

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg vadadustaati

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 300 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg vadadustaati

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 450 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 450 mg vadadustaati

Abiainete täielik loetelu on esitatud punktis 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

8 mm diameetriga ümarad valged tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „VDT“ ja teisel „150“.

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalsed kollased tabletid laiussega 8 mm, pikkusega 13 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „VDT“ ja teisel „300“.

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalsed roosad tabletid laiussega 9 mm, pikkusega 15 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „VDT“ ja teisel „450“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vafseo on näidustatud kroonilise neeruhaigusega seotud sümptomaatilise aneemia raviks pidevat dialüüsravi saavatel täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi vabadustaadiga peab alustama aneemia ravis kogenud arst. Enne ravi alustamist Vafseoga ja annuse suurendamise üle otsustamisel tuleb hinnata aneemia kõiki muid põhjuseid.

Aneemia sümptomid ja tagajärjed võivad sõltuda vanusest, soost ja haiguse üldisest koormusest; arst peab hindama konkreetse patsiendi haiguse kulgu ja seisundit. Lisaks aneemia sümptomite olemasolule on konkreetse patsiendi haiguse kulu ja seisundi hindamisel oluline arvestada selliseid kriteeriume nagu hemoglobiini (Hb) kontsentratsiooni languse kiirus, varasem allumine rauaravile ja erütrotsüütide ülekannete vajaduse risk.

Annustamine

Manustamiseelne hindamine

Rauavarude ja toitumisalaste tegurite hindamine

Kõigil patsientidel tuleb enne ravi ja ravi ajal hinnata rauavarude seisu. Rauaravi tuleb lisaks manustada, kui seerumi ferritiinisaldus on vähem kui 100 mikrogrammi/l või kui transferriini küllastatus seerumis on vähem kui 20%.

Annustamise alustamine

Soovitatav algannus on 300 mg üks kord ööpäevas. Annust ei tohi suurendada sagedamini kui iga 4 nädala järel. Vähendada võib annust sagedamini.

Erütropoeesi stimuleerivate ainete (ESA) kasutamisel üle toodud patsiendid

Ravilt ESA-ga ületoomisel ravile Vafseoga on soovitatav algannus 300 mg üks kord ööpäevas.

Suurelt ravieelselt ESA annuselt ületoodud patsientidel võivad hemoglobiinisaldused algul väheneda enne järkjärgulist naasmist ravieelsele hemoglobiinisaldustele 16. kuni 20. nädalaks (vt lõik 5.1 hemoglobiinisalduste muutuste kohta igas uuringus). Võttes arvesse hemoglobiinisalduse järkjärgulist suurenemist Vafseo kasutamisel, võib üleminekuetapil kaaluda päästva ravina erütrotsüütide ülekannet või ravi ESA-ga, kui hemoglobiinisaldused langevad alla 9,0 g/dl või ravivastust ei loeta vastuvõetavaks (vt lõik 4.4). Erütrotsüütide ülekandeid saavatel patsientidel on soovitatav ülekannete perioodil ravi Vafseoga jätkata. Ajutiselt päästvat ravi ESA-ga saavatel patsientidel tuleb Vafseo kasutamine peatada ja seda võib uuesti jätkata, kui hemoglobiinisaldused on dialüüsi saavatel patsientidel ≥ 10 g/dl. Olenevalt kasutatavast ESA-st tuleb ravi Vafseoga peatada:

- 2 päeva möödumiseni epoetiini viimasest annusest
- 7 päeva möödumiseni alfadarbepoetiini viimasest annusest
- 14 päeva möödumiseni metoksüpolüetüleenglükool-beetaepoetiini viimasest annusest.

Pärast päästvat ravi ESA-ga tuleb Vafseo kasutamist jätkata eelmise annusega või ühe astme võrra suurema annusega ja seejärel annust tiitrida selles jaotises allpool esitatud annuse tiitrimise juhiste järgi.

Annuse tiitrimine

Ravi alustamisel või kohandamisel tuleb jälgida hemoglobiini (Hb) sisaldusi iga kahe nädala järel kuni stabiliseerumiseni ja seejärel vähemalt kord kuus. Annust tuleb kohandada 150 mg sammudega vahemikus 150 mg-st kuni maksimaalse soovitatava ööpäevase annuseni 600 mg, et saavutada või säilitada hemoglobiinisaldused vahemikus 10 kuni 12 g/dl. Annust ei tohi suurendada sagedamini kui iga 4 nädala järel. Vähendada võib annust sagedamini.

Kui hemoglobiinisalduste kliiniliselt olulist suurenemist ei saavutata, ei tohi ravi pärast 24 ravinädalat jätkata. Enne ravi uuesti alustamist Vafseoga tuleb patsiente uurida ebapiisava ravivastuse alternatiivsete põhjuste suhtes ja neid ravida (vt tabel 1).

Tabel 1. Vafseo annuse tiitrimine

Hb väärtuse muutus	Vähem kui 10 g/dl	10 kuni 12 g/dl	Rohkem kui 12 g/dl, kuid vähem kui 13 g/dl	13 g/dl või rohkem
Mitte ükski Hb tõus ei ole suurem kui 1 g/dl 2 nädala jooksul või 2 g/dl 4 nädala jooksul	150 mg suurendada, kui viimase 4 nädala jooksul ei ole annust suurendatud	Säilitada annus	150 mg vähendada	Katkestada Vafseo annustamine, kuni Hb on 12 g/dl või vähem, ja jätkata siis annusega, mis on 150 mg väiksem kui annus enne katkestamist.
Hb suurenemine rohkem kui 1 g/dl mis tahes 2 nädala jooksul või rohkem kui 2 g/dl 4 nädala jooksul	150 mg vähendada või säilitada* annus	150 mg vähendada või säilitada* annus	150 mg vähendada	Kui patsiendi annus oli enne katkestamist 150 mg, jätkata annusega 150 mg.

* Hb ühekordse kõrvalekalde korral ei pruugi annuse vähendamine olla vajalik.

Jälgimine

Ravi alustamisel või kohandamisel tuleb jälgida hemoglobiinisaldust (Hb) iga kahe nädala järel kuni selle stabiliseerumiseni, seejärel kontrollida vähemalt üks kord kuus.

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb hinnata enne ravi alustamist Vafseoga, kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist üks kord kuus ning seejärel olenevalt kliinilisest näidustusest (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, peavad patsiendid võtma annuse niipea, kui see neile meenub samal päeval ja seejärel võtma järgmise annuse järgmisel päeval tavalisel ajal. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust.

Eirirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole Vafseo kasutamine soovitatav, sest sellel rühmal ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Vafseo ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablett manustatakse suu kaudu koos toiduga või ilma ja tuleb närimata tervelt alla neelata.

Vafseot võib võtta ükskõik millal, enne või pärast dialüüsi või dialüüsi ajal.

