**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés
Vafseo 300 mg comprimés pelliculés
Vafseo 450 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 150 mg de vadadustat.

Vafseo 300 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient 300 mg de vadadustat.

Vafseo 450 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé de 450 mg contient 450 mg de vadadustat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés

Comprimés ronds de couleur blanche mesurant 8 mm de diamètre, portant la mention « VDT » gravée sur une face et « 150 » sur l'autre face.

Vafseo 300 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovales de couleur jaune mesurant 8 mm de largeur et 13 mm de longueur, portant la mention « VDT » gravée sur une face et « 300 » sur l'autre face.

Vafseo 450 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovales de couleur rose mesurant 9 mm de largeur et 15 mm de longueur, portant la mention « VDT » gravée sur une face et « 450 » sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vafseo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les adultes sous dialyse d'entretien chronique.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le vadadustat doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'anémie. Toutes les autres causes de l'anémie doivent être recherchées avant l'instauration du traitement par Vafseo et lors de la décision d'augmenter la dose.

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du fardeau de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état et de l'évolution cliniques de chaque patient est nécessaire. En plus de la présence de symptômes d'anémie, des critères tels que la vitesse de diminution du taux d'hémoglobine (Hb), la réponse antérieure à un traitement martial et le risque de devoir recourir à une transfusion de globules rouges (GR) peuvent être pris en compte pour l'évaluation de l'état et de l'évolution cliniques du patient.

Posologie

*Évaluation avant le traitement*

*Évaluation des réserves en fer et des facteurs nutritionnels*

Chez tous les patients, le statut martial doit être évalué avant et pendant le traitement. Une supplémentation en fer doit être administrée lorsque la ferritinémie est inférieure à 100 mcg/L ou lorsque le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %.

*Instauration du traitement*

La dose initiale recommandée est de 300 mg une fois par jour. L'intervalle entre deux augmentations de la dose ne doit pas être inférieur à quatre semaines. Les réductions de dose peuvent être effectuées plus fréquemment.

*Relais d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE)*

En cas de relais d'un ASE par Vafseo, la dose initiale recommandée est de 300 mg une fois par jour.

Après le relais d'un ASE à dose élevée, les patients peuvent présenter une diminution initiale du taux d'Hb avant le retour progressif au taux de base aux semaines 16 à 20 au plus tard (pour l'évolution du taux d'Hb au cours du traitement dans chaque étude, voir la rubrique 5.1). Du fait de l'augmentation progressive du taux d'Hb avec Vafseo, un traitement de secours consistant en transfusions de globules rouges ou ASE peut être envisagé pendant la phase de transition si la valeur d'Hb diminue en dessous de 9,0 g/dL ou si la réponse est considérée comme inacceptable (voir rubrique 4.4). Chez les patients recevant des transfusions de globules rouges, il est recommandé de poursuivre le traitement par Vafseo pendant la période de transfusions. Le traitement par Vafseo doit être interrompu chez les patients qui reçoivent un traitement de secours temporaire par ASE et peut être repris lorsque le taux d'Hb est ≥ 10 g/dL. Selon l'ASE utilisé, la durée d'interruption du traitement par Vafseo doit être la suivante :

- 2 jours après la dernière dose d'époétine ;
- 7 jours après la dernière dose de darbépoétine alfa ;
- 14 jours après la dernière dose de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta.

Après le traitement de secours par ASE, le traitement par Vafseo doit être repris à la dose antérieure ou au palier de dose supérieur, avec ensuite un ajustement de la dose conformément aux recommandations figurant ci-dessous.

*Ajustement de la dose*
Lors de l'instauration ou de l'ajustement du traitement, le taux d'Hb doit être contrôlé toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il soit stable, puis au moins une fois par mois. La dose doit être ajustée par paliers de 150 mg dans l'intervalle de 150 mg jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 600 mg pour permettre l'obtention ou le maintien d'un taux d'Hb compris entre 10 g/dL et 12 g/dL.

L'intervalle entre deux augmentations de la dose ne doit pas être inférieur à quatre semaines. Les réductions de dose peuvent être effectuées plus fréquemment.

Le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 24 semaines en l'absence d'obtention d'une augmentation cliniquement significative du taux d'Hb. Les autres causes de la réponse insuffisante doivent être recherchées et traitées avant la reprise du traitement par Vafseo (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Ajustement de la dose de Vafseo**

| Variation du taux d'Hb | Taux inférieur à 10 g/dL | Taux de 10 à 12 g/dL | Taux supérieur à 12 g/dL mais inférieur à 13 g/dL | Taux ≥ 13 g/dL |
|---|---|---|---|---|
| **Pas d'augmentation de l'Hb supérieure à 1 g/dL sur une période de 2 semaines ou supérieure à 2 g/dL sur 4 semaines** | Augmenter de 150 mg si la dose n'a pas été augmentée au cours des 4 semaines précédentes | Maintenir la dose | Réduire de 150 mg | Interrompre le traitement par Vafseo jusqu'à ce que le taux d'Hb soit ≤ 12 g/dL, puis reprendre le traitement à une dose inférieure de 150 mg à la dose avant l'interruption. Si le patient recevait une dose de 150 mg avant l'interruption, reprendre le traitement à cette dose. |
| **Augmentation de l'Hb supérieure à 1 g/dL sur toute période de 2 semaines ou supérieure à 2 g/dL sur 4 semaines** | Réduire de 150 mg ou maintenir* la dose | Réduire de 150 mg ou maintenir* la dose | Réduire de 150 mg | |

* Une réduction de la dose peut ne pas être nécessaire si cette valeur de l'Hb n'est observée qu'une fois.

*Surveillance*

Lors de l'instauration ou de l'ajustement du traitement, le taux d'Hb doit être contrôlé toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis au moins une fois par mois.

Les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine doivent être déterminés avant l'instauration du traitement par Vafseo, puis une fois par mois pendant trois mois et en fonction du tableau clinique par la suite (voir rubrique 4.4).

*Oubli d'une dose*

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose dès qu'ils s'en rendent compte le même jour, puis prendre la dose suivante au moment habituel le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre de dose double.

Populations particulières

*Sujets âgés*

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).
*Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Vafseo n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Vafseo chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas ; il doit être avalé entier et ne doit pas être croqué.

Vafseo peut être pris à tout moment avant, pendant ou après la séance de dialyse.

Vafseo doit être pris au moins une heure avant les suppléments de fer, les produits contenant du fer comme principal composant et les chélateurs du phosphate contenant du fer pris par voie orale. Le vadadustat pouvant former un chélate avec les cations multivalents, Vafseo doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les chélateurs du phosphate ne contenant pas de fer ou les autres médicaments contenant comme principal composant des cations multivalents tels que le calcium, le magnésium ou l'aluminium (voir rubrique 4.5).

