

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg vadadustaattia.

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 300 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg vadadustaattia.

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 450 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 450 mg vadadustaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreät, valkoiset tabletit, joiden halkaisija on 8 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”VDT” ja vastakkaiselle puolelle ”150”.

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikeat, keltaiset tabletit, joiden leveys on 8 mm ja pituus 13 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”VDT” ja vastakkaiselle puolelle ”300”.

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikeat, vaaleanpunaiset tabletit, joiden leveys on 9 mm ja pituus 15 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”VDT” ja vastakkaiselle puolelle ”450”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vafseo on tarkoitettu kroonista dialyysihoitoa saaville aikuisille krooniseen munuaistautiin liittyvän oireisen anemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Vadadustaattihoidon saa aloittaa vain anemian hoitoon perehtynyt lääkäri. Anemian kaikki muut syyt on arvioitava ennen Vafseo-hoidon aloittamista sekä annoksen suurentamista harkittaessa.

Anemian oireet ja jälkiseuraukset saattavat vaihdella iän, sukupuolen ja yleisen tautitaakan mukaan. Lääkärin on yksilöllisesti arvioitava kunkin potilaan taudinkulku ja kliininen tila. Anemian oireiden lisäksi kriteerit, kuten hemoglobiini (Hb) -pitoisuuden pientymisen nopeus, aiempi vaste rautahoitoon ja punasolusiirron tarpeen riski, voivat olla tarpeen huomioida potilaan taudinkulun ja kliinisen tilan arvioinnissa.

Annostus

Antoa edeltävä arviointi

Rautavarastojen ja ravinnollisten tekijöiden arviointi

Rautastatus on arvioitava kaikilla potilailla ennen hoitoa ja sen aikana. Rautalisää on annettava silloin, kun seerumin ferritiini on alle 100 mikrog/l tai kun seerumin transferriniin kyllästyneisyysaste on alle 20 %.

Annon aloitus

Suosittelun aloitusannos on 300 mg kerran päivässä. Annosta ei saa suurentaa useammin kuin 4 viikon välein. Annosta voidaan pienentää useammin.

Erytropoieesia stimuloivasta lääkehoidosta (ESA-hoidosta) siirtyvät potilaat

ESA-hoidosta Vafseo-hoitoon siirryttäessä suositeltu aloitusannos on 300 mg kerran päivässä.

Potilailla, joita on hoidettu suurella ESA-annoksella ennen siirtymistä, Hb-pitoisuus saattaa aluksi laskea, ennen kuin se palaa vähitellen lähtötilanteen tasolle viikkoon 16–20 mennessä (Hb-pitoisuuden muuttuminen hoidon aikana yksittäisissä tutkimuksissa, ks. kohta 5.1). Ottaen huomioon Hb-pitoisuuden asteittainen nousu Vafseo-hoidossa, apuhoitoa ESA-hoidon tai punasolusiirtojen muodossa voidaan harkita siirtymävaiheen aikana, mikäli Hb-pitoisuus laskee alle arvon 9,0 g/dl tai vastetta ei pidetä hyväksyttävänä (ks. kohta 4.4). Punasolusiirtoja saavien potilaiden on suositeltavaa jatkaa Vafseo-hoitoa punasolusiirtovaiheen aikana. Vafseo-hoito on keskeytettävä, jos potilaalle annetaan tilapäistä ESA-apuhoitoa, ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun Hb-pitoisuus on ≥ 10 g/dl. Taukoa Vafseo-hoidossa on jatkettava käytetyn ESA-hoidon mukaan seuraavasti:

- 2 vuorokauden ajan viimeisen epoetiiniannoksen jälkeen
- 7 vuorokauden ajan viimeisen darbepoetiini alfa -annoksen jälkeen
- 14 vuorokauden ajan viimeisen metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beeta -annoksen jälkeen.

ESA-apuhoidon jälkeen Vafseo-hoitoa on jatkettava aiemmalla annoksella tai seuraavaksi suuremmalla annoksella, minkä jälkeen annosta on titrattava tässä kohdassa jäljempänä annettujen titrausohjeiden mukaisesti.

Annoksen titraus

Hoidon alussa tai annoksen muuttamisen jälkeen Hb-pitoisuutta on seurattava 2 viikon välein, kunnes pitoisuus on vakaa, ja sen jälkeen vähintään kerran kuukaudessa. Annosta on muutettava 150 mg:lla kerrallaan annosalueen 150 mg – 600 mg (suurin suositeltu vuorokausiannos) puitteissa Hb-pitoisuuden 10–12 g/dl saavuttamiseksi tai sen ylläpitämiseksi. Annosta ei saa suurentaa useammin kuin 4 viikon välein. Annosta voidaan pienentää useammin.

Hoitoa ei pidä jatkaa, mikäli kliinisesti merkittävää Hb-pitoisuuden nousua ei ole saavutettu 24. hoitoviikon loppuun mennessä. Vaihtoehtoiset syyt riittämättömään vasteeseen on selvitettävä ja hoidettava ennen Vafseo-hoidon uudelleen aloittamista (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Vafseo-annoksen titraus

Hb-arvon muutos	Alle 10 g/dl	10–12 g/dl	Yli 12 g/dl mutta alle 13 g/dl	13 g/dl tai yli
Hb-arvo ei nouse enempää kuin 1 g/dl kahden viikon aikana tai enempää kuin 2 g/dl neljän viikon aikana	Suurena 150 mg:lla, jos annosta ei ole suurennettu viimeisten 4 viikon aikana	Jatka samalla annoksella	Pienennä 150 mg:lla	Keskeytä Vafseo-hoito, kunnes Hb-arvo on laskenut vähintään 12 g/dl:aan, ja jatka sen jälkeen annoksella, joka on 150 mg pienempi kuin keskeytystä edeltänyt annos. Jos potilaan annos ennen keskeytystä oli 150 mg, jatka 150 mg:n annoksella.
Hb-arvo nousee enemmän kuin 1 g/dl kahden viikon aikana tai enemmän kuin 2 g/dl neljän viikon aikana	Pienennä 150 mg:lla tai jatka samalla* annoksella	Pienennä 150 mg:lla tai jatka samalla* annoksella	Pienennä 150 mg:lla	

* Annoksen muuttaminen ei välttämättä ole tarpeen yksittäisen Hb-arvon takia.

Seuranta

Hoidon alussa tai annoksen muuttamisen jälkeen Hb-pitoisuutta on seurattava 2 viikon välein, kunnes pitoisuus on vakaa, ja sen jälkeen vähintään kerran kuukaudessa.

ALAT, ASAT ja bilirubiini on määritettävä ennen Vafseo-hoidon aloittamista, kerran kuukaudessa aloittamisen jälkeisten 3 kuukauden aikana, ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

Annoksen unohtuessa potilaan on otettava unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana, minkä jälkeen seuraava annos otetaan normaaliin aikaan seuraavana päivänä. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vafseo-valmistetta ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C), koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole arvioitu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vafseo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteinen tabletti otetaan suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletti on nieltävä kokonaisena pureskelematta sitä.

