

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete
Vafseo 300 mg filmom obložene tablete
Vafseo 450 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 150 mg sadrži 150 mg vadadustata.

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 300 mg sadrži 300 mg vadadustata.

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 450 mg sadrži 450 mg vadadustata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bijele tablete promjera 8 mm, s utisnutom oznakom „VDT“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete

Ovalne, žute tablete širine 8 mm i duljine 13 mm, s utisnutom oznakom „VDT“ na jednoj strani i „300“ na drugoj strani.

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete

Ovalne, ružičaste tablete širine 9 mm i duljine 15 mm, s utisnutom oznakom „VDT“ na jednoj strani i „450“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vafseo je indiciran za liječenje simptomatske anemije povezane s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) u odraslih na kroničnoj redovnoj dijalizi (engl. *chronic maintenance dialysis*).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju vadaustatom treba uvesti liječnik s iskustvom u liječenju anemije. Prije početka terapije lijekom Vafseo, kao i kod donošenja odluke o povećanju doze, potrebno je razmotriti sve ostale uzroke anemije.

Simptomi i posljedice anemije mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i ukupnom opterećenju bolešću; neophodna je liječnička procjena kliničkog tijeka i stanja svakog pojedinog bolesnika. Pri procjeni kliničkog tijeka i stanja pojedinog bolesnika, uz kriterij prisutnosti simptoma anemije mogu se razmotriti kriteriji kao što su brzina snižavanja koncentracije hemoglobina (Hb), prethodni odgovor na terapiju željezom i rizik od potrebe za transfuzijom eritrocita.

Doziranje

Procjena prije primjene lijeka

Procjena zaliha željeza i nutritivnih čimbenika

Status željeza treba procijeniti u svih bolesnika prije i tijekom liječenja. Nadomjesnu terapiju željezom potrebno je primijeniti kada je razina feritina u serumu niža od 100 µg/l ili kada je zasićenost transferina u serumu manja od 20%.

Uvođenje terapije

Preporučena početna doza iznosi 300 mg jedanput na dan. Nemojte povećavati dozu češće od jednom svaka 4 tjedna. Smanjenja doze mogu se provoditi učestalije.

Bolesnici koji prelaze s lijeka za stimulaciju eritropoeze (LSE)

Kada se s LSE-a prelazi na lijek Vafseo, preporučena početna doza iznosi 300 mg jedanput na dan.

U bolesnika koji prelaze s visoke početne doze LSE-a, na početku primjene može doći do smanjenja razina Hb prije nego što se one između 16. i 20. tjedna postupno vrate na početne razine (vidjeti dio 5.1 za promjene razina Hb tijekom liječenja u pojedinačnim ispitivanjima). Uzimajući u obzir postupni porast Hb pri liječenju lijekom Vafseo, tijekom prijelazne faze može se razmotriti terapija spasa (engl. *rescue therapy*) u obliku transfuzije eritrocita ili primjene LSE-a ako se vrijednosti Hb snize ispod 9,0 g/dl ili se odgovor ne smatra prihvatljivim (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji primaju transfuzije eritrocita preporučuje se nastaviti liječenje lijekom Vafseo i u razdoblju primanja transfuzije. U bolesnika koji kao privremenu terapiju spasa primaju LSE, primjenu lijeka Vafseo treba privremeno prekinuti, a s primjenom se može nastaviti kada razine Hb budu ≥ 10 g/dl. Ovisno o LSE-u koji se primjenjuje, privremeni prekid u liječenju lijekom Vafseo treba produžiti na:

- 2 dana nakon zadnje doze epoetina
- 7 dana nakon zadnje doze darbepoetina alfa
- 14 dana nakon zadnje doze metoksi polietilenglikol-epoetina beta.

Nakon terapije spasa LSE-om, primjenu lijeka Vafseo treba nastaviti u prijašnjoj dozi ili u dozi višoj za jednu razinu, uz kasniju titraciju prema smjernicama za titraciju doze navedenima u nastavku.