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de décès et risque cardiovasculaire

Dans les études cliniques contrôlées, il a été observé chez les patients atteints d'IRC dépendants de la dialyse (DD) traités par Vafseo un risque comparable de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral par rapport aux patients recevant la darbépoétine alfa (voir rubrique 5.1).

Chez les patients présentant des signes et symptômes d'effets indésirables cardiovasculaires graves ou d'accident vasculaire cérébral, un bilan doit être réalisé rapidement et un traitement instauré conformément à la pratique habituelle. La décision d'interrompre ou d'arrêter le traitement doit être fondée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques ont été rapportés comme très fréquents dans deux études cliniques contrôlées contre comparateur actif menées chez des patients atteints d'IRC (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thromboemboliques ou des antécédents d'événements thromboemboliques (par exemple thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou accident vasculaire cérébral) doivent être étroitement surveillés.

Chez les patients présentant des signes et symptômes d'événements thromboemboliques, un bilan doit être réalisé rapidement et un traitement instauré conformément à la pratique habituelle. La décision d'interrompre ou d'arrêter le traitement doit être fondée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Insuffisance hépatique

Vafseo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hépatotoxicité

Des cas d'augmentations de l'ALAT et de l'ASAT (fréquents) et/ou de la bilirubine (peu fréquents) imputées à Vafseo ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine doivent être déterminés avant l'instauration du traitement par Vafseo, puis une fois par mois pendant trois mois et en fonction du tableau clinique par la suite (voir rubrique 4.2).

Le traitement par Vafseo doit être arrêté en cas d'augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT > 3 × LSN accompagnées d'une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN ou de taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 × LSN persistants (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Aggravation de l'hypertension artérielle

L'administration de Vafseo chez les patients atteints d'IRC peut entraîner une aggravation de l'hypertension artérielle (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être contrôlée avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite, à une fréquence déterminée en fonction de l'état du patient et de la pratique clinique locale. Les patients doivent être informés de l'importance de l'observance du traitement antihypertenseur et de la surveillance de la pression artérielle.

Convulsions

Des convulsions ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par le vadadustat (voir rubrique 4.8). Le vadadustat doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions et chez les patients atteints d'épilepsie ou présentant des pathologies prédisposant à une activité convulsive telles que les infections du système nerveux central (SNC). La décision d'interrompre ou d'arrêter le traitement doit être fondée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Diminution initiale du taux d'Hb après le relais d'un ASE

Le taux d'Hb peut diminuer initialement après le relais d'un ASE par Vafseo, en particulier chez les patients qui recevaient une dose élevée d'ASE avant le relais. En général, plus la dose d'ASE avant le relais était élevée, plus la diminution initiale du taux d'Hb sera importante, avant le retour progressif au taux de base aux semaines 16 à 20 au plus tard (pour l'évolution du taux d'Hb au cours du traitement dans chaque étude, voir la rubrique 5.1). Un traitement de secours tel que transfusions de globules rouges ou ASE peut être envisagé pendant la phase de transition si la valeur de l'Hb diminue en dessous de 9,0 g/dL ou si la réponse est considérée comme inacceptable. Chez les patients recevant des transfusions de globules rouges, il est recommandé de poursuivre le traitement par Vafseo pendant la période de transfusions. Le traitement par Vafseo doit être interrompu pendant le traitement de secours par ASE et peut être repris lorsque le taux d'Hb est ≥ 10 g/dL (voir rubrique 4.2).

Réponse insuffisante au traitement

Une réponse insuffisante au traitement par le vadadustat doit conduire à rechercher rapidement les facteurs causaux. Une numération des réticulocytes doit être envisagée dans le cadre du bilan. Si les causes typiques d'absence de réponse sont exclues et que le patient présente une réticulopénie, un

myélogramme doit être envisagé. En l'absence de cause pouvant être corrigée de la réponse insuffisante après 24 semaines de traitement, le traitement par Vafseo doit être arrêté.

Mésusage

Un mésusage peut provoquer une augmentation excessive de l'hématocrite, ce qui peut entraîner des complications engageant le pronostic vital.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

*In vitro*, le vadadustat était métaboliquement stable et le métabolisme induit par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) était minime. Les voies métaboliques impliquées étaient une oxydation et principalement une glucuroconjugaison. La formation du principal métabolite en circulation, le vadadustat-O-glucuronide, était catalysée par plusieurs uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) (UGT1A1, 1A7, 1A8 et 1A9).

Le vadadustat présente des interactions pouvant être cliniquement pertinentes avec les substrats de la BCRP (*breast cancer resistance protein*), les substrats d'OAT3, les inhibiteurs d'OAT1/3 et les substrats du CYP2C9 à marge thérapeutique étroite.

Dans les études *in vitro*, le vadadustat a eu un effet inducteur sur le CYP2B6, un effet inhibiteur sur le CYP2C8 et a entraîné une régulation négative du CYP3A4. Cependant, ces interactions n'ont pas été étudiées *in vivo*.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du vadadustat

*Suppléments de fer, chélateurs du phosphate et autres médicaments dont les principaux composants sont des cations multivalents*

L'exposition au vadadustat ($C_{max}$ et ASC) est diminuée en cas d'administration concomitante avec des suppléments de fer oraux (par exemple citrate ferrique, sulfate ferreux, citrate ferreux de sodium), des produits contenant du fer, des chélateurs du phosphate contenant du fer (par exemple citrate ferrique, oxyhydroxyde succro-ferrique) et des chélateurs du phosphate ne contenant pas de fer (acétate de calcium, carbonate de sévélamer).

L'administration concomitante de médicaments à base de fer oral a réduit la biodisponibilité du vadadustat d'une valeur allant jusqu'à 90 % pour l'$ASC_{\infty}$ et 92 % pour la $C_{max}$.

L'administration concomitante de chélateurs du phosphate ne contenant pas de fer a réduit la biodisponibilité du vadadustat d'une valeur allant jusqu'à 55 % pour l'$ASC_{\infty}$ et 52 % pour la $C_{max}$.

Vafseo doit être pris au moins une heure avant les suppléments de fer, les produits contenant du fer comme principal composant et les chélateurs du phosphate contenant du fer pris par voie orale. Le vadadustat pouvant former un chélate avec les cations multivalents, Vafseo doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les chélateurs du phosphate ne contenant pas de fer ou les autres médicaments contenant comme principal composant des cations multivalents tels que le calcium, le magnésium ou l'aluminium.

