinu. Tím se zlepšuje zásobování těla kyslíkem a mohou se zmírnit příznaky anémie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vafseo užívat

Neužívejte přípravek Vafseo

- jestliže jste alergický(á) na vadadustat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vafseo se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- jste v minulosti měl(a) **krevní sraženiny** a/nebo máte rizikové faktory pro vznik krevních sraženin. Tento lék zvyšuje tvorbu červených krvinek, což může zvýšit riziko vzniku krevních sraženin. Příklady rizikových faktorů jsou:
 - nadváha
 - cukrovka
 - srdeční onemocnění
 - dlouhodobé upoutání na lůžku z důvodu operace nebo nemoci
 - užívání perorální antikoncepce

Je důležité informovat svého lékaře o prodělaném infarktu, mozkové mrtvici, krevních sraženinách nebo rizikových faktorech, aby mohl rozhodnout, zda je ve Vašem případě tento přípravek pro léčbu anémie vhodný.

Pokud si myslíte, že se Vám vytvořila krevní sraženina, informujte ihned svého lékaře. Popis možných příznaků krevní sraženiny naleznete níže v bodě 4.

- máte **vysoký krevní tlak** (hypertenzi). Přípravek Vafseo může krevní tlak ještě zvýšit. Proto je velmi důležité, abyste pravidelně užíval(a) léky na vysoký krevní tlak a abyste si často krevní tlak kontroloval(a).
- máte **těžkou poruchu funkce jater**
- máte **křeč** nebo záchvat nebo případně varovné známky toho, že by mohly křeče nastat, např. bolest hlavy, podrážděnost, strach, zmatenost neb neobvyklé pocity
- přecházíte z **vysoké dávky přípravku stimulujícího erythropoézu (*erythropoiesis-stimulating agent, ESA*)**, protože můžete potřebovat transfuzi červených krvinek nebo doplňkovou dávku ESA, než lékař nastaví dávku přípravku Vafseo.

Pokud trpíte některým z výše uvedených stavů, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Vafseo užívat.

Nesprávné používání může vést ke zvýšení počtu červených krvinek a následnému zahuštění krve. To může způsobit život ohrožující potíže se srdcem nebo cévami.

Vyšetření krve

Chronické onemocnění ledvin může způsobit anémii, která může zvýšit riziko problémů se srdcem a cévami, a dokonce i úmrtí. Proto je důležité anémii léčit. Lékař bude pravidelně kontrolovat množství hemoglobinu ve Vaší krvi.

Léčba může zvýšit hladinu jaterních enzymů. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat množství těchto enzymů v krvi na začátku léčby a poté každý měsíc po dobu prvních 3 měsíců léčby.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Vafseo dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. O jeho použití v této věkové skupině není dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Vafseo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Vafseo může ovlivnit účinek jiných léků a jiné léky mohou ovlivnit účinek přípravku Vafseo.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména v případě, že jste užíval(a) nebo užíváte některý z následujících léků:

- léky používané ke snížení hladiny fosfátů v krvi (nazývané **vazače fosfátů**), jako je **sevelamer-karbonát** nebo **octan vápenatý** a léky nebo doplňky s **obsahem železa**, např. **citrát železitý**, **oxyhydroxid sacharoželezitý**, **síran železnatý**, **citrát železnato-sodný**
- **probenecid**, lék používaný k léčbě dny
- **sulfasalazin**, lék používaný k léčbě těžkých střevních a revmatických zánětů kloubů
- léky známé jako **statiny**, které snižují hladinu cholesterolu v krvi (například **simvastatin**, **rosuvastatin**, **fluvastatin** nebo **pitavastatin**)

- **furosemid** nebo **olmesartan**, léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku
- **nelfinavir**, **efavirenz** nebo **zidovudin**, léky používané k léčbě HIV
- **topotekan**, lék používaný k léčbě nádorových onemocnění
- **famotidin**, lék používaný k léčbě žaludečních vředů
- **metotrexát**, lék používaný k léčbě nádorových onemocnění a autoimunitních poruch
- **sitagliptin**, lék používaný k léčbě cukrovky
- **celecoxib**, lék používaný k léčbě bolesti a zánětu
- **warfarin**, lék používaný k zastavení srážení krve
- **fenytoin**, lék používaný k léčbě epilepsie
- **benzylpenicilin**, lék používaný k léčbě infekcí
- **teriflunomid**, lék používaný k léčbě roztroušené sklerózy
- **kyselina p-aminohippurová**, diagnostická látka používaná při vyšetření ledvin
- **bupropion**, lék používaný k léčbě deprese

Váš lékař rozhodne, jak máte tyto léky během léčby přípravkem Vafseo užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda vadadustat přechází do lidského mateřského mléka.

Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Vafseo užívat během těhotenství nebo kojení.

Není známo, zda má přípravek Vafseo vliv na plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vafseo pravděpodobně neovlivní vaši schopnost řídit a používat stroje.

Přípravek Vafseo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Vafseo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše dávka

Lékař vám řekne, jakou dávku přípravku Vafseo máte užívat. Léčba přípravkem Vafseo se obvykle zahajuje denní dávkou 300 mg. Poté Vám lékař může denní dávku buď zvýšit, nebo snížit v postupných krocích po 150 mg. Nejnižší dávka je 150 mg denně a nejvyšší dávka je 600 mg denně. Vždy užívejte přípravek Vafseo podle pokynů svého lékaře.