Titracija doze

Kad se započinje ili prilagođava terapija, razine Hb treba pratiti svaka dva tjedna dok ne postanu stabilne, a potom najmanje jednom mjesečno. Prilagodbu doze potrebno je provesti povećanjima doze za 150 mg unutar raspona od 150 mg do maksimalne preporučene dnevne doze od 600 mg, kako bi se postigle ili održale razine Hb unutar 10 do 12 g/dl. Nemojte povećavati dozu češće od jedanput svaka 4 tjedna. Smanjenja doze mogu se provoditi učestalije.

Ako se do 24. tjedna terapije ne postigne klinički značajan porast razina Hb, liječenje se ne smije nastaviti. Potrebno je potražiti druge uzroke koji objašnjavaju nezadovoljavajući odgovor i izliječiti ih prije nastavka liječenja lijekom Vafseo (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Titracija doze lijeka Vafseo

Promjena Hb vrijednosti	Manje od 10 g/dl	Od 10 do 12 g/dl	Veće od 12 g/dl, ali manje od 13 g/dl	13 g/dl ili više
Bez porasta Hb većeg od 1 g/dl u 2-tjednom razdoblju ili većeg od 2 g/dl u 4 tjedna	Povećanje za 150 mg ako nije bilo povećanja doze u protekla 4 tjedna	Održavanje doze	Smanjenje doze za 150 mg	Prekinuti primjenu lijeka Vafseo dok Hb ne bude jednak ili manji od 12 g/dl, tada nastaviti s dozom koja je za 150 mg manja od doze prije prekida.
Porast Hb veći od 1 g/dl u 2-tjednom razdoblju ili veći od 2 g/dl u 4 tjedna	Smanjenje doze za 150 mg ili održavanje* doze	Smanjenje doze za 150 mg ili održavanje* doze	Smanjenje doze za 150 mg	Ako je bolesnik bio na dozi od 150 mg prije prekida, nastaviti sa 150 mg.

* U slučaju samo jedne povišene vrijednosti Hb, smanjenje doze možda neće biti potrebno.

Praćenje

Kad se uvodi ili prilagođava terapija, razine Hb treba pratiti svaka dva tjedna dok ne postanu stabilne, a zatim najmanje jednom mjesečno.

Vrijednosti ALT-a, AST-a i bilirubina moraju se procijeniti prije početka primjene lijeka Vafseo, nakon toga jednom mjesečno tijekom tri mjeseca, a nadalje prema kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti istoga dana, a zatim sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuju se promjene doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Lijek Vafseo se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasa C) jer sigurnost i djelotvornost nisu procijenjene u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vafseo u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložena tableta primjenjuje se peroralno, s hranom ili bez hrane, a treba je progutati cijelu bez žvakanja.

Vafseo se može uzimati u bilo koje vrijeme prije, tijekom ili poslije dijalize.

Vafseo treba uzimati najmanje 1 sat prije uzimanja oralnih nadomjestaka željeza, lijekova čiju glavnu komponentu čini željezo ili vezača fosfata koji sadrže željezo. Budući da vadaustat može stvarati kelat s multivalentnim kationima, Vafseo treba uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije uzimanja vezača fosfata koji ne sadrže željezo ili drugih lijekova čiju glavnu komponentu čine multivalentni kationi kao što su kalcij, magnezij ili aluminij (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni rizik i rizik od smrtnog ishoda

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi koji su liječeni lijekom Vafseo zabilježeni su slični rizici za smrtni ishod, infarkt miokarda i moždani udar kao i pri liječenju darbepoetinom alfa (vidjeti dio 5.1).

Bolesnike sa znakovima i simptomima ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava ili moždanog udara treba brzo dijagnostički obraditi i liječiti prema standardu skrbi. Odluka o privremenom prekidu ili prestanku liječenja donosi se na temelju procjene koristi i rizika za svakog bolesnika pojedinačno.