Inhibiteurs des transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT1/OAT3

L'administration concomitante de probénécide, un inhibiteur d'OAT1/OAT3, a augmenté de près de deux fois les valeurs de l'ASC du vadadustat. En cas d'administration concomitante avec des

inhibiteurs puissants ou modérés d'OAT1 ou d'OAT3 (par exemple benzylpénicilline, tériflunomide ou acide para-aminohippurique), les patients doivent être traités avec précaution et l'apparition d'effets excessifs du vadadustat doit être surveillée. Pour les effets indésirables éventuels et les ajustements de la posologie en cas d'augmentation rapide du taux d'Hb, voir les rubriques 4.8 et 4.2.

Effets du vadadustat sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

*Substrats de la BCRP et certaines statines*

Le vadadustat peut augmenter l'ASC des substrats de la BCRP et de certaines statines en cas d'administration concomitante. Un ajustement de la posologie des substrats de la BCRP co-administrés peut être nécessaire. Les interactions suivantes ont été étudiées (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Interactions pouvant être cliniquement significatives entre le vadadustat et les substrats de la BCRP et entre le vadadustat et certaines statines**

| **Médicament co-administré** | **Effet sur la concentration** | **Commentaire clinique** |
|---|---|---|
| Sulfasalazine | ↑ de 4,5 fois de l'ASC de la sulfasalazine ; pas de modification importante de l'exposition aux métabolites actifs | L'apparition de signes d'effets indésirables de la sulfasalazine doit être surveillée. |
| Simvastatine | ↑ d'environ 2 fois de l'ASC de la simvastatine | Limiter la dose maximale de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients atteints d'IRC traités par Vafseo. L'apparition de signes d'effets indésirables de la simvastatine doit être surveillée. |
| Rosuvastatine | ↑ de 2 à 3 fois de l'ASC et de la $C_{max}$ de la rosuvastatine | Limiter la dose maximale de rosuvastatine à 10 mg par jour chez les patients atteints d'IRC traités par Vafseo. L'apparition de signes d'effets indésirables de la rosuvastatine doit être surveillée. |

Outre les signes d'effets indésirables de la sulfasalazine, de la simvastatine et de la rosuvastatine, l'apparition de signes d'effets excessifs des substrats de la BCRP co-administrés tels que la fluvastatine, le nelfinavir, la pitavastatine et le topotécan doit être surveillée et la nécessité d'une réduction de leur dose doit être évaluée.

*Substrats d'OAT3*

Le vadadustat peut augmenter l'ASC des substrats d'OAT3 en cas d'administration concomitante. Après administration de doses répétées de Vafseo (600 mg une fois par jour), l'ASC du furosémide (40 mg) était augmentée de deux fois. L'apparition de signes d'effets excessifs des substrats d'OAT3 co-administrés tels que la famotidine, le furosémide, le méthotrexate, l'olmésartan, la sitagliptine et la zidovudine doit être surveillée.

Un ajustement de la posologie du substrat d'OAT3 co-administré peut être nécessaire.

*Substrats du CYP2C9*

L'administration concomitante de vadadustat (600 mg) et de célécoxib (200 mg) a augmenté de respectivement 60 % et 11 % la $C_{max}$ et l'ASC du célécoxib. Des précautions s'imposent donc chez les patients traités par le vadadustat qui reçoivent de la warfarine ou d'autres substrats du CYP2C9 à

marge thérapeutique étroite (par exemple phénytoïne) et l'apparition d'effets excessifs doit être surveillée.

*Substrats du CYP2B6*

Le vadadustat est un inducteur du CYP2B6 *in vitro*. L'administration concomitante de vadadustat avec des substrats du CYP2B6 à forte affinité (par exemple éfavirenz, bupropion) peut modifier la pharmacocinétique de ces substrats ; par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de vadadustat et de substrats du CYP2B6.

*Substrats du CYP3A4*

Selon les données *in vitro*, le vadadustat peut éventuellement entraîner une régulation négative du CYP3A4. L'administration concomitante de vadadustat avec des substrats du CYP3A4 peut modifier la pharmacocinétique de ces substrats ; par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de vadadustat et de substrats du CYP3A4.

*Substrats du CYP2C8*

Selon les données *in vitro*, le vadadustat peut être un inhibiteur du CYP2C8 et peut donc augmenter l'exposition aux substrats du CYP2C8 co-administrés ; par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de vadadustat et de substrats du CYP2C8.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du vadadustat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du vadadustat pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le vadadustat est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du vadadustat dans le lait (pour des informations détaillées, voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec le vadadustat en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet du vadadustat sur la fertilité (voir rubrique 5.3).
Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vafseo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les informations concernant les effets indésirables sont issues des données combinées de deux études contrôlées contre comparateur actif menées dans l'IRC DD chez 1 947 patients traités par Vafseo et 1 955 patients traités par la darbépoétine alfa, avec une exposition à Vafseo d'au moins 6 mois chez 1 514 patients et de plus d'un an chez 1 047 patients.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) chez les patients traités par le vadadustat sont : événements thromboemboliques (13,7 %), diarrhée (12,7 %) et hypertension (11,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 1 %) chez les patients traités par le vadadustat sont : événements thromboemboliques (10,0 %), hypotension (1,6 %) et hypertension (1,1 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Tous les effets indésirables sont présentés dans le tableau 3 par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 3 : Effets indésirables**

| | **Très fréquent** | **Fréquent** | **Peu fréquent** |
|---|---|---|---|
| **Affections du système nerveux** | | Céphalées<br>Convulsions[a] | |
| **Affections vasculaires** | Hypertension<br>Événements thromboemboliques[a] | Hypotension<br>Hypersensibilité | |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | Toux | |
| **Affections gastro-intestinales** | Diarrhée | Constipation<br>Nausées<br>Vomissements<br>Douleur abdominale haute | |
| **Investigations** | | Augmentations des enzymes hépatiques[b] | Augmentation de la bilirubinémie |

a) Pour des informations supplémentaires, voir « Événements thromboemboliques » et « Convulsions » ci-dessous.
b) Inclut les termes préférentiels augmentations des transaminases, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentations des enzymes hépatiques, bilan hépatique anormal.

Description de certains effets indésirables

*Événements thromboemboliques*

Des événements d'accident vasculaire cérébral sont survenus chez respectivement 0,8 % *versus* 0,9 % des patients (0,5 *versus* 0,5 événement pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.

Des événements de thrombose veineuse profonde (TVP) sont survenus chez respectivement 0,7 % *versus* 0,5 % des patients (0,4 *versus* 0,3 événement pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.

Des événements d'embolie pulmonaire sont survenus chez respectivement 0,3 % *versus* 0,5 % des patients (0,2 *versus* 0,3 événement pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.