Vafseo-valmiste voidaan ottaa milloin tahansa ennen dialyysia, sen aikana tai sen jälkeen.

Vafseo-valmiste on otettava vähintään 1 tunti ennen suun kautta otettavien rautalisien, rautaa pääaineosanaan sisältävien valmisteiden tai rautaa sisältävien fosfaatinsitojien ottamista. Koska vadadustaatti saattaa muodostaa kelaatteja polyvalenttien kationien kanssa, Vafseo on otettava vähintään 1 tunti ennen rautaa sisältämättömien fosfaatinsitojien tai muiden polyvalentteja kationeja – kuten kalsiumia, magnesiumia tai alumiinia – pääaineosanaan sisältävien lääkevalmisteiden ottamista tai vähintään 2 tuntia niiden ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardiovaskulaarinen ja kuolleisuusriski

Kontrolloiduissa tutkimuksissa Vafseo-hoitoa saaneilla, dialyysista riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla oli samankaltainen kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen riski kuin darbepoetiini alfaa saaneilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla esiintyy vakavien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten tai aivohalvauksen merkkejä ja oireita, on välittömästi tutkittava ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista koskevan päätöksen on perustuttava potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisia tapahtumia raportoitiin hyvin yleisesti kahdessa aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on olemassa olevia tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä tai joilla on aiemmin esiintynyt tromboembolisia tapahtumia (esim. syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia tai TIA-kohtaus), on seurattava huolellisesti.

Potilaat, joilla esiintyy tromboembolisten tapahtumien merkkejä ja oireita, on välittömästi tutkittava ja hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista koskevan päätöksen on perustuttava potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

Maksan vajaatoiminta

Vafseo-valmistetta ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksatoksisuus

Vafseo-hoitoon yhdistettyä ALAT-arvon kohoamista, ASAT-arvon kohoamista (yleinen) ja/tai bilirubiinin kohoamista (melko harvinainen) raportoitiin (ks. kohta 4.8). ALAT, ASAT ja bilirubiini

on määritettävä ennen Vafseo-hoidon aloittamista, kerran kuukaudessa aloittamisen jälkeisten 3 kuukauden aikana, ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Vafseo-hoito on lopetettava, jos ALAT- tai ASAT-arvo on noussut > 3 x viitealueen ylärajaa suuremmaksi ja bilirubiini samanaikaisesti > 2 x viitealueen ylärajaa suuremmaksi tai jos ALAT- tai ASAT-arvo on pitkään > 3 x viitealueen ylärajaa suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Hypertension pahentuminen

Vafseo-valmisteen antoon kroonista munuaistautia sairastaville potilaille saattaa liittyä hypertension pahenemista (ks. kohta 4.8). Potilaiden verenpainetta on seurattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen. Seurannan tiheys määräytyy potilaan yksilöllisen tilanteen ja paikallisen kliinisen käytännön mukaan. Potilaita on neuvottava noudattamaan verenpainelääkitystään ja seuraamaan verenpainettaan.

Kouristuskohtaukset

Kouristuskohtauksia raportoitiin yleisesti vadadustaattia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Vadadustaattia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on epilepsia tai muita sairauksia, joihin liittyy alttius kouristuskohtauksille, kuten keskushermoston infektiot. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista koskevan päätöksen on perustuttava potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

Hb-pitoisuuden lasku alkuvaiheessa ESA-hoidosta siirtymisen jälkeen

Siirettäessä potilaita ESA-hoidosta Vafseo-hoitoon Hb-pitoisuus voi aluksi laskea, etenkin potilailla, joiden ESA-annos oli suuri ennen siirtymistä. Mitä suurempaa ESA-annosta on käytetty, sitä suurempi alkuvaiheen Hb-pitoisuuden lasku yleisesti ottaen on, ennen kuin pitoisuus palaa vähitellen lähtötilanteen tasolle viikkoon 16–20 mennessä (Hb-pitoisuuden muuttuminen hoidon aikana yksittäisissä tutkimuksissa, ks. kohta 5.1). Apuhoitoa, kuten ESA-hoitoa tai punasolusiirtoja, voidaan harkita siirtymävaiheen aikana, mikäli Hb-pitoisuus laskee alle arvon 9,0 g/dl tai vastetta ei pidetä hyväksyttävänä (ks. kohta 4.4). Punasolusiirtoja saavien potilaiden on suositeltavaa jatkaa Vafseo-hoitoa punasolusiirtovaiheen aikana. Vafseo-hoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos potilaalle annetaan tilapäistä ESA-apuhoitoa, ja se voidaan aloittaa uudelleen, kun Hb-pitoisuus on ≥ 10 g/dl (ks. kohta 4.2).

Riittämätön hoitovaste

Jos vadadustaattihoidolla ei saavuteta riittävää vastetta, syyt siihen on selvitettävä. Retikulosyyttilaskentaa on harkittava osana arviointia. Mikäli tyypilliset vasteettomuuden syyt on poissuljettu ja potilaalla todetaan retikulosytopenia, luuytimen tutkimista on harkittava. Jos syytä riittämättömään vasteeseen ei löydetä hoitoviikkoon 24 mennessä, Vafseo-hoito on lopetettava.

Väärinkäyttö

Väärinkäyttö saattaa nostaa punasolumäärän liian suureksi. Tähän saattaa liittyä henkeä uhkaavia komplikaatioita.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vadadustaatti oli metabolisesti vakaa *in vitro*, ja sen metaboloituminen sytokromi P450 (CYP) -entsyymien välityksellä oli minimaalista. Metaboliareitit olivat hapettuminen ja pääasiassa

glukuronidaatio. Tärkein kiertävä metaboliitti vadadustaatti-O-glukuronidi katalysoitui useiden UDP-glukuronosyyli transferaasi (UGT) -entsyymien (UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 ja UGT1A9) välityksellä.

Vadadustaatilla saattaa olla kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia terapeuttiselta indeksiltään kapeiden rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraattien, OAT3:n substraattien, OAT1:n ja OAT3:n estäjien ja CYP2C9:n substraattien kanssa.

Vadadustaatilla oli *in vitro* -kokeissa CYP2B6:tta indusoiva, CYP2C8:aa estävä ja CYP3A4:ää vaimentavasti säätelevä vaikutus. Näitä yhteisvaikutuksia ei ole kuitenkaan tutkittu *in vivo*.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus vadadustaatin farmakokinetiikkaan

Rautalisät, fosfaatinisitojat ja muut polyvalentteja kationeja pääaineosanaan sisältävät lääkevalmisteet

Samanaikainen anto suun kautta otettavien rautalisien (esim. ferrisitraatin, ferrosulfaatin, natriumferrositraatin), rautaa sisältävien valmisteiden, rautaa sisältävien fosfaatinisitojien (esim. ferrisitraatin, sukroferrisen oksihydroksidin) ja rautaa sisältämättömien fosfaatinisitojien (kalsiumasetaatin, sevelameerikarbonaatin) kanssa vähentää vadadustaattialtistusta (C_{max} - ja AUC-arvojen perusteella).

Rautapohjaisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto pienensi vadadustaatin hyötyosuutta enimmillään 90 %:lla AUC_∞-arvon perusteella ja 92 %:lla C_{max} -arvon perusteella.

Rautaa sisältämättömien fosfaatinisitojien samanaikainen anto pienensi vadadustaatin hyötyosuutta enimmillään 55 %:lla AUC_∞-arvon perusteella ja 52 %:lla C_{max} -arvon perusteella.

Vafseo-valmiste on otettava vähintään 1 tunti ennen suun kautta otettavien rautalisien, rautaa pääaineosanaan sisältävien valmisteiden tai rautaa sisältävien fosfaatinisitojien ottamista. Koska vadadustaatti saattaa muodostaa kelaatteja polyvalenttien kationien kanssa, Vafseo on otettava vähintään 1 tunti ennen rautaa sisältämättömien fosfaatinisitojien tai muiden polyvalentteja kationeja – kuten kalsiumia, magnesiumia tai alumiinia – pääaineosanaan sisältävien lääkevalmisteiden ottamista tai vähintään 2 tuntia niiden ottamisen jälkeen.

Orgaanisten anionien kuljettajien (OAT) OAT1 ja OAT3 estäjät

Samanaikainen anto OAT1:n ja OAT3:n estäjä probenesidin kanssa suurensi vadadustaatin AUC-arvoa lähes 2-kertaisesti. Jos vadadustaattia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten OAT1:n tai OAT3:n estäjien (esim. bentsyyliipenisilliinin, teriflunomidin tai p-aminohippurihapon) kanssa, potilasta on hoidettava varoen ja seurattava liiallisten vadadustaatin vaikutusten varalta. Mahdolliset haittavaikutukset ja annoksen muuttaminen nopean Hb-arvon nousun yhteydessä, ks. kohdat 4.8 ja 4.2.

Vadadustaatin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

BCRP:n substraattit ja tietyt statiinit

Samanaikaisesti annettu vadadustaatti saattaa suurentaa BCRP:n substraattien ja tiettyjen statiinien AUC-arvoa. Samanaikaisesti määrättyjen BCRP:n substraattien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Seuraavia on tutkittu (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Mahdolliset kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset vadadustaatin sekä BCRP:n substraattien ja tiettyjen statiinien välillä

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste	Vaikutus pitoisuuteen	Kliininen suositus
sulfasalatsiini	Sulfasalatsiinin AUC \uparrow 4,5-kertaisesti; ei merkittävää muutosta aktiivisille metaboliiteille altistuksessa	Seuraa sulfasalatsiinin haittavaikutusten varalta.
simvastatiini	Simvastatiinin AUC \uparrow ~2-kertaisesti	Rajoita Vafseo-hoitoa saavien kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden suurin simvastatiiniannos 20 mg:aan päivässä. Seuraa simvastatiinin haittavaikutusten varalta.
rosuvastatiini	rosuvastatiinin AUC ja C_{\max} \uparrow 2–3-kertaisesti	Rajoita Vafseo-hoitoa saavien kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden suurin rosuvastatiiniannos 10 mg:aan päivässä. Seuraa rosuvastatiinin haittavaikutusten varalta.

Sulfasalatsiinin, simvastatiinin ja rosuvastatiinin lisäksi potilaita on seurattava myös samanaikaisesti annettavien BCRP:n substraattien, kuten fluvastatiinin, nelfinaviirin, pitavastatiinin ja topotekaenin, liiallisten vaikutusten – ja näiden substraattien annoksen pienentämisen tarpeen – varalta.

OAT3:n substraatit

Samanaikaisesti annettu vadadustaatti saattaa suurentaa OAT3:n substraattien AUC-arvoa. Furosemidin (40 mg) AUC suurentui 2-kertaisesti useiden Vafseo-annosten (600 mg kerran päivässä) jälkeen. Potilaita on seurattava samanaikaisesti annettavien OAT3:n substraattien, kuten famotidiinin, furosemidin, metotrekseenin, olmesartaanin, sitagliptiinin ja tsidovudiinin liiallisten vaikutusten varalta.

Samanaikaisesti annettavien OAT3:n substraattien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

CYP2C9:n substraatit

Vadadustaatin (600 mg) samanaikainen anto selekoksibin (200 mg) kanssa suurensi selekoksibin C_{\max} -arvoa 60 %:lla ja AUC-arvoa 11 %:lla. Tämän vuoksi varfariinia tai muita kapean terapeuttisen indeksin CYP2C9:n substraatteja (esim. fenytoiinia) saavia potilaita on hoidettava varoen ja seurattava liiallisten vaikutusten varalta vadadustaattihoidon aikana.

CYP2B6:n substraatit

Vadadustaatti on CYP2B6:n indusoija *in vitro*. Vadadustaatin samanaikainen anto herkkien CYP2B6:n substraattien kanssa (esim. efavirensi, bupropioni) saattaa muuttaa niiden farmakokinetiikkaa. Varovaisuutta on siksi noudatettava, jos vadadustaattia käytetään samanaikaisesti CYP2B6:n substraattien kanssa.

CYP3A4:n substraatit

In vitro -tietojen perusteella vadadustaatilla saattaa olla CYP3A4:ää vaimentavasti säätelevä vaikutus. Vadadustaatin samanaikainen anto herkkien CYP3A4:n substraattien kanssa saattaa muuttaa niiden

farmakokinetiikkaa. Varovaisuutta on siksi noudatettava, jos vadamustaattia käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien kanssa.

CYP2C8:n substraatit

In vitro -tietojen perusteella vadamustaatti saattaa estää CYP2C8:aa ja siten lisätä altistusta CYP2C8:n substraateille. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun vadamustaattia käytetään samanaikaisesti CYP2C8:n substraattien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja vadamustaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi vadamustaatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vadamustaatti ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet vadamustaatin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko vadamustaattihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Vadamustaatin ei havaittu vaikuttavan hedelmällisyyteen eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vafseo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutukset perustuvat yhdistettyihin tietoihin kahdesta aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta dialyysistä riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla, joissa 1 947 potilasta sai Vafseo-valmistetta ja 1 955 potilasta sai darbepoetiini alfaa. Vafseo-valmistetta saaneista potilaista 1 514 potilaan altistus kesti vähintään 6 kuukautta ja 1 047 potilaan altistus yli vuoden.