Vafseot tuleb manustada vähemalt 1 tund enne suukaudseid raua toidulisandeid või preparaate, mille peamiseks koostisosaks on raud või rauda sisaldavad fosfaate siduvad ained. Vadadustaat võib moodustada mitmevalentsete katioonidega kelaate, seetõttu tuleb Vafseot manustada vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast rauda mittesisaldavaid fosfaate siduvaid aineid või muid ravimeid, mille peamiseks koostisosaks on mitmevalentsed katioonid, nagu kaltsium, magneesium või alumiinium (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame-veresoonkonnaga seotud ja suremuse risk

Kontrollrühmaga kliinilises uuringus oli Vafseoga ravitud dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel surma, müokardiinfarkti ja insuldi risk sarnane alfadarbepotiiniga ravimisel esineva riskiga (vt lõik 5.1).

Tõsiste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete või insuldi nähtude või sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja ravida tavaravi juhiste kohaselt. Otsus ravi katkestada või lõpetada peab põhinema kasu-riski suhtel konkreetsel patsiendil.

Trombemboolia nähud

Trombemboolia nähud olid kroonilise neeruhaigusega patsientide kahes aktiivraviga kontrollrühmaga kliinilises uuringus väga sagedad (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb trombemboolia nähu olemasolevate riskiteguritega ja varem esinenud trombemboolia nähtudega (nt süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia ja insult) patsiente hoolikalt jälgida.

Trombemboolia nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja tavaravi juhiste kohaselt ravida. Otsus ravi katkestada või lõpetada peab põhinema kasu-riski suhtel konkreetsel patsiendil.

Maksakahjustus

Vafseo kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (Childi-Pugh' klass C) (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Hepatotoksilisus

Esines Vafseoga seotud ALAT-i, ASAT-i (esinemissagedus sage) aktiivsuse ja/või bilirubiinisalduse (esinemissagedus aeg-ajalt) suurenemist (vt lõik 4.8). ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb hinnata enne ravi alustamist Vafseoga, kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist üks kord kuus ning seejärel olenevalt kliinilisest näidustusest (vt lõik 4.2).

Kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine on > 3 x üle normi ülempiiri koos bilirubiinisalduse suurenemisega > 2 x üle normaalse vahemiku ülempiiri või kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus püsib > 3 x üle normaalse vahemiku ülempiiri, tuleb Vafseo kasutamine lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hüpertensiooni süvenemine

Vafseo manustamisega kroonilise neeruhaigusega patsientidele võib kaasneda hüpertensiooni süvenemine (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb jälgida enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt sagedusega, mis sõltub patsiendi konkreetsest olukorrast ja kohalikest kliinilistest tavadest. Patsientidele tuleb rõhutada hüpertensiooni ravi juhiste järgimise ja vererõhu jälgimise tähtsust.

Krambid

Vadadustaadi kasutamisel esines patsientidel sageli krampe (vt lõik 4.8). Vadadustaadi kasutamisel patsientidel, kellel on esinenud krampe või tõmbusi, epilepsiat või krampide tekkimist soodustavaid seisundeid, näiteks kesknärvisüsteemi infektsioone, tuleb olla ettevaatlik. Otsus ravi katkestada või lõpetada peab põhinema kasu-riski suhtel konkreetsel patsiendil.

Algne Hb-sisalduste langus ravilt ESA-ga ületoodud patsientidel

Patsientide ületoomisel ravilt ESA-ga ravile Vafseoga võivad hemoglobiinisaldused algul langeda, eelkõige patsientidel, kes said ravieelselt suuri ESA annuseid. Üldjuhul, mida suurem on ravieelne ESA annus, seda sügavamale hemoglobiinisaldused algul langevad enne sisalduste järkjärgulise naasmiseni ravieelsete hemoglobiinisaldusteni 16. kuni 20. nädalaks (vt lõik 5.1 hemoglobiinisalduste muutuste kohta ravi ajal igas uuringus). Üleminekuetapil võib kaaluda päästva ravina erütrotsüütide ülekannet või ravi ESA-ga, kui hemoglobiinisaldused langevad alla 9,0 g/dl või ravivastust ei loeta vastuvõetavaks. Erütrotsüütide ülekandeid saavatel patsientidel on soovitatav ülekannete perioodil ravi Vafseoga jätkata. Ajutiselt päästvat ravi ESA-ga saavatel patsientidel tuleb Vafseo kasutamine peatada ja seda võib uuesti jätkata, kui hemoglobiinisaldused on dialüüsi saavatel patsientidel ≥ 10 g/dl (vt lõik 4.2).

Ebapiisav ravivastus

Kui ravivastus ravile vadadustaadiga on ebapiisav, tuleb otsida põhjustavaid tegureid. Hindamisel tuleb võtta arvesse retikulotsüütide arvu. Kui ravivastuse puudumise tüüpilised põhjused on välistatud ja patsiendil on retikulotsütopeeniat, tuleb kaaluda luuüdi uurimist. Kui pärast 24 nädalat kestnud ravi ei ole ebapiisava ravivastuse põhjust leitud, tuleb ravi Vafseoga lõpetada.

Väärkasutamine

Väärkasutamisel võib erütrotsüütide maht liigselt suurened. See võib tekitada eluohtlikke tüsistusi.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vadadustaat oli metaboolset stabiilne *in vitro* ning tsütokroom P450-te (CYP-ide) kaudu toimuv metabolism on minimaalne. Metabolismi rajad olid oksüdeerimine ja peamiselt glükuroonimine. Peamist tsirkuleerivat metaboliiti vadadustaat-O-glükuroniidi katalüüsisid mitu uridiini 5'-difosfo-glükuronosüültransferaasi (UGT-d, UGT1A1, 1A7, 1A8 ja 1A9).

Vadadustaadil on potentsiaalselt kliiniliselt olulised koostoimed rinnavähi resistentusvalgu (BCRP) substraatide, OAT3 substraatide, OAT1/3 inhibiitorite ja CYP2C9 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks.

Vadadustaat oli *in vitro* katsetes CYP2B6 indutseerija ja CYP2C8 inhibiitor ning põhjustas CYP3A4 allareguleerimist. Kuid *in vivo* ei ole neid koostoimeid uuritud.

Teiste ravimite mõju vabadustaadi farmakokineetikale

Raua toidulisandid, fosfaate siduvad ained ja muud ravimid, mille peamine koostisosa on mitmevalentsed katioonid.

Manustamine koos suukaudsete raua toidulisanditega (nt raudtsitraat, raudsulfaat, naatriumraudtsitraat), rauda sisaldavate ravimitega, rauda sisaldavate fosfaate siduvate ainetega (nt raudtsitraat, sahharo-raud-oksühüdroksoid) ja rauda mittesisaldavate fosfaate siduvate ainetega (kaltsiumatsetaat, sevelameerkarbonaat) vähendab vabadustaadi kontsentratsiooni ($C_{\max}$ ja AUC).