Tromboembolijski događaji

U dva klinička ispitivanja KBB-a kontrolirana usporednim lijekom, tromboembolijski događaji bili su zabilježeni kao vrlo čest (vidjeti dio 4.8). Stoga je potrebno pažljivo pratiti bolesnike s prethodno postojećim čimbenicima rizika za tromboembolijski događaj ili s tromboembolijskim događajima u anamnezi (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija i cerebrovaskularni incident).

Bolesnike sa znakovima i simptomima tromboembolijskih događaja treba što prije procijeniti i liječiti prema standardu skrbi. Odluka o privremenom prekidu ili prestanku liječenja treba biti utemeljena na procjeni rizika i koristi za svakog bolesnika pojedinačno.

Oštećenje jetrene funkcije

Primjena lijeka Vafseo ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasa C) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Hepatotoksičnost

Zabilježen je porast vrijednosti ALT-a, AST-a (učestalost često) i/ili bilirubina (učestalost manje često) koji se pripisuje lijeku Vafseo (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti ALT-a, AST-a i bilirubina moraju se procijeniti prije početka primjene lijeka Vafseo, nakon toga jednom mjesečno tijekom tri mjeseca, a nadalje prema kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.2).

Primjenu lijeka Vafseo treba prekinuti ako je porast vrijednosti ALT-a ili AST-a $> 3 \times$ GGN popraćen porastom bilirubina $> 2 \times$ GGN ili ako su vrijednosti ALT-a ili AST-a uporno $> 3 \times$ GGN (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pogoršanje hipertenzije

Primjena lijeka Vafseo u bolesnika s KBB-om može biti povezana s pogoršanjem hipertenzije (vidjeti dio 4.8). Prije početka primjene te redovito nakon toga, potrebno je izmjeriti krvni tlak uz učestalost koju određuje situacija svakog pojedinog bolesnika i lokalna klinička praksa. Bolesnike treba upozoriti na važnost pridržavanja terapije za hipertenziju i praćenja krvnog tlaka.

Konvulzije

Konvulzije su bile često zabilježene u bolesnika koji su primali vadaustat (vidjeti dio 4.8). Vadaustat je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzije ili napadaje, epilepsiju ili zdravstvena stanja povezana s predispozicijom za konvulzivnu aktivnost kao što su infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS). Odluka o privremenom prekidu ili prestanku liječenja treba biti utemeljena na procjeni koristi i rizika za svakog bolesnika pojedinačno.

Početno sniženje razina Hb u bolesnika koji prelaze s LSE-a

U bolesnika koji s LSE-a prelaze na lijek Vafseo, a osobito onih koji su na početku primali visoke doze LSE-a, razine Hb mogu se na početku smanjiti. U pravilu, što je viša početna doza LSE-a, bit će veće početno smanjenje razina Hb prije nego što se razine postupno vrate na početne vrijednosti Hb između 16. i 20. tjedna (vidjeti dio 5.1 za promjene razina Hb tijekom liječenja u pojedinačnim ispitivanjima). Tijekom prijelazne faze može se razmotriti terapija spasa kao što je transfuzija eritrocita ili primjena LSE-a ako se vrijednosti Hb snize ispod 9,0 g/dl ili se odgovor ne smatra prihvatljivim. Bolesnicima koji primaju transfuzije eritrocita preporučuje se nastaviti liječenje lijekom Vafseo u razdoblju primanja transfuzije. U bolesnika koji kao terapiju spasa primaju LSE, primjenu lijeka Vafseo treba privremeno prekinuti, a s primjenom se može nastaviti kada razine Hb budu ≥ 10 g/dl (vidjeti dio 4.2).