Des événements d'accident ischémique transitoire sont survenus chez respectivement 0,8 % *versus* 0,4 % des patients (0,5 *versus* 0,3 événement pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.
Des événements d'infarctus du myocarde aigu sont survenus chez respectivement 4,3 % *versus* 4,2 % des patients (3,1 *versus* 2,9 événements pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.

Des événements de thrombose d'un greffon artério-veineux sont survenus chez respectivement 1,1 % *versus* 1,1 % des patients (0,9 *versus* 1,0 événement pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.

Des événements de thrombose d'une fistule artério-veineuse sont survenus chez respectivement 3,0 % *versus* 2,3 % des patients (2,1 *versus* 1,6 événements pour 100 PA) dans les groupes traités par le vadadustat et la darbépoétine alfa.

Pour des informations sur le risque de décès et le risque cardiovasculaire, voir rubriques 4.4 et 5.1.

*Augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie*

De rares cas d'atteinte hépatocellulaire imputée à Vafseo ont été rapportés (chez moins de 0,2 % des patients). La majorité des événements étaient non graves, asymptomatiques et se sont résolus après l'arrêt de Vafseo. Les événements apparaissaient généralement au cours des trois premiers mois de traitement. Anomalies du bilan hépatique : des augmentations des taux sériques d'ALAT (3 × LSN), d'ASAT (3 × LSN) et de bilirubine (2 × LSN) ont été observées chez respectivement 1,8 %, 1,4 % et 0,3 % des patients traités par Vafseo.
Dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'IRC non dépendants de la dialyse (NDD), il a été rapporté un événement indésirable grave d'atteinte hépatocellulaire avec ictère qui est survenu huit semaines environ après le début du traitement par Vafseo. Ce cas était plurifactoriel et s'est résolu après l'arrêt de Vafseo et des médicaments concomitants. Ce cas unique ne répondait pas aux critères de la loi de Hy en raison d'une augmentation significative de la phosphatase alcaline (PA) ayant précédé l'augmentation de la bilirubine, ce qui indique qu'une cholestase était le facteur ayant contribué au taux de bilirubine élevé.

*Convulsions*

Chez les patients atteints d'IRC DD, des convulsions sont survenues chez 1,6 % des patients du groupe traité par le vadadustat (1,1 patient avec événements pour 100 patient-années d'exposition) et 1,6 % des patients du groupe traité par la darbépoétine alfa (1,3 patient avec événements pour 100 patient-années d'exposition) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## 4.9 Surdosage

Un surdosage de vadadustat peut provoquer une majoration des effets pharmacologiques entraînant une augmentation excessive du taux d'Hb et une polycythémie secondaire. Les symptômes d'un surdosage de vadadustat doivent être pris en charge en fonction du tableau clinique (par exemple réduction de la dose de Vafseo ou arrêt du traitement), avec une surveillance étroite et l'administration

d'un traitement selon l'indication clinique. Environ 16 % de la dose de vadadustat sont éliminés par la dialyse.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations anti-anémiques, autres préparations anti-anémiques, Code ATC : B03XA08

Mécanisme d'action

Le vadadustat est un inhibiteur de la prolyl-hydroxylase spécifique au facteur induit par l'hypoxie (HIF - *hypoxia-inducible factor*) qui induit une augmentation du taux cellulaire d'HIF, ce qui stimule la production d'érythropoïétine (EPO) endogène et augmente la mobilisation du fer et la synthèse d'érythrocytes, entraînant une augmentation progressive du taux d'Hb (voir figures 1 et 2).

Électrophysiologie cardiaque

Après administration d'une dose de 600 mg et 1 200 mg de vadadustat chez des volontaires sains, il n'a pas été observé d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du vadadustat administré une fois par jour pour le traitement de l'anémie chez les patients adultes présentant une IRC ont été évaluées *versus* darbépoétine alfa dans deux études multicentriques internationales de non-infériorité en ouvert, randomisées, contrôlées contre comparateur actif, menées chez des patients dépendants de la dialyse (DD).

Les patients de la population atteinte d'IRC DD traitée par Vafseo étaient âgés de 19 à 93 ans, 55,9 % des patients étaient de sexe masculin et les pourcentages de patients blancs, hispaniques, noirs (y compris afro-américains) et asiatiques étaient de respectivement 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % et 4,5 %.

Dans les deux études, la non-infériorité du vadadustat par rapport à la darbépoétine alfa devait être déclarée si la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de la variation moyenne estimée du taux d'Hb moyen par rapport à l'inclusion dans les deux groupes de traitement était supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -0,75 g/dL.
Les patients étaient randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir pendant 52 semaines Vafseo à une dose initiale de 300 mg une fois par jour ou la darbépoétine alfa administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse conformément aux informations de prescription pour l'évaluation de l'efficacité. La dose de Vafseo était ajustée (augmentations ou réductions) par paliers de 150 mg jusqu'à la dose de 600 mg afin de permettre l'obtention du taux d'Hb cible pour le patient. Après 52 semaines, pour l'évaluation de la sécurité à long terme, les patients poursuivaient le traitement de l'étude jusqu'à ce que les critères d'événement indésirable cardiovasculaire majeur (MACE - *major adverse cardiovascular event*) selon une méthodologie de temps jusqu'à événement soient atteints. Dans chaque étude, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la différence de la variation moyenne du taux d'Hb pendant la période d'évaluation principale (semaines 24 à 36) par rapport à l'inclusion. Le principal critère secondaire d'efficacité était la différence de la variation moyenne du taux d'Hb pendant la période d'évaluation secondaire (semaines 40 à 52) par rapport à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation de la sécurité était le délai jusqu'au premier MACE. Les MACE étaient définis comme : mortalité de toute cause, infarctus du myocarde (IDM) non fatal et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal.

*Traitement de l'anémie*

Les deux études ($INNO_2VATE$ 1 et $INNO_2VATE$ 2) ont été menées chez des patients adultes atteints d'IRC dépendants de la dialyse ayant un taux d'Hb à l'inclusion allant de 8,0 à 11,0 g/dL aux États-Unis et de 9,0 à 12,0 g/dL dans les autres pays. Dans l'étude $INNO_2VATE$ 1 ont été inclus des patients atteints d'IRC DD incidents qui avaient commencé la dialyse au cours des 16 semaines précédant le début de leur participation à l'étude et qui étaient naïfs d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), avaient reçu un traitement antérieur par ASE limité ou étaient maintenus sous ASE. Dans l'étude $INNO_2VATE$ 2 ont été inclus des patients qui étaient sous dialyse d'entretien chronique depuis plus de 12 semaines et qui étaient passés d'un traitement antérieur par ASE à Vafseo. Dans les deux études, le critère principal, la différence de la variation du taux d'Hb, a été atteint avec Vafseo selon la marge de non-infériorité prédéfinie (-0,75 g/dL). Les résultats des critères d'efficacité principal et secondaires sont présentés dans le tableau 4. La figure 1 et la figure 2 présentent l'évolution du taux d'Hb au cours du traitement dans chaque étude.