Manustamine koos suukaudsete rauapõhiste ravimitega vähendas vabadustaadi biosaadavust AUC_{∞} ja $C_{\max}$ osas kuni 90% ja 92%.

Manustamine koos rauda mittesisaldavate fosfaate siduvate ainetega vähendas vabadustaadi biosaadavust AUC_{∞} ja $C_{\max}$ osas kuni 55% ja 52%.

Vafseot tuleb manustada vähemalt 1 tund enne suukaudseid raua toidulisandeid, ravimeid, mille peamine koostisosa on raud või rauda sisaldavad fosfaate siduvad ained. Vafseot tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast rauda mittesisaldavaid fosfaate siduvaid aineid või muid ravimeid, mille peamine koostisosa on mitmevalentsed katioonid, nagu kaltsium, magneesium või alumiinium.

Orgaaniliste anioonide transporterite (OAT) OAT1/OAT3 inhibiitorid

Manustamine koos probenetsiidiga, mis on OAT1/OAT3 inhibiitor, suurendas vabadustaadi AUC väärtusi peaaegu 2 korda. Manustamisel koos tugevate või mõõdukate OAT1 või OAT3 inhibiitoritega (nt bensüülpenitsilliin, teriflunomiid või p-aminohippurhape) tuleb olla patsientide ravimisel ettevaatlik ja hinnata neid vabadustaadi liiga tugeva toime suhtes. Potentsiaalsete kõrvaltoimete ja annuse kohandamise kohta Hb sisalduse kiire suurenemise korral vt lõigud 4.8 ja 4.2.

Vabadustaadi toime teiste ravimite farmakokineetikale

BCRP substraadid ja mõningad statiinid

Vabadustaadi võib suurendada samaaegsel kasutamisel BCRP substraatide ja mõningate statiinide AUC-d. Võib osutada vajalikuks kohandada samaaegseks raviks määratud BCRP substraatide annust. On uuritud järgmisi (vt tabel 2).

Tabel 2. Vabadustaadi potentsiaalselt kliiniliselt olulised koostoimed BCRP substraatide ja valitud statiinidega

Samaaegselt manustatav ravim	Toime kontsentratsioonile	Kliiniline märkus
sulfasalasiin	Sulfasalasiini AUC 4,5-kordne ↑; aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon oluliselt ei muutunud	Jälgida sulfasalasiini kõrvaltoimete nähtude suhtes.
simvastatiin	Simvastatiini AUC ~2-kordne ↑	Piirata simvastatiini maksimaalset annust Vafseot kasutavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel 20 mg-ga ööpäevas. Jälgida simvastatiini kõrvaltoimete nähtude suhtes.
rosuvastatiin	Rosuvastatiini AUC ja $C_{\max}$ -i 2- kuni 3-kordne ↑	Piirata rosuvastatiini maksimaalset annust Vafseot kasutavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel 10 mg-ga ööpäevas. Jälgida rosuvastatiini kõrvaltoimete nähtude suhtes.

Lisaks sulfasalasiinile, simvastatiinile ja rosuvastatiinile tuleb jälgida patsienti samaaegselt manustatavate BCRP substraatide, nagu fluvastatiin, nelfinaviir, pitavastatiin ja topotekaan, liiga tugeva toime nähtude ja nende annuse vähendamise vajaduse suhtes.

OAT3 substraadid

Vadadustaat võib suurendada samaaegsel manustamisel OAT3 substraatide AUC-d. Furosemiidi (40 mg) AUC suurenes pärast Vafseo korduvaid annuseid (600 mg üks kord ööpäevas) 2 korda. Patsienti tuleb jälgida samaaegselt manustatavate OAT3 substraatide, nagu famotidiin, furosemiid, metotreksaat, olmesartaan, sitagliptiin ja zidovudiin, liiga tugeva toime nähtude suhtes.

Võib osutuda vajalikuks kohandada samaaegselt manustatava OAT3 substraadi annust.

CYP2C9 substraadid

Vadadustaadi (600 mg) samaaegsel manustamisel tselekoksiibiga (200 mg) suurenesid tselekoksiibi C_{max} ja AUC vastavalt 60% ning 11%. Seetõttu tuleb varfariini või muid kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2C9 substraate (nt fenütoiin) kasutavate patsientide ravimisel vadadustaadiga olla ettevaatlik ja neid hinnata liiga tugeva toime suhtes.

CYP2B6 substraadid

Vadadustaat on *in vitro* CYP2B6 indutseerija. Vadadustaadi manustamine koos CYP2B6 tundlike substraatidega (nt efavirens, bupropioon) võib muuta nende farmakokineetikat, seetõttu peab olema ettevaatlik vadadustaadi manustamisel koos CYP2B6 substraatidega.

CYP3A4 substraadid

In vitro andmete põhjal võib vadadustaat potentsiaalselt CYP3A4 alla suruda. Vadadustaadi manustamisel koos CYP3A4 substraatidega võib nende farmakokineetika muutuda ja seetõttu tuleb olla vadadustaadi manustamisel koos CYP3A4 substraatidega ettevaatlik.

CYP2C8 substraadid

Vadadustaat võib *in vitro* andmete põhjal CYP2C8 inhibeerida ja seetõttu suurendada CYP2C8 substraatide kontsentratsiooni ning seetõttu tuleb olla vadadustaadi manustamisel koos CYP2C8 substraatidega ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vadadustaadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida vadadustaadi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas vadadustaat eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetika andmed loomadel on näidanud, et vadadustaat eritub piima (täpsemalt vt lõik 5.3). Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine vadadustaadiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita vadadustaadi toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vafseo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed põhinevad koondandmetel kroonilise neeruhaigusega, dialüüsisist sõltuvate patsientide aktiivravi kontrollrühmaga kahe uuringu kohta; milles 1947 patsienti raviti Vafseoga ja 1955 raviti alfadarbepoetiiniga, sealhulgas 1514 said ravi vähemalt 6 kuud ja 1047 kasutas Vafseot kauem kui üks aasta.

Kõige sagedamad ($> 10\%$) kõrvaltoimed vabadustaadiga ravitud patsientidel on trombemboolia nähud (13,7%), kõhulahtisus (12,7%) ja hüpertensioon (11,1%).

Kõige sagedamad ($\geq 1\%$) tõsised kõrvaltoimed vabadustaadiga ravitud patsientidel on trombemboolia nähud (10,0%), hüpotensioon (1,6%) ja hüpertensioon (1,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) ning on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		Peavalu Krambid ^a	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon Trombemboolia nähud ^a	Hüpotensioon Ülitundlikkus	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Kõhukinnisus Iiveldus Oksendamine Valu ülakõhus	
Uuringud		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ^b	Vere bilirubiinisalduse suurenemine

a) Lisateavet vt allpool „Trombemboolia nähud“ ja „Krambid“.

b) Hõlmab eelistermineid transaminaaside aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalle.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombemboolia nähud

Insulte esines vabadustaadiga ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 0,8%-l vs 0,9 %-l (0,5 vs 0,5 nähtu 100 patsiendiaasta kohta).