Nezadovoljavajući odgovor na terapiju

Pri nezadovoljavajućem odgovoru na terapiju vadaustatom potrebno je istražiti uzročne čimbenike. Kao dio procjene treba razmotriti broj retikulocita. Ako su uobičajeni uzroci izostanka odgovora isključeni, a bolesnik ima retikulocitopeniju, potrebno je razmotriti pregled koštane srži. U slučaju da se do 24. tjedna terapije ne ustanovi uzrok nezadovoljavajućeg odgovora, primjenu lijeka Vafseo treba prekinuti.

Pogrešna primjena

Pogrešna primjena može dovesti do prekomjernog povećanja volumena eritrocita. To može biti povezano s komplikacijama opasnim za život.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vadaustat je bio metabolički stabilan *in vitro*, a metabolizam putem citokroma P450 (CYP-ovi) bio je minimalan. Uključeni metabolički putevi bili su oksidacija i pretežno glukuronidacija. Glavni cirkulirajući metabolit vadaustat-O-glukuronid katalizirale su mnogobrojne uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze (UGT-ovi, UGT1A1, 1A7, 1A8 i 1A9).

Vadaustat ulazi u potencijalno klinički važne interakcije sa supstratima proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), supstratima OAT3, inhibitorima OAT1/3 i supstratima CYP2C9 uske terapijske širine.

U *in vitro* pokusima, vadalustat je doveo do indukcije CYP2B6, inhibicije CYP2C8 i prouzročio regulaciju CYP3A4 naniže, ali te interakcije nisu ispitane *in vivo*.

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku vadalustata

Nadomjestci željeza, vezači fosfata i drugi lijekovi čiju glavnu komponentu čine multivalentni kationi

Istodobna primjena s oralnim nadomjestcima željeza (npr. željezov citrat, željezov sulfat, natrijev željezov citrat), pripravcima koji sadrže željezo, vezačima fosfata koji sadrže željezo (npr. željezov citrat, kompleks željezovog (III) hidroksida sa saharozom) i vezačima fosfata koji ne sadrže željezo (kalcijev acetat, sevelamerkarbonat) smanjuje izloženost vadalustatu (C_{max} i AUC).

Istodobna primjena oralnih lijekova koji sadrže željezo smanjila je bioraspoloživost vadalustata do 90% i 92% iskazanu kao AUC_{∞} i C_{max} .

Istodobna primjena vezača fosfata koji ne sadrže željezo smanjila je bioraspoloživost vadalustata do 55% i 52% iskazanu kao AUC_{∞} i C_{max} .

Vafseo treba uzimati najmanje 1 sat prije oralnih nadomjestaka željeza, lijekova čiju glavnu komponentu čini željezo ili vezača fosfata koji sadrže željezo. Budući da vadalustat može stvarati kelat s multivalentnim kationima, Vafseo treba uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije vezača fosfata koji ne sadrže željezo ili drugih lijekova čiju glavnu komponentu čine multivalentni kationi kao što su kalcij, magnezij ili aluminij.

Inhibitori prijenosnika organskih aniona OAT1/OAT3

Istodobna primjena s probenecidom, inhibitorom prijenosnika OAT1/OAT3, povećala je vrijednosti AUC-a vadalustata gotovo 2 puta. U slučaju istodobne primjene s jakim ili umjerenim inhibitorima OAT1 ili OAT3 (npr. benzilpenicilinom, teriflunomidom ili p-aminohipurnom kiselinom), bolesnike je potrebno oprezno liječiti i provjeravati zbog moguće pojave prekomjernih učinaka vadalustata. Nuspojave koje se mogu pojaviti i promjene doze u slučaju brzog porasta Hb vidjeti u dijelovima 4.8 i 4.2.