Yleisimmät haittavaikutukset (> 10 %) vadamustaattihoitoa saavilla potilailla ovat tromboemboliset tapahtumat (13,7 %), ripuli (12,7 %) ja hypertensio (11,1 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (\geq 1 %) vadamustaattihoitoa saavilla potilailla ovat tromboemboliset tapahtumat (10,0 %), hypotensio (1,6 %) ja hypertensio (1,1 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen (\geq 1/10), yleinen (\geq 1/100, < 1/10), melko harvinainen (\geq 1/1 000, < 1/100), harvinainen (\geq 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Haittavaikutukset

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		Päänsärky Kouristuskohtaukset ^a	
Verisuonisto	Hypertensio Tromboemboliset tapahtumat ^a	Hypotensio Yliherkkyys	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Ummetus Pahoinvointi Oksentelu Ylävatsakipu	
Tutkimukset		Maksaentsyymien kohoaminen ^b	Veren bilirubiinin kohoaminen

a) Ks. lisätiedot kohdista ”Tromboemboliset tapahtumat” ja ”Kouristuskohtaukset” alla.

b) Sisältää Preferred Terms -termit transaminaasien kohoaminen, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, maksaentsyymien kohoaminen ja poikkeavat arvot maksan toimintakokeessa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboemboliset tapahtumat

Aivohalvaustapahtumia esiintyi 0,8 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 0,9 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (0,5 vs. 0,5 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

Syvän laskimotromboosin tapahtumia esiintyi 0,7 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 0,5 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (0,4 vs. 0,3 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

Keuhkoemboliatapahtumia esiintyi 0,3 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 0,5 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (0,2 vs. 0,3 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

TIA-kohtaustapahtumia esiintyi 0,8 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 0,4 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (0,5 vs. 0,3 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

Akuutin sydäninfarktin tapahtumia esiintyi 4,3 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 4,2 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (3,1 vs. 2,9 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

Valtimo-laskimosuntin tromboosin tapahtumia esiintyi 1,1 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 1,1 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (0,9 vs. 1,0 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

Valtimo-laskimofistelin tromboosin tapahtumia esiintyi 3,0 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista ja 2,3 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (2,1 vs. 1,6 tapahtumaa / 100 potilasvuotta).

Lisääntynyt kardiovaskulaarinen ja kuolleisuusriski sekä tromboembolia, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Maksaentsyymien ja veren bilirubiinin kohoaminen

Vafseo-hoitoon yhdistettyjä maksasoluvaurioita raportoitiin melko harvoin (alle 0,2 %:lla potilaista). Useimmat tapahtumat eivät olleet vakavia, ja kaikki tapahtumat olivat oireettomia ja korjautuivat Vafseo-hoidon lopettamisen jälkeen. Tapahtumat ilmenivät yleensä ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana. Vafseo-hoitoa saavilla potilailta havaituista poikkeavista maksaentsyymiarvoista seerumin ALAT-arvon kohoamista (3 x viitealueen yläraja) esiintyi 1,8 %:lla potilaista, seerumin ASAT-arvon

kohoamista (3 x viitealueen yläraja) 1,4 %:lla potilaista ja seerumin bilirubiinin kohoamista (2 x viitealueen yläraja) 0,3 %:lla potilaista.

Vakavia maksasoluvauriotapahtumia raportoitiin yksi; siihen liittyi ikterusta ja se ilmeni kliinisessä tutkimuksessa dialyysista riippumattomilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla noin 8 viikkoa Vafseo-hoidon aloittamisen jälkeen. Tapahtuma oli monisyinen, ja se korjautui, kun hoito Vafseo-valmisteella ja muilla samanaikaisesti annetuilla lääkevalmisteilla lopetettiin. Tämä yksittäinen tapahtuma ei täyttänyt Hyn lain kriteerejä, koska bilirubiinin kohoamista edelsi merkittävä AFOS-arvon kohoaminen, mikä osoitti kolestaasin olevan osasy syy bilirubiinin kohoamiseen.

Kouristuskohtaukset

Dialyysista riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla kouristuskohtauksia esiintyi 1,6 %:lla vadadustaattiryhmän potilaista (1,1 potilasta, joilla tapahtumia / 100 potilasvuoden altistus) ja 1,6 %:lla darbepoetiini alfa -ryhmän potilaista (1,3 potilasta, joilla tapahtumia / 100 potilasvuoden altistus) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vadadustaatin yliannostus saattaa lisätä farmakologisia vaikutuksia, kuten Hb-pitoisuuden nousua, ja aiheuttaa sen seurauksena polysyttemiaa. Vadadustaattiyliannostuksen oireita on seurattava huolellisesti sekä hallittava (esim. Vafseo-annosta pienentämällä tai lopettamalla hoito) ja hoidettava kliinisen tarpeen mukaan. Noin 16 % vadadustaattiannoksesta poistuu dialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anemialääkkeet, muut anemialääkkeet, ATC-koodi: B03XA08

Vaikutusmekanismi

Vadadustaatti on HIF-prolyylihydroksylaasin estäjä, joka lisää solujen hypoksian indusoiman tekijän (HIF) pitoisuutta ja stimuloi siten endogeenisen erytropoetiinin tuotantoa, mikä lisää raudan vapautumista ja punasolujen tuotantoa ja nostaa näin asteittain hemoglobiini (Hb) -pitoisuutta (ks. kuvat 1 ja 2).

Sydämen sähköfysiologia

Vadadustaatti ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää QTc-ajan pidentymistä terveille tutkittaville annettujen 600 mg:n ja 1 200 mg:n kerta-annosten jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran päivässä annetun vadadustaatin tehoa ja turvallisuutta dialyysista riippuvaisten kroonista munuaistautia sairastavien aikuispotilaiden anemian hoidossa tutkittiin darbepoetiini alfaan verraten kahdessa maailmanlaajuisessa, monikeskuksisessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, avoimessa vertailukelpoisuustutkimuksessa.

Vafseo-hoitoa saaneet dialyysista riippuvaiset kroonista munuaistautia sairastavat potilaat olivat iältään 19–93-vuotiaita ja 55,9-prosenttisesti miehiä, ja 64,5 % potilaista oli valkoihoisia, 38,5 % latinalaisamerikkalaisia, 24,1 % tummaihoisia (tai afroamerikkalaisia) ja 4,5 % aasialaisia.

Vadadustaattia pidettiin kummassakin tutkimuksessa vertailukelpoisena darbepoetiini alfan kanssa, jos hoitoryhmien välisen keskimääräisen Hb-arvon lähtötilanteen jälkeisen arvioidun keskimuutoksen eron 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin ennalta määritetty vertailukelpoisuusmarginaali -0,75 g/dl.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Vafseo-valmistetta, jonka aloitusannos oli 300 mg kerran päivässä, tai darbepoetiini alfaa, joka annettiin lääkemääräystietojen mukaisesti ihon alle tai laskimoon, ja näitä hoitoja annettiin 52 viikon ajan tehon päätetapahtumien arvioimiseksi. Vafseo-annokset titrattiin 150 mg:n lisäyksin/vähennyksin enintään 600 mg:aan, jotta kunkin potilaan Hb-tavoite saavutettiin. Kun potilaat olivat saaneet tutkimuslääkettä 52 viikon ajan, hoitoa jatkettiin vakavaa kardiovaskulaarista tapahtumaa (MACE) koskeviin päätetapahtumiin asti pitkäaikaisen turvallisuuden arvioimiseksi. Kunkin tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli ero Hb-arvon keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta ensisijaiselle arviointijaksolle (viikot 24–36). Tärkein toissijainen tehon päätetapahtuma oli ero Hb-arvon keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta toissijaiselle arviointijaksolle (viikot 40–52). Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan. MACE-tapahtuman määritelmänä oli kuolema mistä tahansa syystä, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus.