Süvaveenitromboosi juhte esines vabadustaadi ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 0,7%-l vs 0,5%-l (0,4 vs 0,3 nähtu 100 patsiendiaasta kohta).

Kopsuarteri trombemboolia juhte esines vabadustaadi ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 0,3 %-l vs 0,5%-l (0,2 vs 0,3 nähtu 100 patsiendiaasta kohta).

Transitoorseid isheemilisi atakke esines vabadustaadi ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 0,8 %-l vs 0,4 %-l (0,5 vs 0,3 nähtu 100 patsiendiaasta kohta).

Ägedat müokardiinfarkti esines vabadustaadi ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 4,3%-l vs 4,2%-l (3,1 vs 2,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Arteriovenoosse siiriku tromboosi juhte esines vabadustaadi ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 1,1%-l vs 1,1%-l (0,9 vs 1,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Arteriovenoosse fistuli tromboosi esines vabadustaadi ja alfadarbepoetiini rühmades vastavalt 3,0%-l vs 2,3%-l (2,1 vs 1,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Teavet südame-veresoonkonnaga seotud ja suremuse riski ja trombemboolia sageduse suurenemise kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Maksaensüümide aktiivsuse ja vere bilirubiinisalduse suurenemine

Vafseost põhjustatud maksarakkude kahjustust esines aeg-ajalt (vähem kui 0,2 %-l patsientidest). Enamik juhtudest ei olnud tõsised ning olid asümptomaatilised ja taandusid pärast Vafseo kasutamise lõpetamist. Aeg tekkimiseni jäi üldjuhul esimese 3 ravikuu hulka. Maksaensüümide analüüsides kõrvalkaldded: ALAT-i (3 x normi ülempiirist) ja ASAT-i (3 x normi ülempiirist) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse (2 x normi ülempiirist) suurenemist seerumis esines vastavalt 1,8%-l, 1,4%-l ja 0,3%-l Vafseoga ravitud patsientidest. Dialüüsist mittesõltuva kroonilise neeruhaiguse kliinilises uuringus esines ühel patsiendil tõsise kõrvaltoimena liigitatud maksarakkude kahjustuse juhtum koos kollatõvega, mis tekkis ligikaudu 8 nädala möödumisel Vafseo kasutamise alustamisest. Selle juhtumi puhul oli mitu kaasnevat tegurit ning see taandus pärast Vafseo ja teiste samaaegselt kasutatud ravimite kasutamise lõpetamist. See üks juhtum ei vastanud Hy reegli kriteeriumitele oluliselt suurenenud aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsuse tõttu, mis eelnes bilirubiinisalduse suurenemisele, näidates kolestaasi kaasnevat mõju bilirubiinisalduse suurenemisele.

Krambid

Dialüüsist sõltuvatest kroonilise neeruhaigusega patsientidest tekkisid krambid vabadustaadi rühmas 1,6 %-l (1,1 nähtudega patsienti ravimi kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) ja alfadarbepoetiini rühmas 1,6 %-l (1,3 nähtudega patsienti ravimi kasutamise 100 patsiendiaasta kohta) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vabadustaadi üleannustamisel võivad tugevneda selle farmakoloogilised toimed, nagu hemoglobiinisalduse suurenemine ja sekundaarne polütsüteemia. Vabadustaadi üleannustamist tuleb ravida kliiniliselt sobival viisil (nt vähendada Vafseo annust või lõpetada selle kasutamine) ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravida kliinilise näidustuse kohaselt. Dialüüsiga saab eemaldada ligikaudu 16% vabadustaadi annusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aneemiavastased preparaadid, teised aneemiavastased preparaadid, ATC-kood: B03XA08

Toimemehhanism

Vadadustaat on hüpoksiast indutseeritud faktori prolüülhüdroksülaasi inhibiitor, mis suurendab hüpoksiast indutseeritud faktori sisaldust rakkudes, stimuleerides sellega endogeenset erütropoetiini (EPO) produktsiooni, suurendades raua mobilisatsiooni ja erütrotsüütide produktsiooni, mille tulemusena Hb-sisaldus järk-järgult suureneb (vt joonised 1 ja 2).

Südame elektrofüsioloogia

Vadadustaat ei põhjustanud tervetel uuringus osalejatel pärast 600 mg ja 1200 mg annust kliiniliselt olulist QTc pikenemist

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vafseo efektiivsust ja ohutust kasutamisel üks kord ööpäevas aneemia raviks kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel uuriti võrreldes alfadarbepoetiiniga kahes ülemaailmses mitmekeskuselises, randomiseeritud, aktiivraviga kontrollrühmaga, mittehalvemuse avatud uuringus dialüüsist sõltuvatel patsientidel.

Dialüüsist sõltuva kroonilise neeruhaiguse korral Vafseot kasutanud rühmas olid 19- kuni 93-aastased patsiendid, 55,9% olid mehed ning euroopiidsest rassist, latiinosid ja mustanahalisi (sealhulgas afroameeriklasi) ning asiaatidest patsiente oli vastavalt 64,5%, 38,5%, 24,1% ja 4,5%.

Mõlemas uuringus tuli järeldada vadadustaadi mittehalvemust alfadarbepoetiiniga võrreldes, kui kahe ravirühma keskmise Hb-sisalduse hinnangulise keskmise muutuse vahe 95% usaldusvahemiku alampiir ületas ravieelsega võrreldes eelnevalt määratletud mittehalvemuse piiri -0,75 g/dl. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati Vafseot algannusega 300 mg üks kord ööpäevas või alfadarbepoetiini, mida manustati määratud ravi kohaselt subkutaanselt või intravenoosselt, 52 nädala jooksul, et hinnata efektiivsuse tulemusnäitajaid. Vafseo annust suurendati/vähendati 150 mg sammudena tasemeni 600 mg, et saavutada patsiendi Hb-sisalduse eesmärk. Pärast 52 nädala täitumist jätkasid patsiendid uuringuravi kasutamist pikaajalise ohutuse hindamiseks, kuni saavutati sündmusest tingitud oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular event*, MACE) tulemusnäitajad. Iga uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli Hb-sisalduse keskmise muutuse erinevus ravieelsest kuni esmase hindamisperioodini (24 kuni –36. nädal). Peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli Hb-sisalduse keskmise muutuse erinevus ravieelsest kuni teisele hindamisperioodini (40. kuni 52. nädal). Esmane ohutusalane tulemusnäitaja oli aeg esimese olulise kardiovaskulaarse kõrvaltoime tekkeni. Olulist kardiovaskulaarset kõrvaltoimet määratleti suremusena ükskõik millisel põhjusel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarktina ja surmaga mittelõppenud insuldina.