**Tableau 4 : Études $INNO_2VATE$**

| | **$INNO_2VATE$ 1** | | **$INNO_2VATE$ 2** | |
|---|---|---|---|---|
| **Hb (g/dL)** | **Vafseo N = 181** | **Darbépoétine alfa N = 188** | **Vafseo N = 1 777** | **Darbépoétine alfa N = 1 777** |
| **Taux moyen à l'inclusion (ET)** | 9,37 (1,07) | 9,19 (1,14) | 10,25 (0,85) | 10,23 (0,83) |
| **Critère principal, semaines 24 à 36 (ET)** | 10,36 (1,13) | 10,61 (0,94) | 10,36 (1,01) | 10,53 (0,96) |
| **Variation moyenne par rapport à l'inclusion ajustée (MMC) [IC à 95 %]** | 1,26 [1,05 ; 1,48] | 1,58 [1,37 ; 1,79] | 0,19 [0,12 ; 0,25] | 0,36 [0,29 ; 0,42] |
| **Principal critère secondaire, semaines 40 à 52 (ET)** | 10,51 (1,19) | 10,55 (1,14) | 10,40 (1,04) | 10,58 (0,98) |
| **Variation moyenne par rapport à l'inclusion ajustée (MMC) [IC à 95 %]** | 1,42 [1,17 ; 1,68] | 1,50 [1,23 ; 1,76] | 0,23 [0,16 ; 0,29] | 0,41 [0,34 ; 0,48] |

IC : intervalle de confiance ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart-type.

**Figure 1 : Variation moyenne (± ET) du taux d'Hb (g/dL) par rapport à l'inclusion pendant la période de correction de l'étude INNO$_2$VATE 1**

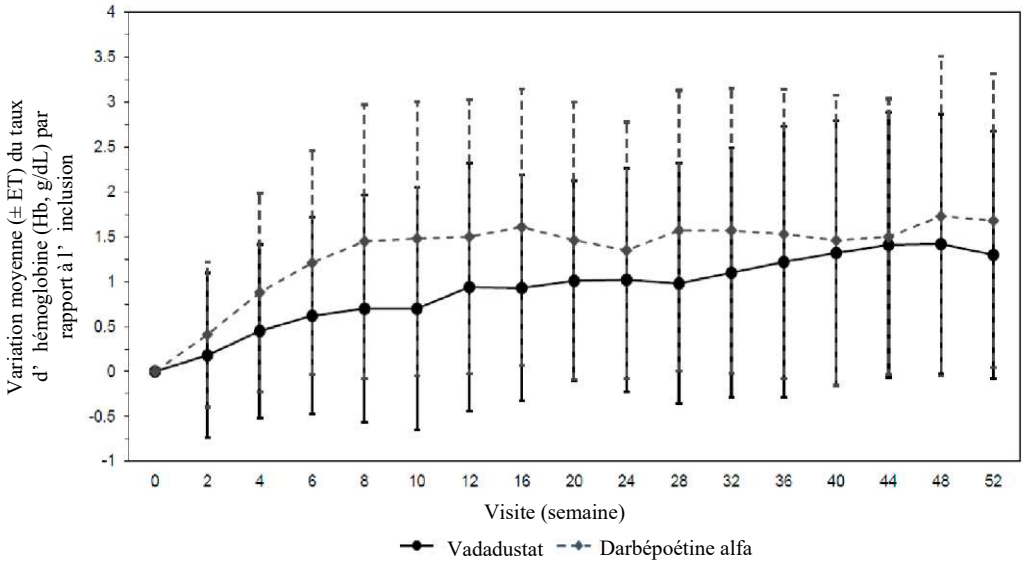
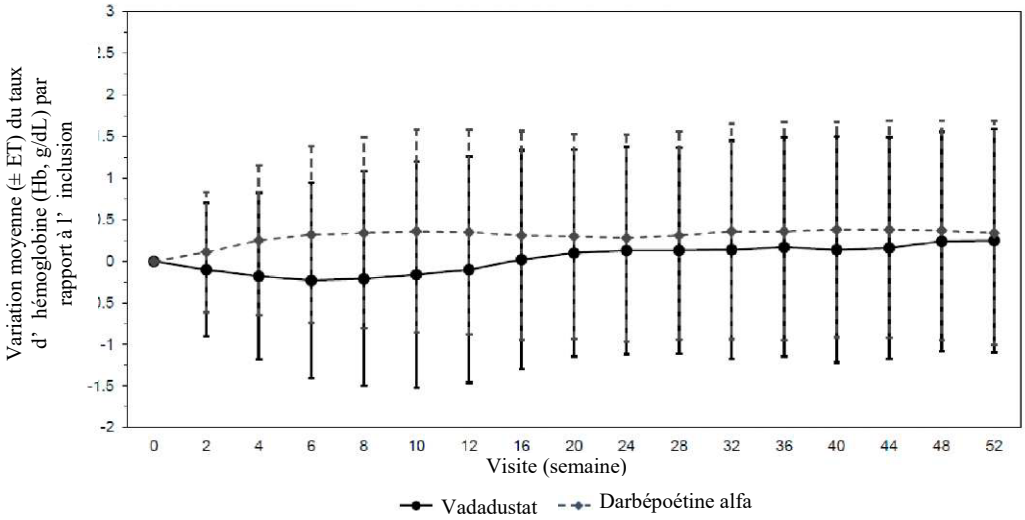



**Figure 2 : Variation moyenne (± ET) du taux d'Hb (g/dL) par rapport à l'inclusion pendant la période de relais de l'étude INNO$_2$VATE 2**




*Événements cardiovasculaires*

L'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE) était évaluée dans le cadre de l'évaluation de la sécurité à long terme dans les deux études d'efficacité internationales menées chez des patients atteints d'IRC DD. Le critère composite principal d'évaluation de la sécurité, défini comme la non-infériorité (NI) de Vafseo par rapport à la darbépoétine alfa pour le délai jusqu'à la survenue d'un MACE dans la population totale de l'étude, a été atteint avec Vafseo (marge de NI de 1,3 [le RR (IC à 95 %) était de 0,96 (0,83 ; 1,11)]) (voir tableau 5).