Anemian hoito

Kahdessa dialyysista riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa, INNO₂VATE 1 ja INNO₂VATE 2, lähtötilanteen Hb-arvot olivat Yhdysvalloissa 8,0–11,0 g/dl ja Yhdysvaltojen ulkopuolella 9,0–12,0 g/dl. INNO₂VATE 1 -tutkimukseen otettiin dialyysista riippuvaisia insidenttiä kroonista munuaistautia sairastavia potilaita, joiden dialyysihoito oli alkanut tutkimukseen osallistumista edeltävien 16 viikon sisällä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet erytropoiesia stimuloivaa lääkettä (ESA-hoitoa), olivat saaneet sitä vain vähän tai saivat parhaillaan ylläpitävää ESA-hoitoa. INNO₂VATE 2 -tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat saaneet kroonista dialyysihoitoa yli 12 viikon ajan ja jotka olivat siirtyneet aiemmasta ESA-hoidosta. Vafseo saavutti kummassakin tutkimuksessa hemoglobiinia koskevan ensisijaisen päätetapahtuman ennalta määritetyn vertailukelpoisuusmarginaalin (-0,75 g/dl) mukaisesti. Ensisijaista ja toissijaista tehon päätetapahtumaa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4. Hb-pitoisuuden muuttuminen hoidon aikana yksittäisissä tutkimuksissa on esitetty kuvissa 1 ja 2.

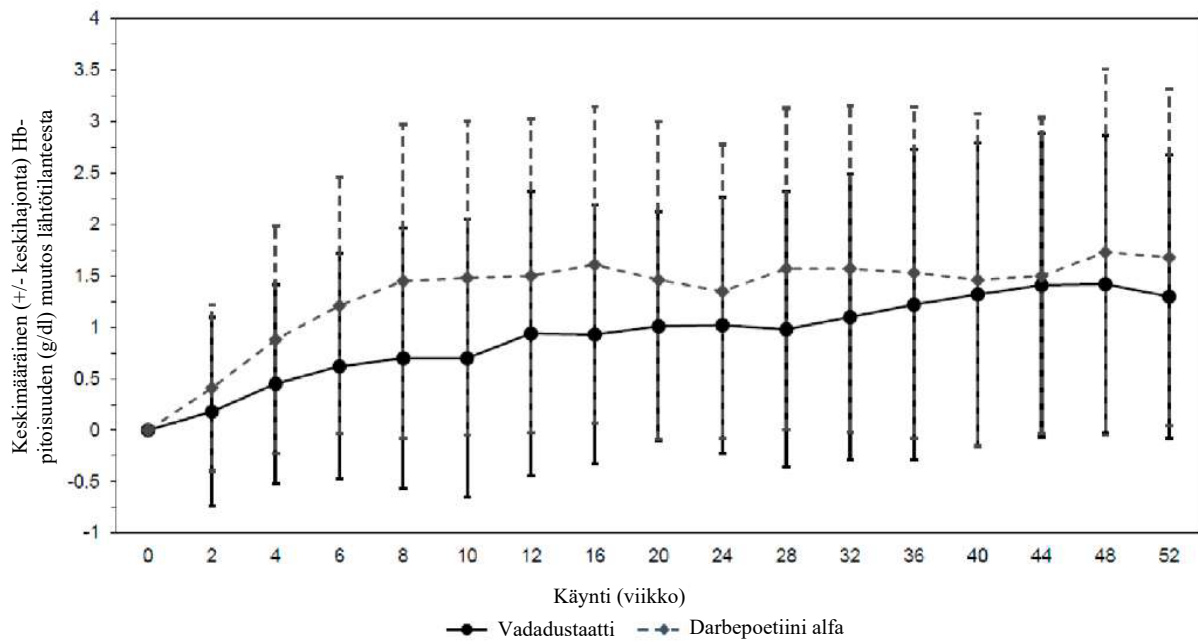
Taulukko 4: INNO₂VATE-tutkimukset

Hb (g/dl)	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
	Vafseo N = 181	Darbepoetiini alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetiini alfa N = 1 777
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Ensisijainen päätetapahtuma, viikkojen 24–36 keskiarvo (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Korjattu muutos lähtötilanteesta (LS-keskiarvo) [95 %:n 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]
Tärkein toissijainen päätetapahtuma, viikkojen 40–52 keskiarvo (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)

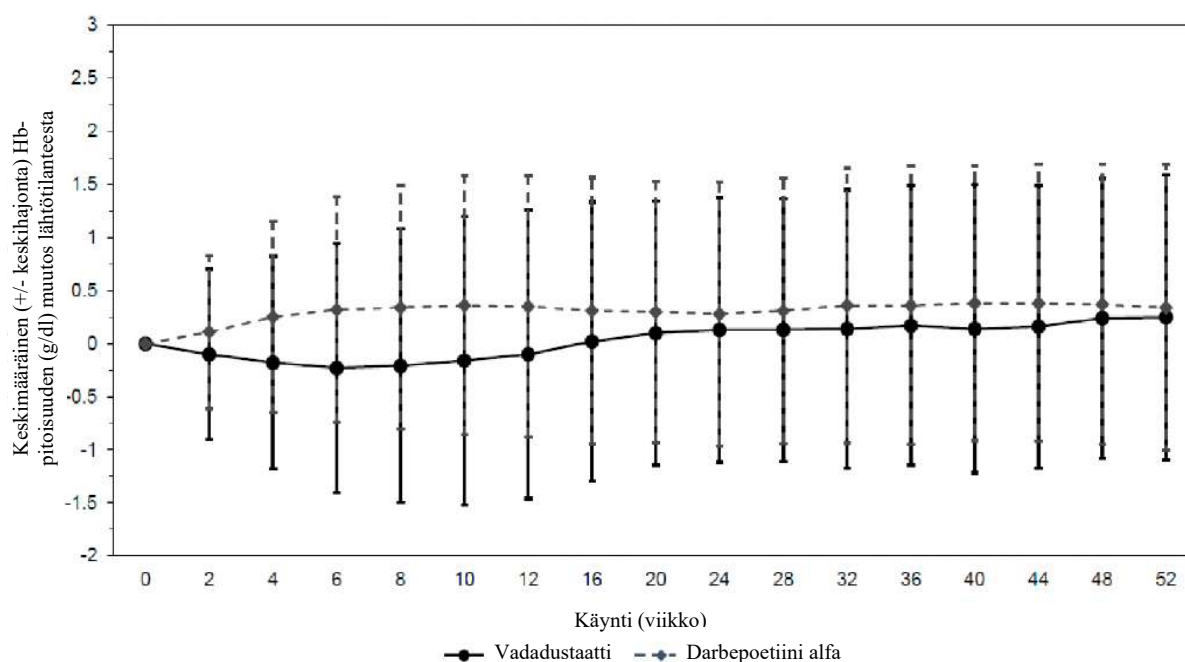
	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoetiini alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetiini alfa N = 1 777
Korjattu muutos lähtötilanteesta (LS-keskiarvo) [95 %:n CI]	1,42 [1,17, 1,68]	1,50 [1,23, 1,76]	0,23 [0,16, 0,29]	0,41 [0,34, 0,48]