Aneemia ravi

Kaks uuringut (INNO₂VATE 1 ja INNO₂VATE 2) viidi läbi dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel, kelle ravieelsed Hb väärtused olid USA-s 8,0 kuni 11,0 g/dl, ja väljaspool USA-d 9,0 kuni 12,0 g/dl. Uuringus INNO₂VATE 1 osalesid hiljuti diagnoositud dialüüsist sõltuvad kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsiendid, kes olid alustanud dialüüsi saamist 16 nädala jooksul enne uuringus osalemise alustamist ning kas ei olnud kasutanud erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA), olid ESA-sid varem piiratult kasutanud või said ESA-dega säilitusravi. Uuringus INNO₂VATE 2 osalesid kauem kui 12 nädalat pikaajalist dialüüsravi saanud patsiendid, kes olid üle toodud varasemalt ravilt ESA-dega. Mõlemas uuringus saavutati Vafseo

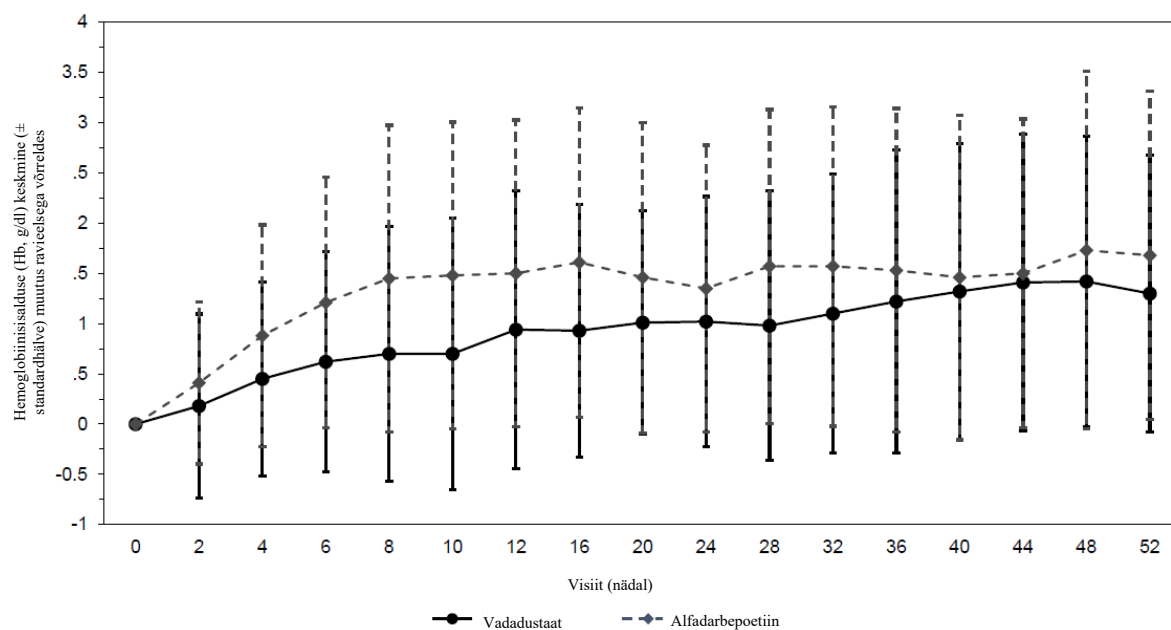
kasutamisel esmane Hb tulemusnäitaja eelnevalt määratletud mittehalvemuse piirmäära (-0,75 g/dl) kohaselt. Esmase ja teisese efektiivsuse tulemusnäitajaga seotud tulemused on esitatud tabelis 4. Hemoglobiinisalduse muutused ravi ajal kummaski uuringus on esitatud joonisel 1 ja joonisel 2.

Tabel 4. Uuringud INNO₂VATE

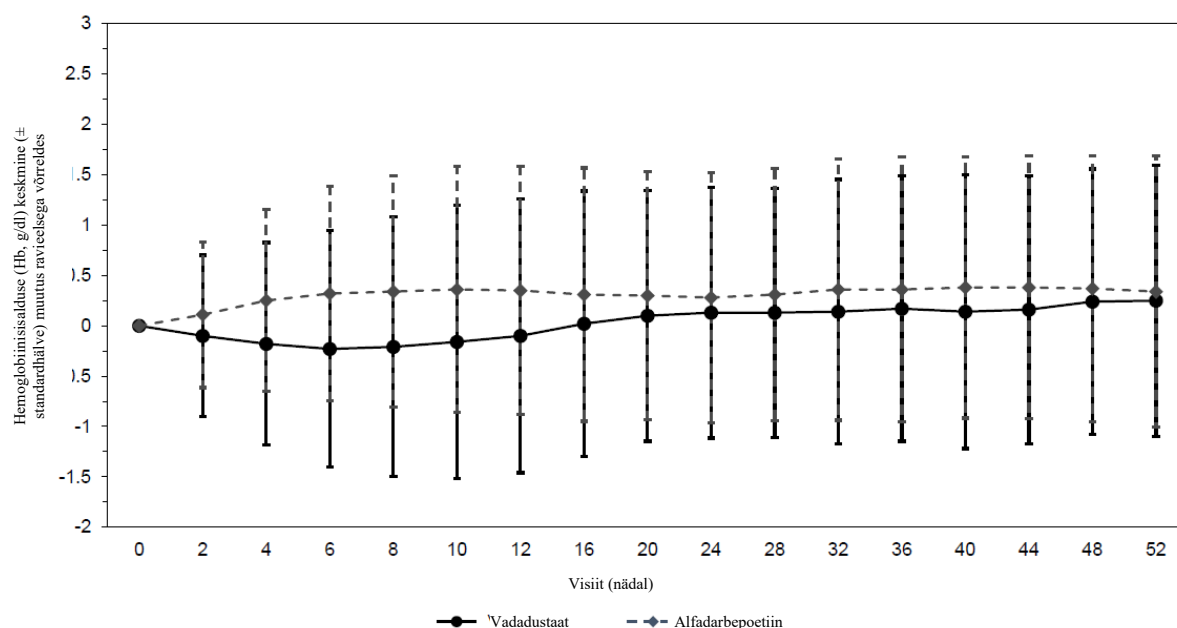
	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hemoglobiin (g/dl)	Vafseo N = 181	Alfadarbepoetiin N = 188	Vafseo N = 1777	Alfadarbepoetiin N = 1777
Ravieelne keskmine (standardhälve)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Esmase tulemusnäitaja 24. kuni 36. nädala keskmine (standardhälve)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Kohandatud keskmine muutus ravieelselt (vähimruutude keskmine) [95% usaldusvahemik]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Peamise teisese tulemusnäitaja 40. kuni 52. nädala keskmine (standardhälve)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes (vähimruutude keskmine) [95% usaldusvahemik]	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: usaldusvahemik; LSM: vähimruutude keskmine; SD: standardhälve