**Tableau 5 : Analyse* du critère composite MACE en 3 points et des événements cardiovasculaires individuels dans les études INNO$_2$VATE**

| | Vafseo N = 1 947 n (%) | Darbépoétine alfa N = 1 955 n (%) | Rapport des risques [IC à 95 %] |
|---|---|---|---|
| **Tous événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)** | 355 (18,2) | 377 (19,3) | 0,96 [0,83 ; 1,11] |
| **Mortalité de toute cause** | 253 (13,0) | 253 (12,9) | |
| **Infarctus du myocarde non fatal** | 76 (3,9) | 87 (4,5) | |
| **Accident vasculaire cérébral non fatal** | 26 (1,3) | 37 (1,9) | |

* Les analyses du critère MACE ont été effectuées sur les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose du traitement de l'étude.
IC : intervalle de confiance ; MACE, événements indésirables cardiovasculaires majeurs.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vafseo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'anémie associée aux affections chroniques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de doses uniques et répétées, le vadadustat est absorbé rapidement. Le temps jusqu'à la concentration maximale ($T_{max}$) médian est d'environ 2 à 3 heures.

Il n'a pas été observé d'accumulation significative après administration de doses répétées chez des volontaires sains.

Vafseo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Après administration d'un comprimé de Vafseo 450 mg avec un repas hyperlipidique standard, la $C_{max}$ était diminuée de 27 % et l'ASC était diminuée de 6 % par rapport à l'administration à jeun.

Distribution

La liaison du vadadustat aux protéines est élevée (≥ 99,5 % dans le plasma humain). Le rapport sang/plasma moyen était inférieur à 1 (0,50 à 0,55), ce qui semble indiquer une séquestration minime dans les érythrocytes. Chez les patients atteints d'IRC, le volume apparent de distribution était de 11,6 litres.

Biotransformation

Le vadadustat est métabolisé principalement en conjugués O-glucuronide par glucuroconjugaison directe induite par les enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Le principal métabolite est le vadadustat-O-glucuronide (15 % de l'ASC de la radioactivité plasmatique). Le vadadustat-acyl-glucuronide (0,047 % de la radioactivité totale dans le plasma) est un métabolite mineur. Les métabolites du vadadustat ne sont pas actifs.

Élimination

Chez les patients atteints d'IRC DD, la demi-vie du vadadustat était de 9,2 heures. Après administration d'une dose orale unique de vadadustat 650 mg radiomarqué chez des volontaires sains, 85,9 % de la dose ont été récupérés (58,9 % dans les urines et 26,9 % dans les fèces). L'excrétion du vadadustat (sous forme inchangée) était inférieure à 1 % dans les urines et d'environ 9 % dans les fèces.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

*Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'IRC DD, les expositions au vadadustat étaient environ deux fois plus élevées que chez les volontaires sains. Il n'a pas été observé de différences significatives des paramètres pharmacocinétiques ($C_{max}$, ASC ou demi-vie moyenne) lorsque Vafseo était administré quatre heures avant ou deux heures après la séance de dialyse.

*Insuffisance hépatique*

L'ASC ou la $C_{max}$ du vadadustat n'étaient pas significativement modifiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. La demi-vie et la clairance corporelle totale apparente du vadadustat étaient comparables chez les sujets ayant une fonction hépatique normale et chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Le vadadustat n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

*Âge, sexe, groupe ethnique et poids*

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas laissé entrevoir d'effets cliniquement significatifs de l'âge (19 à 104 ans), du sexe, du groupe ethnique ou du poids (47 à 118 kg) sur la pharmacocinétique du vadadustat.

Une analyse de sensibilité effectuée avec des valeurs de poids extrêmes (30,1 à 204 kg) a montré que l'algorithme d'ajustement de la dose permettait d'obtenir des taux d'Hb prédits aux limites du créneau prédéfini de 10 à 12 g/dL. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est suggéré pour des valeurs de poids extrêmes.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques, il a été observé chez la souris, le rat, le lapin et le chien une mortalité due aux effets pharmacologiques excessifs provoquant une polycythémie et une hyperviscosité sanguine entraînant une thrombose et un infarctus d'organe à des doses cliniquement pertinentes (de la dose induisant une exposition multipliée par 0,04 jusqu'à la dose thérapeutique maximale recommandée de 600 mg).

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé d'autre risque particulier pour l'homme.

Chez le rat et le lapin, le vadadustat n'a pas été tératogène jusqu'à la dose la plus élevée testée (160 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour respectivement chez les mères), correspondant à 1,7 fois et 0,16 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 600 mg (sur la base de l'ASC chez les patients atteints d'IRC non dépendants de la dialyse). Des effets sur le développement n'ont été observés chez le rat qu'aux doses correspondant à 1,7 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 600 mg ; ils étaient caractérisés comme une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence de la réduction d'ossification du squelette ; ces deux effets ont été considérés comme étant secondaires à la diminution du poids et à la consommation alimentaire chez les femelles gestantes. Cependant, dans une étude de recherche de dose effectuée chez le rat, aux doses entraînant une toxicité maternelle significative, il a été observé une augmentation des pertes post-implantation aux doses ≥ 120 mg/kg/jour et une diminution du poids des fœtus à la dose de 240 mg/kg/jour, mais il n'a pas été constaté de tératogénicité.

Chez la rate, le vadadustat était excrété dans le lait avec un rapport lait/plasma allant jusqu'à 14,49.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)
Glycolate d'amidon sodique
Hypromellose (E 464)
Silice colloïdale anhydre (E 551)
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172) (Vafseo 300 mg comprimés pelliculés)
Oxyde de fer rouge (E 172) (Vafseo 450 mg comprimés pelliculés)
Oxyde ferroso-ferrique (E 172) (Vafseo 450 mg comprimés pelliculés)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

4 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés

28 comprimés dans 2 plaquettes en PVC/aluminium contenant chacune 14 comprimés pelliculés de 150 mg.
98 comprimés dans 7 plaquettes en PVC/aluminium contenant chacune 14 comprimés pelliculés de 150 mg.

Vafseo 300 mg comprimés pelliculés

28 comprimés dans 2 plaquettes en PVC/aluminium contenant chacune 14 comprimés pelliculés de 300 mg.
98 comprimés dans 7 plaquettes en PVC/aluminium contenant chacune 14 comprimés pelliculés de 300 mg.

Vafseo 450 mg comprimés pelliculés

28 comprimés dans 2 plaquettes en PVC/aluminium contenant chacune 14 comprimés pelliculés de 450 mg.
98 comprimés dans 7 plaquettes en PVC/aluminium contenant chacune 14 comprimés pelliculés de 450 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 avril 2023

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

# ANNEXE II

**A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

# ANNEXE III

# ÉTIQUETAGE ET NOTICE

# A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés
vadadustat

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de vadadustat.

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

## 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vafseo 150 mg

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés
vadadustat

## 2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Medice

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 300 mg comprimés pelliculés
vadadustat

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de vadadustat.