CI: luottamusväli; LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo; SD: keskihajonta

Kuva 1: Keskimääräinen (+/- keskihajonta) Hb-pitoisuuden (g/dl) muutos lähtötilanteesta INNO₂VATE 1 Correction -tutkimuksessa



Kuva 2: Keskimääräinen (+/- keskihajonta) Hb-pitoisuuden (g/dl) muutos lähtötilanteesta INNO₂VATE 2 Conversion -tutkimuksessa



Kardiovaskulaariset tulokset

Vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien (MACE) ilmaantuvuutta arvioitiin osana pitkäaikaisen turvallisuuden arviointia kahdessa maailmanlaajuisessa tehotutkimuksessa dialyysista riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Vafseo saavutti ensisijaisen turvallisuuden yhdistelmäpäätetapahtuman, jonka määritelmä oli Vafseo-valmisteeseen vertailukelpoisuus darbepoetiini alfan kanssa ajassa ensimmäiseen MACE-tapahtumaan maailmanlaajuisessa tutkimuspopulaatiossa (vertailukelpoisuusmarginaali 1,3 [riskisuhde (95 %:n luottamusväli) 0,96 (0,83, 1,11)]) (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: INNO₂VATE-tutkimusten 3-kohtaisen MACE-yhdistelmäpäätetapahtuman ja sen sisältämien yksittäisten kardiovaskulaaristen päätetapahtumien analyysi

	Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetiini alfa N = 1 955 n (%)	Riskisuhde [95 %:n CI]
Mikä tahansa vakava kardiovaskulaarinen haittatapahtuma (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83, 1,11]
Kuolema mistä tahansa syystä	253 (13,0)	253 (12,9)	
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	76 (3,9)	87 (4,5)	
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	26 (1,3)	37 (1,9)	

*MACE-haittatapahtumien analyysiin sisällytettiin satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimushoitoa.

CI: luottamusväli; MACE: vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vafseo-valmisteeseen käytöstä kroonisiin sairauksiin liittyvän anemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vadadustaatti imeytyy nopeasti suun kautta otetun kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Mediaaniaika huippupitoisuuteen plasmassa (T_{max}) on noin 2–3 tuntia.

Merkittävää kumuloitumista ei ole havaittu terveille tutkittaville annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Vafseo voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. 450 mg:n Vafseo-tabletin ottaminen tavanomaisen runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi C_{max} -arvoa 27 %:lla ja AUC-arvoa 6 %:lla paastotilassa ottamiseen verrattuna.

Jakautuminen

Vadadustaatti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (vähintään 99,5-prosenttisesti ihmisen plasmassa). Keskimääräinen veren ja plasmaan jakautumisen suhde oli alle 1 (0,50–0,55), mikä viittaa minimaaliseen punasoluihin kertymiseen. Näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla oli 11,6 l.

Biotransformaatio

Vadadustaatti metaboloituu pääasiassa glukuronidoitumalla suoraan UDP-glukuronosyylitransferaasi (UGT) -entsyymien välityksellä O-glukuronidikonjugaateiksi. Päämetaboliitti on vadadustaatti-O-glukuronidi (15 % plasman radioaktiivisuuden AUC-arvosta). Vadadustaattiasyyli-glukuronidi on vähäisempi metaboliitti (0,047 % kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa). Vadadustaatin metaboliitit eivät ole aktiivisia.

Eliminaatio

Vadadustaatin puoliintumisaika dialyysistä riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla oli 9,2 tuntia. Terveille aikuisille suun kautta annetusta radiolaimatusta 650 mg:n vadadustaattikerta-annoksesta poistui 85,9 % (58,9 % virtsan ja 26,9 % ulosteen mukana). Alle 1 % vadadustaatista erittyi (muuttumattomana) virtsaan ja noin 9 % ulosteeseen.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Vadadustaattialtistus dialyysistä riippuvaisilla kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla oli noin 2-kertainen verrattuna terveisiin tutkittaviin. Merkittäviä eroja farmakokinetiikassa (C_{max} -arvossa, AUC-arvossa tai keskimääräisessä puoliintumisajassa) ei havaittu, kun Vafseo annettiin 4 tuntia ennen dialyysia vs. 2 tuntia dialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) ei vaikuttanut merkittävästi vadadustaatin AUC- ja C_{max} -arvoihin terveisiin tutkittaviin verrattuna. Vadadustaatin puoliintumisaika ja ilmeinen kokonaispuhdistuma olivat samankaltaisia maksan toiminnaltaan normaaleilla ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Vadadustaattia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka C).

Ikä, sukupuoli, rotu ja paino

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä iällä (19–104 vuotta), sukupuolella, rodulla tai painolla (47–118 kg) ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta vadadustaatin farmakokinetiikkaan.

Painon ääripäissä (30,1–204 kg) tehty herkkyysanalyysi osoitti annostitrauksen algoritmin käytön johtavan ennustettuihin Hb-pitoisuuksiin, jotka olivat ennalta määritetyn pitoisuusalueen 10–12 g/dl rajoilla. Näin ollen annoksen muuttamista painon ääripäissä ei suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa hiirillä, rotilla, kaniineilla ja koirilla havaittiin liiallisten farmakologisten vaikutusten – kuten trombooseihin ja elinten infarkteihin johtaneen polysytämian ja veren hyperviskositeetin – aiheuttamaa kuolleisuutta kliinisesti oleellisilla annoksilla (joista pienimmät vastasivat 0,04-kertaista terapeutista altistusta suurimmalla suositellulla 600 mg:n annoksella).

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun erityiseen vaaraan ihmisille.

Vadadustaatti ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla suurimmilla emoilte annetuilla annoksilla (rotilla 160 mg/kg/vrk ja kaniineilla 50 mg/kg/vrk), jotka vastasivat 1,7-kertaista ja 0,16-kertaista ihmisen altistusta 600 mg:n annoksella (dialyysista riippumattomien kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden AUC-arvon perusteella). Kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin ainoastaan rotalla annoksella, joka vastasi 1,7-kertaista ihmisen altistusta 600 mg:n annoksella. Ne olivat sikiöiden painon lasku ja luutumisen vähentymisen suurentunut ilmaantuvuus, joista kummankin katsottiin johtuvan tiineiden emojen painon laskusta ja vähentyneestä ruoankulutuksesta. Rotilla tehdyssä annostusta selvittävässä tutkimuksessa emolle huomattavan myrkyllisillä annoksilla havaittiin kuitenkin implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä annoksilla ≥ 120 mg/kg/vrk ja sikiöiden painon laskua annoksella 240 mg/kg/vrk, mutta ei teratogeenisuutta.