Joonis 1. Hemoglobiinisalduse (Hb, g/dl) keskmine (± standardhälve) muutus ravieelsega võrreldes uuringus INNO₂VATE 1, parandus



Joonis 2. Hemoglobiinisalduse (Hb, g/dl) keskmine muutus ravieelsega võrreldes uuringus INNO₂VATE 2, teisendus



Kardiovaskulaarsed ravitulemused

Oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedust hinnati kahes ülemaailmses dialüüsi sõltuvate kroonilise neeruhaigusega patsientide efektiivsusuuringus pikaajalise ohutuse hindamise käigus. Vafseo vastas ohutuse esmase liittulemusnäitajale, mis määratleti kui Vafseo mittehalvumus alfadarbepoetiinist aja osas olulise kardiovaskulaarse kõrvaltoime tekkimiseni ülemaailmses uuringupopulatsioonis (1,3 mittehalvumuse piirmäär [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) oli 0,96 (0,83; 1,11)] (vt tabel 5).

Tabel 5. 3-punktilise suurema südame-veresoonkonnaga seotud nähu liitnäitaja ja kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate analüüs uuringus INNO₂VATE

	Vafseo N = 1947 n (%)	Alfadarbepoetiin N = 1955 n (%)	Riskitiheduste suhe [95 % usaldusvahemik]
Ükskõik milline oluline südame-veresoonkonna kõrvaltoime	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Surm mis tahes põhjusel	253 (13,0)	253 (12,9)	
Surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt	76 (3,9)	87 (4,5)	
Surmaga mittelõppenud insult	26 (1,3)	37 (1,9)	

* Oluliste südame-veresoonkonna kõrvaltoimete analüüsid tehti randomiseeritud uuringus osalejate põhjal, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vafseoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme krooniliste häiretega seotud aneemia ravi alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Vadadustaat imendub pärast ühekordseid ja korduvaid suukaudseid annuseid kiiresti. Mediaanne aeg maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saavutamiseni ($T_{\max}$) on ligikaudu 2 kuni 3 tundi.

Pärast korduvaid annuseid ei ole tervetel uuringus osalejatel olulist akumulatsiooni täheldatud.

Vafseot võib võtta koos toiduga või ilma. 450 mg Vafseo tableti manustamisel standardse suure rasvasisaldusega toidukorraga vähenes $C_{\max}$ 27% ja AUC vähenes 6% võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Vadadustaat seondub tugevalt valkudega (inimese vereplasmas 99,5% või rohkem). Keskmise vere ja plasma suhe oli vähem kui 1 (0,50 kuni 0,55), mis näitab minimaalset eraldumist erütrotsüütidesse. Kroonilise neeruhaigusega patsientidel oli näiv jaotumisruumala (V_d/F) 11,6 l.

Biotransformatsioon

Vadadustaat metaboliseerub eelkõige otsese glükuronisatsiooni teel UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide toimele O-glükuroniidi konjugaatideks. Peamine metaboliit on vadadustaat-O-glükuroniid (15% plasma radioaktiivsuse AUC-st). Vadadustaat-atsüülglükuroniid (0,047% kogu plasma radioaktiivsusest) on vähetähtis metaboliit. Vadadustaadi metaboliidid ei ole aktiivsed.

Eritumine

Vadadustaadi poolväärtusaeg dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel oli 9,2 tundi. Pärast radiomärgistatud vadadustaadi ühekordset suukaudset annust 650 mg tervetele täiskasvanutele eritus 85,9% annusest (58,9% uriiniga ja 26,9% väljaheitega). Vadadustaadist (muutumatul kujul) eritus vähem kui 1% uriiniga ja ligikaudu 9% väljaheitega.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Neerukahjustus

Vadadustaadi kontsentratsioonid dialüüsist sõltuvatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel olid ligikaudu 2 korda suuremad kui tervetel uuringus osalejatel. Vafseo manustamisel 4 tundi enne või 2 tundi pärast dialüüsi olulisi erinevusi farmakokineetikas ($C_{\max}$, AUC või keskmine poolväärtusaeg) ei täheldatud.

Maksakahjustus

Mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B) ei mõjutanud oluliselt vadadustaadi AUC-d või $C_{\max}$ -i tervete uuringus osalejatega võrreldes. Vadadustaadi poolväärtusaeg ja näiv kogu keha kliirens olid normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel ja mõõduka maksafunktsiooniga uuringus osalejatel võrreldavad. Vadadustaadi kasutamist raske maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass C) korral ei ole uuritud.

Vanus, sugu, rass ja kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud vanuse (19 kuni 104 aastat), soo, rassi või kehakaalu (47 kuni 118 kg) kliiniliselt olulist mõju vadadustaadi farmakokineetikale.

Tundlikkuse analüüs äärmuslike kehakaaludega (30,1 kuni 204 kg) näitas, et annuse tiitrimise algoritmi kohaselt on prognoositavad Hb sisaldused eelnevalt määratud vahemikus 10 kuni 12 g/dl. Seetõttu äärmuslike kehakaalude korral annuse kohandamist ei soovitata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, küülikutel ja koertel suuremat liiga tugevate farmakoloogiliste toimete tõttu, nagu polütsüteemia ja vere hüperviskoossus, mis põhjustavad tromboosi ja elundi infarkti, kliiniliselt olulistel annusetasemetel (alates 0,04-kordsetest kontsentratsioonidest kuni maksimaalse soovitatava raviannuseni 600 mg).

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muud kahjulikku toimet inimesele.

Vadadustaat ei ole rottidele ega küülikutele teratogeenne kuni suurima uuritud annusetasemeni emasloomal (vastavalt 160 mg/kg ööpäevas ja 50 mg/kg ööpäevas), millele vastab vastavalt 1,7- ja 0,16- kordne kontsentratsioon inimesel 600 mg annuse korral (dialüüsist mittesõltuvate kroonilise neeruhaigusega patsientide AUC põhjal). Toimeid arengule täheldati ainult rottidel annusetasemetel, millele vastab 1,7-kordne kontsentratsioon inimesel 600 mg annuse korral; need väljendusid loote kehakaalu vähenemises ja skeleti vähenenud luustumise sagenemises, mida mõlemat loeti sekundaarseks emasloomade kehakaalu ja toidutarbimise vähenemise suhtes. Kuid rottide annuse kindlaksmääramise uuringus suurenesid emasloomal olulist toksilisust põhjustavate annuste korral implantatsioonijärgsed kaod annusel ≥ 120 mg/kg ööpäevas ja vähenes loote kehakaal annusel 240 mg/kg ööpäevas, kuid ilma teratogeensuseta.