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

## 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vafseo 300 mg

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 300 mg comprimés pelliculés
vadadustat

## 2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Medice

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 450 mg comprimés pelliculés
vadadustat

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 450 mg de vadadustat.

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

## 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vafseo 450 mg

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vafseo 450 mg comprimés pelliculés
vadadustat

## 2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Medice

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. AUTRE

## B. NOTICE

**Notice : Information du patient**

**Vafseo 150 mg comprimés pelliculés**
**Vafseo 300 mg comprimés pelliculés**
**Vafseo 450 mg comprimés pelliculés**
vadadustat

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**


1. Qu'est-ce que Vafseo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vafseo
3. Comment prendre Vafseo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vafseo
6. Contenu de l'emballage et autres informations


## 1. Qu'est-ce que Vafseo et dans quels cas est-il utilisé

Vafseo est un médicament qui augmente la quantité d'hémoglobine (la protéine présente dans les globules rouges qui transporte l'oxygène dans l'organisme) et le nombre de globules rouges dans le sang. Il contient la substance active vadadustat.

Vafseo est utilisé pour traiter l'anémie (taux faible de globules rouges ou d'hémoglobine dans le sang) symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les adultes sous dialyse d'entretien. Lorsque la quantité d'hémoglobine ou le nombre de globules rouges est faible, les cellules de l'organisme peuvent ne pas recevoir suffisamment d'oxygène. L'anémie peut provoquer des symptômes tels que fatigue, faiblesse ou essoufflement.

**Comment agit Vafseo**
Vafseo augmente le taux d'une substance appelée HIF (*Hypoxia-Inductible Factor* - facteur induit par l'hypoxie), ce qui entraîne une augmentation de la production de globules rouges lorsque le taux d'oxygène dans le sang est faible. En augmentant le taux d'HIF, Vafseo induit une augmentation de la production de globules rouges et du taux d'hémoglobine. Cela améliore l'apport en oxygène dans l'organisme et peut réduire les symptômes de l'anémie.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vafseo

**Ne prenez jamais Vafseo**
- si vous êtes allergique au vadadustat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**Avertissements et précautions**
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vafseo

- si vous avez eu des **caillots sanguins** dans le passé et/ou si vous présentez des facteurs de risque de caillots sanguins. Ce médicament augmente la production de globules rouges et cela peut majorer le risque de formation de caillots sanguins. Les facteurs de risque sont par exemple :
  - surpoids,
  - diabète,
  - maladies cardiaques,
  - immobilisation pendant une longue période en raison d'une intervention chirurgicale ou d'une maladie,
  - utilisation de contraceptifs oraux.

  Si vous avez eu dans le passé un infarctus du myocarde (crise cardiaque), un accident vasculaire cérébral ou des caillots sanguins ou si vous présentez des facteurs de risque, il est important d'en informer votre médecin afin que celui-ci puisse déterminer si ce médicament est un traitement approprié pour votre anémie. Si vous pensez que vous avez développé un caillot sanguin, consultez immédiatement votre médecin. Une description des symptômes possibles de caillot sanguin figure ci-dessous à la rubrique 4 ;
- si vous avez une **pression artérielle élevée** (hypertension). Vafseo peut aggraver l'hypertension. Il est donc très important que vous preniez vos médicaments antihypertenseurs régulièrement et que vous contrôliez fréquemment votre pression artérielle ;
- si vous avez une **maladie de foie sévère** ;
- si vous présentez des **convulsions** ou d'éventuels signes avant-coureurs de convulsions, tels que maux de tête, irritabilité, peur, confusion ou sensations inhabituelles ;
- si vous receviez auparavant un **agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) à dose élevée**, car vous pourriez avoir besoin de transfusions de globules rouges ou d'un traitement supplémentaire par un ASE pendant la période au cours de laquelle votre médecin ajuste votre dose de Vafseo.

Si vous présentez l'une des conditions mentionnées ci-dessus, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vafseo.

Une utilisation inappropriée de Vafseo peut entraîner une augmentation excessive des globules rouges et par conséquent un épaississement du sang. Cela peut provoquer des troubles cardiaques ou vasculaires engageant le pronostic vital.

*Analyses de sang*
L'insuffisance rénale chronique peut provoquer une anémie, ce qui peut augmenter le risque de troubles cardiaques et vasculaires, voire de décès. Il est donc très important que votre anémie soit traitée. Votre médecin contrôlera régulièrement votre taux d'hémoglobine.
Le traitement peut provoquer une augmentation des enzymes hépatiques. Votre médecin contrôlera régulièrement les taux de ces enzymes dans votre sang, avant le début du traitement tout d'abord, puis une fois mois par mois pendant les trois premiers mois de traitement.

**Enfants et adolescents**
Vafseo ne doit pas être administrés chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Les informations concernant son utilisation dans cette tranche d'âge sont insuffisantes.

**Autres médicaments et Vafseo**
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vafseo peut modifier la façon d'agir d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent modifier la façon d'agir de Vafseo.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris ou prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour diminuer le taux de phosphate dans le sang (appelés **chélateurs du phosphate**) tels que le **carbonate de sévélamer** ou l'**acétate de calcium** et des médicaments ou suppléments **contenant du fer tels que** le **citrate ferrique,** l'**oxyhydroxyde succro-ferrique,** le **sulfate ferreux,** le **citrate ferreux de sodium** ;

- **probénécide**, un médicament utilisé pour traiter la goutte ;
- **sulfasalazine**, un médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et l'inflammation intestinale sévères ;
- médicaments appelés **statines** utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang (par exemple : **simvastatine, rosuvastatine, fluvastatine** ou **pitavastatine**) ;
- **furosémide** ou **olmésartan**, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ;
- **nelfinavir, éfavirenz** ou **zidovudine**, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ;
- **topotécan**, un médicament anticancéreux ;
- **famotidine**, un médicament utilisé pour traiter les ulcères gastriques ;
- **méthotrexate**, un médicament utilisé pour traiter le cancer et les maladies auto-immunes ;
- **sitagliptine**, un médicament antidiabétique ;
- **célécoxib**, un médicament utilisé pour soulager la douleur et l'inflammation ;
- **warfarine**, un médicament anticoagulant ;
- **phénytoïne**, un médicament antiépileptique ;
- **benzylpénicilline**, un médicament utilisé pour traiter les infections ;
- **tériflunomide**, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques ;
- **acide p-aminohippurique**, un produit diagnostique utilisé dans les analyses de la fonction rénale ;
- **bupropion**, un médicament utilisé pour traiter la dépression.

Votre médecin déterminera comment vous devez utiliser ces médicaments pendant votre traitement par Vafseo.