Vadadustaatti erittyi rottien maitoon, ja maidon ja plasman sisältämien pitoisuuksien suhde oli enimmillään 14,49.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Hypromelloosi (E 464)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (E 1203)
Makrogoli (E 1521)
Talkki (E 553b)
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172) (Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit)
Punainen rautaoksidi (E 172) (Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit)
Rauta(II,III)oksidi (E 172) (Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

28 tablettia 2:ssa PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksessa, joissa on kussakin 14 x 150 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

98 tablettia 7:ssä PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksessa, joissa on kussakin 14 x 150 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

28 tablettia 2:ssa PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksessa, joissa on kussakin 14 x 300 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

98 tablettia 7:ssä PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksessa, joissa on kussakin 14 x 300 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

28 tablettia 2:ssa PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksessa, joissa on kussakin 14 x 450 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

98 tablettia 7:ssä PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksessa, joissa on kussakin 14 x 450 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadadustaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg vadadustaattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vafseo 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadadustaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Akebia

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadadustaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg vadadustaattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vafseo 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadadustaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AKEBIA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadadustaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 450 mg vadadustaattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vafseo 450 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadadustaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AKEBIA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit
vadamustaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vafseo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vafseo-valmistetta
3. Miten Vafseo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vafseo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vafseo on ja mihin sitä käytetään

Vafseo on lääke, joka lisää hemoglobiinin (punasoluissa oleva proteiini, joka kuljettaa happea elimistön eri osiin) ja punasolujen määrää veressä. Sen sisältämä vaikuttava aine on vadamustaatti.

Vafseo-valmistetta käytetään pitkäaikaista dialyysihoitoa saaville aikuisille krooniseen munuaistautiin liittyvän oireisen anemian (veren alhaisen punasolu- tai hemoglobiinimäärän) hoitoon. Kun hemoglobiinia tai punasoluja on liian vähän, elimistö ei ehkä saa riittävästi happea. Anemian oireita voivat olla esimerkiksi väsymys, voimattomuus tai hengenahdistus.

Miten Vafseo-valmiste toimii

Vafseo suurentaa hypoksian indusoimaksi tekijäksi eli HIF-tekijäksi kutsutun aineen pitoisuutta, mikä lisää punasolujen tuotantoa, kun veren happipitoisuus on pieni. Suurentamalla HIF-tekijän pitoisuutta Vafseo lisää punasolujen tuotantoa ja hemoglobiinin määrää. Tämä parantaa elimistön hapensaantia, mikä saattaa lievittää anemian oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vafseo-valmistetta

Älä ota Vafseo-valmistetta

- jos olet allerginen vadamustaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Vafseo-valmistetta

- jos sinulla on aiemmin todettu **verihyytymiä** ja/tai jos sinulla on verihyytymille altistavia riskitekijöitä. Tämä lääke lisää punasolujen tuotantoa ja saattaa siksi suurentaa verihyytymien muodostumisen riskiä. Riskitekijöitä ovat esimerkiksi:
 - ylipaino
 - diabetes
 - sydäntaudit
 - pitkä vuodelepo leikkauksen tai sairauden vuoksi
 - suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden käyttö.

On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on aiemmin ollut sydänkohtaus, aivohalvaus tai verihyytymiä tai sinulla on muita riskitekijöitä, jotta lääkäri voi päättää, onko tämä lääke sopiva anemiasi hoitoon.

Kerro välittömästi lääkärille, jos epäilet, että sinulla on verihyytymä. Verihyytymän mahdollisista oireista on kuvaus jäljempänä kohdassa 4.

- jos sinulla on **korkea verenpaine** (hypertensio). Vafseo saattaa pahentaa korkeaa verenpainetta. Siksi on hyvin tärkeää, että otat verenpainelääkkeesi säännöllisesti ja mittaat verenpaineesi usein.
- jos sinulla on **vaikkea maksasairaus**
- jos saat **kouristuskohtauksen** tai sinulla esiintyy kouristuskohtausta ennakoivia oireita, kuten päänsärkyä, ärtyneisyyttä, pelkoa, sekavuutta tai epätavallisia tunteita
- jos siirryt **suuriannoksisesta erytropoieesia stimuloivasta hoidosta (ESA-hoidosta)** Vafseo-hoitoon, saatat tarvita punasolusiirtoja tai ESA-hoitoa lisähoitona sillä aikaa, kun lääkäri säätää Vafseo-annostasi.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Vafseo-valmistetta.

Vafseo-valmisteen väärinkäyttö voi lisätä punasolujen määrää ja siten paksuntaa verta. Tämä voi aiheuttaa henkeä uhkaavia sydän- tai verisuoniongelmiä.

Verikokeet

Krooninen munuaistauti voi aiheuttaa anemiaa, joka saattaa suurentaa sydän- ja verisuoniongelmiä ja jopa kuoleman riskiä. Siksi anemiaa on tärkeää hoitaa. Lääkäri mittaa säännöllisesti veresi hemoglobiinin määrän.

Vafseo-hoito saattaa suurentaa veren maksaentsyymiarvoja. Lääkäri mittaa nämä arvot hoidon alussa ja sen jälkeen kerran kuukaudessa ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan.

Lapset ja nuoret

Vafseo-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Vafseo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Vafseo saattaa vaikuttaa siihen, miten muut lääkkeet toimivat, ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Vafseo toimii.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos olet ottanut tai otat parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeet, joita käytetään vähentämään fosfaatin määrää veressä (**fosfaatinsitojat**), kuten **sevelameerikarbonaatti** tai **kalsiumasettaatti**, sekä **rautaa sisältävät** lääkkeet tai ravintolisät, kuten **ferrisitraatti**, **sukroferrinen oksihydroksidi**, **ferrosulfaatti** tai **natriumferrositraatti**
- **probenesidi**, jota käytetään kihdin hoitoon
- **sulfasalatsiini**, jota käytetään vaikeiden tulehduksellisten suolistosairauksien ja nivelreuman hoitoon
- **statiinit**, joita käytetään vähentämään kolesterolin määrää veressä (kuten **simvastatiini**, **rosuvastatiini**, **fluvastatiini** tai **pitavastatiini**)

- **furosemidi** tai **olmesartaani**, joita käytetään korkean verenpaineen hoitoon
- **nelfinaviiri**, **efavirentsi** tai **tsidovudiini**, joita käytetään HIV:n hoitoon
- **topotekaani**, jota käytetään syövän hoitoon
- **famotidiini**, jota käytetään mahahaavan hoitoon
- **metotreksaatti**, jota käytetään syövän ja autoimmuunisairauksien hoitoon
- **sitagliptiini**, jota käytetään diabeteksen hoitoon
- **selekoksibi**, jota käytetään kivun ja tulehduksen hoitoon
- **varfariini**, jota käytetään verihyytymien ehkäisyyn ja hoitoon
- **fenytoiini**, jota käytetään epilepsian hoitoon
- **bentsyylipenisilliini**, jota käytetään infektioiden hoitoon
- **teriflunomidi**, jota käytetään MS-taudin hoitoon
- **p-aminohippurihappo**, jota käytetään diagnostisena aineena munuaistutkimuksissa
- **bupropioni**, jota käytetään masennuksen hoitoon.