Vadadustaat eritus rottide piima, piima ja plasma suhtega kuni 14,49.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat
Hüpromelloos (E464)
Ränidioksiid, kolloidne, veevaba (E551)
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172) (Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid)
Punane raudoksiid (E172) (Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid)
Must raudoksiid (E172) (Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 tabletti kahes PVC/alumiiniumfooliumist blistris 14 x 150 mg õhukese polümeerikattega tabletiga
98 tabletti seitsmes PVC/alumiiniumfooliumist blistris 14 x 150 mg õhukese polümeerikattega tabletiga

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 tabletti kahes PVC/alumiiniumfooliumist blistris 14 x 300 mg õhukese polümeerikattega tabletiga
98 tabletti seitsmes PVC/alumiiniumfooliumist blistris 14 x 300 mg õhukese polümeerikattega tabletiga

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 tabletti kahes PVC/alumiiniumfooliumist blistris 14 x 450 mg õhukese polümeerikattega tabletiga
98 tabletti seitsmes PVC/alumiiniumfooliumist blistris 14 x 450 mg õhukese polümeerikattega tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. aprill 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vadamustaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg vadamustaati

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vafseo 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vabadustaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Medice

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vadamustaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg vadamustaat

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vafseo 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vabadustaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Medice

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vavadustaati

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 450 mg vavadustaati

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vafseo 450 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vabadustaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Medice

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

vadadustaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vafseo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vafseo võtmist
3. Kuidas Vafseot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vafseot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vafseo ja milleks seda kasutatakse

Vafseo on ravim, mis suurendab vere hemoglobiinisaldust (hemoglobiin on teie vere punaliblede sisalduv valk, mis kannab kehas hapnikku laiali) ja punaliblede arvu veres. See sisaldab toimeainena vadadustaati.

Vafseot kasutatakse kroonilise neeruhaigusega seotud sümptomaatilise aneemia (vere punaliblede või hemoglobiini sisalduse vähenemine veres) raviks pikaajalist dialüüsravi saavatel täiskasvanutel. Hemoglobiini või vere punaliblede vähesuse tõttu ei pruugi teie keharakud saada piisavalt hapnikku. Aneemia võib tekitada selliseid sümptomeid nagu väsimus, nõrkus või õhupuudus.

Kuidas Vafseo toimib

Vafseo suurendab hüpoksiast indutseeritud faktori (HIF) sisaldust, mis suurendab teie vere punaliblede produktsiooni, kui hapnikusisaldus on madal. Hüpoksiast indutseeritud faktori sisalduse suurendamisega suurendab Vafseo punaliblede produktsiooni ja hemoglobiinisaldust. See parandab teie keha hapnikuvarusust ja võib vähendada teie aneemia sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Vafseo võtmist

Vafseot ei tohi võtta

- kui olete vadadustaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vafseo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on esinenud **verehüübeid** ja/või teil on verehüüvete tekkimiseks riskitegureid. See ravim suurendab vere punaliblede produktsiooni, mis võib suurendada verehüüvete tekkimise riski. Riskitegurid on näiteks:
 - ülekaal
 - diabeet
 - südamehaigused
 - pikaajaline lamamine operatsiooni või haiguse tõttu
 - suukaudsete rasestumisvastaste vahendite võtmineÖelge arstile, kui teil on olnud südameinfarkt, insult või verehüübed või esinevad riskitegurid, et teie arst saaks otsustada, kas see ravim sobib teie aneemia raviks. Öelge kohe arstile, kui arvate, et teil on tekkinud verehüüve. Verehüüvete võimalike sümptomite kirjelduse leiate allpool lõigus 4;
- kui teil on **kõrge vererõhk** (hüpertensioon). Vafseo võib teie kõrget vererõhku süvendada. Seetõttu on väga tähtis võtta regulaarselt kõrge vererõhu ravimeid ja kontrollida sageli oma vererõhku;
- kui teil on **raske maksahaigus**;
- kui teil tekib **kramp** või tekivad tõmbused või võimalikud krambi tekkimise hoiatusnähud, näiteks peavalu, ärrituvus, hirm, segasus või ebatavalised tunded;
- kui tulete üle **suurtes annustes erütropoeesi stimuleeriva aine (ESA)** kasutamisel, võib teil olla vaja lisaks punaliblede ülekannet või ESA-t kasutada, kuni arst kohandab teie Vafseo annust.

Enne Vafseo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on mõni eespool nimetatud seisund.

Väärkasutamine võib põhjustada vere punaliblede arvu suurenemist ja seega verd paksendada. See võib tekitada südamel või veresoontel eluohtlikke probleeme.

Vereanalüüsid

Krooniline neeruhaigus võib põhjustada aneemiat, mis võib suurendada südame ja veresoonte probleemide tekkimise ja isegi surma ohtu. Seetõttu on tähtis teie aneemiat ravida. Teie arst kontrollib regulaarselt teie vere hemoglobiinisaldust.

Ravi võib suurendada maksaensüümide aktiivsust. Arst kontrollib regulaarselt nende ensüümide aktiivsust teie veres, ravi algul ja seejärel ravi esimese 3 kuu jooksul kord kuus.

Lapsed ja noorukid

Vafseot ei tohi anda lastele ja alla 18-aastastele noorukitele. Selle kasutamise kohta sellel rühmal ei ole piisavalt teavet.

Muud ravimid ja Vafseo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Vafseo võib mõjutada teiste ravimite toimet ja ravimid võivad mõjutada Vafseo toimet.

Eelkõige öelge oma arstile või apteekrile, kui te olete võtnud või võtate mõnda järgmist ravimit:

- ravimid, mida kasutatakse vere fosfaatide sisalduse vähendamiseks (ehk **fosfaate siduvad ained**), näiteks **sevelameerkarbonaat** või **kaltsiumatsetaat**, ja rauda sisaldavad ravimid või toidulisandid, nagu **raudtsitraat**, **sahharo-raudoksühüdroktsiid**, **raudsulfaat**, **naatriumraudtsitraat**;
- **probenetsiid**, podagra ravim
- **sulfasalasiin**, raske soolepõletiku ja reumaatilise liigesepõletiku ravim
- **statiinid**, mis on ravimid vere kõrge kolesteroolitaseme vähendamiseks (näiteks **simvastatiin**, **rosuvastatiin**, **fluvastatiin** või **pitavastatiin**)
- **furosemiid** või **olmesartaan**, kõrge vererõhu raviks kasutatavad ravimid
- **nelfinaviir**, **efavirens** või **zidovudiin**, HIV raviks kasutatavad ravimid
- **topotekaan**, vähi raviks kasutatav ravim

- **famotidiin**, maohaavade raviks kasutatav ravim
- **metotreksaat**, vähi ja autoimmuunsete häirete raviks kasutatav ravim
- **sitagliptiin**, diabeedi raviks kasutatav ravim
- **tselekoksiib**, valu ja põletiku raviks kasutatav ravim
- **varfariin**, vere hüübimise vähendamiseks kasutatav ravim
- **fenütoiin**, epilepsia raviks kasutatav ravim
- **bensüülpenitsilliin**, infektsioonide raviks kasutatav ravim,
- **teriflunomiid**, hulgiskleroosi raviks kasutatav ravim
- **p-aminohippurhape**, neeruanalüüsides kasutatav diagnostiline aine
- **bupropioon**, depressiooni raviks kasutatav ravim.