**Grossesse, allaitement et fertilité**
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.
On ne sait pas si le vadadustat passe dans le lait maternel.
Votre médecin déterminera si vous pouvez prendre Vafseo pendant la grossesse ou l'allaitement.
On ne sait pas si Vafseo a un effet sur la fertilité.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**
Il est peu probable que Vafseo ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

**Vafseo contient du sodium**
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 3. Comment prendre Vafseo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

**Votre dose**
Votre médecin vous dira quelle est la dose de Vafseo que vous devez prendre. Le traitement par Vafseo débute généralement à une dose quotidienne de 300 mg. Par la suite, votre médecin pourra augmenter ou diminuer votre dose quotidienne par paliers de 150 mg. La dose la plus faible est de 150 mg par jour et la dose la plus élevée est de 600 mg par jour.
Prenez toujours Vafseo en suivant la prescription de votre médecin.

Il est important que votre médecin contrôle régulièrement votre taux d'hémoglobine. En fonction des résultats de ces analyses, il pourra augmenter ou diminuer votre dose. Si votre taux d'hémoglobine devient trop élevé, votre traitement sera arrêté. Ne recommencez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin et prenez seulement la dose prescrite.

**Prise de Vafseo**
- Les comprimés pelliculés de Vafseo doivent être pris par voie orale avec de l'eau.
- Les comprimés de Vafseo doivent être avalés entier et ne pas être croqués.
- Prenez votre dose de Vafseo une fois par jour chaque jour.
- Vafseo peut être pris au cours ou en dehors des repas.
- Vous pouvez prendre Vafseo à tout moment avant, pendant ou après la séance de dialyse.

*Chélateurs du phosphate et Vafseo*
Si vous êtes traité(e) par des chélateurs du phosphate ne contenant pas de fer (tels que le carbonate de sévélamer ou l'acétate de calcium) ou par des médicaments contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, vous devez prendre Vafseo au moins une heure avant ou deux heures après ces médicaments, sinon, le vadadustat ne sera pas correctement absorbé par votre organisme. Si le chélateur du phosphate que vous prenez contient du fer, reportez-vous aux informations ci-dessous.

*Produits contenant du fer et Vafseo*
Si vous prenez des médicaments contenant du fer ou des chélateurs du phosphate contenant du fer, vous devez prendre Vafseo au moins une heure avant ces produits. Si vous ne suivez pas ces instructions, le vadadustat ne sera pas correctement absorbé par votre organisme.

**Si vous avez pris plus de Vafseo que vous n'auriez dû**
Si vous avez pris plus de comprimés ou une dose plus élevée que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre Vafseo**
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne prenez pas deux comprimés le même jour.
- Si le délai avant votre prochaine dose prévue est **de plus de 24 heures** (1 jour), prenez la dose oubliée dès que possible et prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain.
- Si le délai avant votre prochaine dose prévue est **de moins de 24 heures** (1 jour), ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain

**Si vous arrêtez de prendre Vafseo**
Si vous arrêtez de prendre Vafseo, votre anémie pourra s'aggraver. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Effets indésirables graves éventuels**
Contactez **immédiatement** votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous :

**Très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- caillots sanguins (événements thromboemboliques) pouvant entraîner :
  - crise cardiaque (infarctus du myocarde), avec des symptômes tels que douleur dans la poitrine et/ou dans d'autres parties du corps, sensations vertigineuses, essoufflement, nausées ou vomissements, sensation d'anxiété,
  - accident vasculaire cérébral, avec des symptômes tels que maux de tête sévères subits, convulsions, manque de coordination, perte d'équilibre,

- présence d'un caillot sanguin dans un vaisseau des poumons (embolie pulmonaire), avec des symptômes tels que douleur dans la poitrine ou le haut du dos, difficultés pour respirer, expectoration de sang,
- présence d'un caillot sanguin dans une veine, par exemple de la jambe (thrombose veineuse profonde), avec des symptômes tels que gonflement douloureux et rougeur,
- « mini-AVC » (accident ischémique transitoire), avec des symptômes tels que troubles de l'élocution et troubles visuels et engourdissement ou faiblesse au niveau du visage, des bras et des jambes,
- sténose (thrombose d'une fistule artério-veineuse et thrombose d'un greffon artério-veineux), avec des symptômes tels que veines violacées dilatées visibles sous la peau, comme des varices.

**Autres effets indésirables éventuels**
Adressez-vous à votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous :

**Très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)
- diarrhée.

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- maux de tête ;
- convulsions ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- hypersensibilité ;
- toux ;
- constipation ;
- nausées ;
- vomissements ;
- douleur dans le haut de l'abdomen ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques.

**Peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- augmentation du taux sanguin de bilirubine (un produit de dégradation des globules rouges).

**Déclaration des effets secondaires**
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Vafseo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient Vafseo**

Vafseo 150 mg comprimés pelliculés
- La substance active est le vadadustat. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de vadadustat.

Vafseo 300 mg comprimés pelliculés
- La substance active est le vadadustat. Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de vadadustat.

Vafseo 450 mg comprimés pelliculés
- La substance active est le vadadustat. Chaque comprimé pelliculé contient 450 mg de vadadustat.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline (E 460), glycolate d'amidon sodique, hypromellose (E 464), silice colloïdale anhydre (E 551), stéarate de magnésium. Voir « Vafseo contient du sodium » à la rubrique 2.

Pelliculage
Alcool polyvinylique (E 1203), macrogol (E 1521), talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172) (comprimés de 300 mg uniquement), oxyde de fer rouge (E 172) (comprimés de 450 mg uniquement) et oxyde ferroso-ferrique (E 172) (comprimés de 450 mg uniquement).

**Comment se présente Vafseo et contenu de l'emballage extérieur**
Les comprimés pelliculés de Vafseo 150 mg sont des comprimés ronds de couleur blanche portant la mention « VDT » gravée sur une face et « 150 » sur l'autre face.
Les comprimés pelliculés de Vafseo 300 mg sont des comprimés ovales de couleur jaune portant la mention « VDT » gravée sur une face et « 300 » sur l'autre face.
Les comprimés pelliculés de Vafseo 450 mg sont des comprimés ovales de couleur rose portant la mention « VDT » gravée sur une face et « 450 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Vafseo sont présentés en boîtes contenant 28 ou 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes en PVC/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**
Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Allemagne
tel +49 2371 937-0
fax +49 2371 937-106
info@medice.de

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

**Danmark**
MEDICE Nordic Denmark ApS
Tlf.: + 45 5786 2525

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

**Eesti**
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**

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

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

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

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

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

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

MEDICE Nordic Sweden AB
Tel: + 46 200898305

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.