Lääkäri päättää, miten näitä lääkkeitä on käytettävä Vafseo-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, kulkeutuuko vadamustaattia ihmisen rintamaitoon.

Lääkäri päättää, voiko Vafseo-valmistetta käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

Ei tiedetä, vaikuttaako Vafseo hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vafseo ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Vafseo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Vafseo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annoksesi

Lääkäri kertoo, millä annoksella sinun on otettava Vafseo-valmistetta. Vafseo-hoito aloitetaan yleensä 300 mg:n annoksella päivässä. Sen jälkeen lääkäri saattaa joko suurentaa tai pienentää päivittäistä annostasi 150 mg:lla kerrallaan. Pienin mahdollinen annos on 150 mg päivässä ja suurin mahdollinen annos 600 mg päivässä.

Ota Vafseo-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

On tärkeää, että lääkäri mittaa säännöllisesti veresi hemoglobiinin määrän. Tuloksen perusteella lääkäri saattaa suurentaa tai pienentää annostasi. Jos hemoglobiinin määrä veressäsi nousee liikaa, hoitosi keskeytetään. Älä aloita hoitoa uudelleen, ennen kuin lääkäri kehottaa sinua tekemään niin, ja käytä vain annosta, jonka lääkäri on määrännyt.

Vafseo-valmisteen ottaminen

- Vafseo kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta veden kanssa.
- Niele Vafseo-tabletti kokonaisuutena pureskelematta tai murskaamatta sitä.
- Ota Vafseo-annoksesi kerran päivässä joka päivä.
- Vafseo-valmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai aterioiden välissä.
- Voit ottaa Vafseo-valmisteen milloin tahansa ennen dialyysia, sen aikana tai sen jälkeen.

Fosfaatinsitojat ja Vafseo

Jos saat hoitoa fosfaatinsitojilla, jotka eivät sisällä rautaa (kuten sevelameerikarbonaatilla tai kalsiumasetaatilla), tai lääkkeillä, jotka sisältävät kalsiumia, magnesiumia tai alumiinia, ota Vafseo vähintään 1 tunti ennen niiden ottamista tai 2 tuntia ottamisen jälkeen, sillä muuten vadaustaatti ei imeydy kunnolla elimistösi. Jos ottamasi fosfaatinsitoja sisältää rautaa, ks. alla olevat tiedot.

Rautaa sisältävät valmisteet ja Vafseo

Jos otat rautaa sisältäviä lääkkeitä tai rautaa sisältäviä fosfaatinsitoja, ota Vafseo vähintään 1 tunti ennen näitä valmisteita. Vadaustaatti ei imeydy kunnolla elimistösi, jollet noudata näitä ohjeita.

Jos otat enemmän Vafseo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja tai suuremman annoksen kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Vafseo-valmistetta

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä ota kahta tablettia saman päivän aikana.
- Jos seuraavaan, normaalin aikataulun mukaiseen annokseesi on **yli 24 tuntia** (vuorokausi), ota unohtunut annos mahdollisimman pian, ja ota seuraava annos seuraavana aikataulun mukaisena päivänä.
- Jos seuraavaan, normaalin aikataulun mukaiseen annokseesi on **alle 24 tuntia** (vuorokausi), jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos seuraavana aikataulun mukaisena päivänä.

Jos lopetat Vafseo-valmisteen otton

Jos lopetat Vafseo-valmisteen ottamisen, anemiasi saattaa pahentua. Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset

Ota **välittömästi** yhteys lääkäriin, jos havaitset mitä tahansa seuraavista:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- korkea verenpaine (hypertensio)
- verihyytymät (tromboemoliset tapahtumat), jotka saattavat johtaa:
 - sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin), jonka oireita voivat olla esimerkiksi kipu rinnassa ja/tai muissa kehonosissa, huimaus, hengenahdistus, pahoinvointi tai oksentelu, ahdistuksen tunne
 - aivohalvaukseen, jonka oireita voivat olla esimerkiksi äkillinen vaikea päänsärky, kouristuskohtaukset, koordinaatiokyvyn heikentyminen, tasapainon heikentyminen
 - verihyytymään keuhkojen verisuonessa (keuhkoveritulppaan), jonka oireita voivat olla esimerkiksi kipu rinnassa tai yläselässä, hengitysvaikeudet, veriyskä
 - verihyytymään laskimossa, esimerkiksi alaraajassa (syvään laskimotukokseen), jonka oireita voivat olla esimerkiksi kivulias turvotus ja punoitus
 - ohimenevään aivoverenkiertohäiriöön (TIA-kohtaukseen), jonka oireita voivat olla esimerkiksi puhe- ja näköhäiriöt, tunnottomuus tai voimattomuus kasvoissa, käsivarsissa tai jaloissa
 - ahtaamaan (valtimo-laskimofistelien tromboosiin tai valtimo-laskimosuntin tromboosiin), jonka oireita voivat olla esimerkiksi ihon läpi näkyvät, suonikohjuja muistuttavat purppuranpunertavat ja pullottavat laskimot.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ripuli.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- kouristuskohtaukset
- matala verenpaine (hypotensio)
- yliherkkyys
- yskä
- ummetus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ylävatskipu
- maksientsyymiarvojen kohoaminen.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- veren bilirubiinin (punasolujen hajoamistuote) määrän lisääntyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vafseo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vafseo sisältää

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttava aine on vadamustaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg vadamustaattia.

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttava aine on vadamustaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg vadamustaattia.

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttava aine on vadadustaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 450 mg vadadustaattia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 0460), natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi (E 464), Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551), magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2, ”Vafseo sisältää natriumia”.

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (E 1203), makrogoli (E 1521), talkki (E 553b), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172) (vain 300 mg:n tableteissa), punainen rautaoksidi (E 172) ja rauta(II,III)oksidi (E 172) (kumpikin vain 450 mg:n tableteissa).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vafseo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja valkoisia, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”VDT” ja vastakkaiselle puolelle ”150”.

Vafseo 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita ja keltaisia, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”VDT” ja vastakkaiselle puolelle ”300”.

Vafseo 450 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita ja vaaleanpunaisia, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”VDT” ja vastakkaiselle puolelle ”450”.

Vafseo kalvopäällysteiset tabletit ovat pahvikoteloissa, jotka sisältävät 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AKEBIA EUROPE Limited
70 Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2
Co. Dublin
D02 R296
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.