Je důležité, aby lékař pravidelně kontroloval množství hemoglobinu ve Vaší krvi. Na základě výsledků těchto vyšetření Vám lékař může dávku zvýšit nebo snížit. Pokud budete mít příliš vysoké množství hemoglobinu v krvi, bude Vaše léčba ukončena. Nezačínajte znovu s léčbou, dokud Vám to lékař neřekne, a užívejte pouze dávku, kterou Vám lékař předepsal.

Užívání přípravku Vafseo

- Přípravek Vafseo potahované tablety se užívá ústy a zapíjí vodou.
- Tabletu Vafseo užívejte vcelku a nežvýkejte ji ani ji nedrtíte.
- Dávku přípravku Vafseo užívejte jednou denně.
- Přípravek Vafseo lze užívat s jídlem nebo mezi jídly.
- Přípravek Vafseo můžete užívat kdykoli před dialýzou, během ní nebo po ní.

Vazače fosfátů a přípravek Vafseo

Pokud jste léčen(a) vazači fosfátů, které neobsahují železo (jako je sevelamer-karbonát nebo kalcium-acetát) nebo léky s obsahem vápníku, hořčíku nebo hliníku, užívejte přípravek Vafseo nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po užití těchto léků, protože jinak se vada dustat nebude ve Vašem těle správně vstřebávat. Pokud vazač fosfátů, který užíváte, obsahuje železo, přečtěte si informace níže.

Přípravky obsahující železo a přípravek Vafseo

Pokud užíváte léky obsahující železo nebo vazače fosfátů obsahující železo, užívejte přípravek Vafseo nejméně 1 hodinu před podáním těchto přípravků. Pokud nebudete dodržovat tyto pokyny, vada dustat se nebude ve Vašem těle správně vstřebávat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vafseo, než jste měl(a)

Pokud užijete více tablet nebo vyšší dávku, než byste měl(a), poraďte se ihned se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vafseo

- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Neužívejte dvě tablety v jednom dni.
- Pokud do další plánované dávky zbývá **více než 24 hodin** (1 den), užijte zapomenutou dávku co nejdříve a další dávku užijte následující den v obvyklou dobu.
- Pokud do další plánované dávky zbývá **méně než 24 hodin** (1 den), vynechte zapomenutou dávku a další dávku užijte následující den v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vafseo

Jestliže přestanete přípravek Vafseo užívat, může dojít ke zhoršení Vaší anémie. Pokud vám to neřekne lékař, nepřestávejte tento přípravek užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících příznaků, poraďte se **ihned** se svým lékařem:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- krevní sraženiny (tromboembolické příhody), které mohou způsobit:
 - srdeční infarkt (infarkt myokardu) s příznaky zahrnujícími bolest na hrudi a/nebo v jiných částech těla, pocit závratě, dušnost, nevolnosti nebo zvracení, pocit úzkosti
 - mozkovou mrtvici (cévní mozkové příhodě) s příznaky zahrnujícími náhlou silnou bolest hlavy, záchvaty (křeče), ztrátu koordinace, ztrátu rovnováhy
 - krevní sraženinu v cévě v plicích (plicní embolii) s příznaky zahrnujícími bolest na hrudi nebo v horní části zad, potíže s dýcháním, vykašlávání krve
 - krevní sraženinu v žíle, např. na noze (nazývaná hluboká žilní trombóza), s příznaky zahrnujícími bolestivý otok a zarudnutí
 - „mini-mrtvici“ (*transient ischaemic attack*, TIA) s příznaky zahrnujícími poruchy řeči a vidění a necitlivost nebo slabost v obličeji, rukou a nohou
 - stenózu (trombózu arteriovenózní pístěle a trombózu arteriovenózního štěpu) s příznaky zahrnujícími purpurové, vypouklé žíly viditelné přes kůži, podobné křečovým žilám.

Další možné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků, poraďte se se svým lékařem:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- křeče
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- hypersenzitivita
- kašel
- zácpa
- pocit nevolnosti
- zvracení
- bolest horní části břicha
- zvýšené hodnoty jaterních enzymů

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšené množství bilirubinu (produkt rozkladu červených krvinek) v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vafseo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vafseo obsahuje

Vafseo 150 mg potahované tablety

- Léčivou látkou je vadadustat. Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg vadadustatu.

Vafseo 300 mg potahované tablety

- Léčivou látkou je vadadustat. Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg vadadustatu.

Vafseo 450 mg potahované tablety

- Léčivou látkou je vadadustat. Jedna potahovaná tableta obsahuje 450 mg vadadustatu.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460), sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelóza (E 464), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Vafseo obsahuje sodík“.

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172) (pouze pro 300 mg), červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (oba pouze pro 450 mg).

Jak přípravek Vafseo vypadá a co obsahuje toto balení

Vafseo 150 mg potahované tablety jsou kulaté a bílé, s vyraženým „VDT“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Vafseo 300 mg potahované tablety jsou oválné a žluté, s vyraženým „VDT“ na jedné straně a „300“ na druhé straně.

Vafseo 450 mg potahované tablety jsou oválné a růžové, s vyraženým „VDT“ na jedné straně a „450“ na druhé straně.

Vafseo potahované tablety jsou dodávány v krabičkách obsahujících 28 nebo 98 potahovaných tablet v blistrech z PVC/hliníkové fólie.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AKEBIA EUROPE Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublín 2
Co. Dublin
D02 R296
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.