Teie arst otsustab, kuidas te peate neid ravimeid ravi ajal Vafseoga kasutama.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas vabadustaat eritub rinnapiima.

Teie arst otsustab, kas võite Vafseot raseduse ja imetamise ajal kasutada.

Ei ole teada, kas Vafseo mõjutab viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vafseo tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Vafseo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Vafseot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie annus

Teie arst ütleb teile, millist Vafseo annust võtta. Ravi Vafseoga alustatakse tavaliselt ööpäevase annusega 300 mg. Seejärel võib arst teie annust 150 mg sammudega suurendada või vähendada.

Väikseim annus on 150 mg ööpäevas ja suurim annus on 600 mg ööpäevas.

Võtke Vafseot alati arsti juhiste kohaselt.

Tähtis on, et teie arst kontrolliks regulaarselt teie vere hemoglobiinisaldust. Arst võib nende analüüsitulemuste põhjal teie annust suurendada või vähendada. Kui teie vere hemoglobiinisaldus on liiga suur, ravi lõpetatakse. Ärge alustage ravi uuesti enne arstilt sellekohase juhise saamist ning kasutage ainult teie arsti määratud annust.

Vafseo võtmine

- Vafseo õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu koos veega.
- Võtke Vafseo tablett tervelt ja katki närimata või purustamata.
- Võtke iga päev üks Vafseo annus.
- Vafseot võib võtta koos toiduga või söögikordade vahel.
- Võite Vafseot võtta igal ajal enne või pärast dialüüsi või dialüüsi ajal.

Fosfaate siduvad ained ja Vafseo

Kui saate ravi fosfaate siduvate ainetega, mille hulka ei kuulu raud (nagu sevelameerkarbonaat või kaltsiumatsetaat), või kaltsiumi, magneesiumi või alumiiniumi sisaldavaid ravimeid, peate võtma Vafseot vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast nende ravimite võtmist, et tagada vabadustaadi õige imendumine kehas. Kui kasutate fosfaate siduvat ainet, mis sisaldab rauda, vt allpool esitatud teavet.

Rauda sisaldavad ravimid ja Vafseo

Kui võtate rauda sisaldavaid ravimeid või rauda sisaldavaid fosfaate siduvaid aineid, peate võtma Vafseot vähemalt 1 tund enne nende ravimite võtmist. See kehtib ka rauda sisaldavate fosfaate siduvate ainete kohta. Nende juhiste mittejärgimisel vabadustaat kehas õigesti ei imendu.

Kui te võtate Vafseot rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem tablette või suurema annuse, kui ette nähtud, pöörduge kohe arsti poole.

Kui te unustate Vafseot võtta

- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge võtke ühel päeval kaht tabletti.
- Kui teie järgmise ettenähtud annuseni on **rohkem kui 24 tundi** (1 ööpäev): võtke vahelejäanud annus niipea kui võimalik ja võtke järgmine annus järgmisel ettenähtud päeval.
- Kui teie järgmise ettenähtud annuseni on **vähem kui 24 tundi** (1 ööpäev): jätke vahelejäanud annus vahele ja võtke järgmine annus järgmisel ettenähtud päeval.

Kui te lõpetate Vafseo võtmise

Kui te lõpetate Vafseo võtmise, võib teie aneemia süveneda. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhise annab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed

Võtke **kohe** ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- verehüübed (trombemboolia nähud), mis võivad põhjustada:
 - südameinfarkti (müokardiinfarkt) sümptomitega, nagu valu rinnus ja/või muudes kehapiirkondades, pearinglus, õhupuudus, iiveldus või oksendamine, ärevustunne
 - insulti (aju veresoonte ummistus või lõhkemine) sümptomitega, nagu äkki tekkiv tugev peavalu, krambihood, koordinatsioonihäired, tasakaaluhäired
 - verehüüvet kopsu veresoones (kopsuarteri trombemboolia) sümptomitega, nagu valu rinnus või ülakehas, hingamisraskus, veriköha
 - verehüüvet veenis, näiteks sääres (nimetatakse süvaveenitromboosiks), sümptomitega, nagu valulik turse ja punetus
 - miniinsult (transitoorne isheemiline atakk) sümptomitega, nagu kõne- ja nägemishäired ning näo, käte ja jalgade tuimus või nõrkus
 - stenoos (arteriovenoosse fistuli tromboos ja arteriovenoosse siiriku tromboos) sümptomitega, nagu läbi naha nähtavad lillakad, punnis veenid, veenikomulaadsed.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Öelge kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kõhulahtisus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peavalu
- krambid
- madal vererõhk (hüpotensioon)

- ülitundlikkus
- köha
- kõhukinnisus
- iiveldus
- oksendamine
- valu ülakõhus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- vere bilirubiinisalduse (vere punaliblede laguprodukt) suurenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vafseot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vafseo sisaldab

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Toimeaine on vadamustaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg vadamustaati.

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Toimeaine on vadamustaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg vadamustaati.

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Toimeaine on vadamustaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 450 mg vadamustaati.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos (E464), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Vafseo sisaldab naatriumi“.

Tableti õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203), makrogool (E1521), talk (E553b), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) (ainult 300 mg puhul), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172) (mõlemad ainult 450 mg puhul).

Kuidas Vafseo välja näeb ja pakendi sisu

Vafseo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümarad valged tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „VDT“ ja teisel „150“.

Vafseo 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed kollased tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „VDT“ ja teisel „300“.

Vafseo 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed roosad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „VDT“ ja teisel „450“.

Vafseo õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karbis, milles on 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/alumiiniumfooliumist blistritest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Saksamaa

tel +49 2371 937-0

faks +49 2371 937-106

info@medice.de

Tootja

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Iirimaa

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Lietuva

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

България

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Тел.: + 49 2371 937 0

Luxembourg/Luxemburg

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Česká republika

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel: + 49 2371 937 0

Magyarország

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

Danmark

MEDICE Nordic Denmark ApS

Tlf.: + 45 5786 2525

Malta

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel: + 49 2371 937 0

Deutschland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

Nederland

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel: + 31 20 2622948

Eesti**Norge**

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

MEDICE Nordic Sweden AB
Tel: + 46 200898305

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.