Učinak vadalustata na farmakokinetiku drugih lijekova

Supstrati BCRP-a i neki statini

Kad se primjenjuje istodobno sa supstratima BCRP-a i nekim statinima, vadalustat može povećati njihov AUC. Možda će biti potrebna prilagodba doze istodobno propisanih supstrata BCRP-a. To se još ispituje (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Potencijalne klinički značajne interakcije vadalustata i supstrata BCRP-a i odabranih statina

Istodobno primjenjivani lijekovi	Učinak na koncentraciju	Klinička napomena
sulfasalazin	4,5 puta ↑ AUC sulfasalazina; nema bitnih promjena izloženosti aktivnim metabolitima	Pratiti zbog mogućih znakova štetnih događaja uzrokovanih sulfasalazinom.
simvastatin	~2 puta ↑ AUC simvastatina	U bolesnika s KBB-om koji uzimaju Vafseo, ograničiti najvišu dozu simvastatina na 20 mg dnevno. Pratiti zbog mogućih znakova štetnih događaja uzrokovanih simvastatinom.

Istodobno primjenjivani lijekovi	Učinak na koncentraciju	Klinička napomena
rosuvastatin	2 do 3 puta ↑ AUC i C_{max} rosuvastatina	U bolesnika s KBB-om koji uzimaju Vafseo, ograničiti najvišu dozu rosuvastatina na 10 mg dnevno. Pratiti zbog mogućih znakova štetnih događaja uzrokovanih rosuvastatinom.

Osim sulfasalazina, simvastatina i rosuvastatina, pratite moguću pojavu znakova prekomjernih učinaka istodobno primjenjivanih supstrata BCRP-a, kao što su fluvastatin, nelfinavir, pitavastatin i topotekan i potrebu da se njihove doze smanje.

Supstrati OAT3

Pri istodobnoj primjeni, vadaustat može povećati AUC supstrata OAT3. AUC furosemda (40 mg) povećao se 2 puta nakon višekratne primjene lijeka Vafseo (600 mg jednom dnevno). Potrebno je pratiti moguću pojavu znakova prekomjernih učinaka istodobno primjenjivanih supstrata OAT3, kao što su famotidin, furosemid, metotreksat, olmesartan, sitagliptin i zidovudin.

Može biti potrebna prilagodba doze istodobno primjenjivanog supstrata OAT3.

Supstrati CYP2C9

Istodobna primjena vadaustata (600 mg) s celekoksibom (200 mg) povećala je C_{max} i AUC celeksokiba 60% odnosno 11%. Stoga je bolesnike koji se liječe vadaustatom i uzimaju varfarin ili druge supstrate CYP2C9 uske terapijske širine (npr. fenitoin) potrebno oprezno liječiti i provjeravati moguću pojavu prekomjernih učinaka.

Supstrati CYP2B6

Vadaustat je *in vitro* induktor CYP2B6. Istodobna primjena vadaustata i osjetljivih supstrata CYP2B6 (npr. efavirenz, bupropion) može promijeniti njihovu farmakokinetiku, pa je potreban oprez kad se vadaustat primjenjuje istodobno sa supstratima CYP2B6.

Supstrati CYP3A4

Na temelju *in vitro* podataka, vadaustat može imati potencijal za regulaciju CYP3A4 naniže. Istodobna primjena vadaustata i supstrata CYP3A4 može promijeniti njihovu farmakokinetiku, pa je potreban oprez kad se vadaustat primjenjuje sa supstratima CYP3A4.

Supstrati CYP2C8

Na temelju *in vitro* podataka, vadaustat može inhibirati CYP2C8, pa stoga pri istodobnoj primjeni može povećati izloženost supstratima CYP2C8. Stoga je potreban oprez kad se vadaustat primjenjuje sa supstratima CYP2C8.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

O primjeni vadaustata u trudnica podaci su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vadaustata tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vadaustat u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci dobiveni u životinja pokazali su da se vadaustat izlučuje u mlijeko (detaljnije vidjeti u dijelu 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje vadaustatom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinke vadaustata na plodnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za čovjeka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vafseo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Popis nuspojava temelji se na objedinjenim podacima iz dva ispitivanja kontrolirana usporednim lijekom provedena u bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi, u kojima je 1947 bolesnika liječeno lijekom Vafseo, a 1955 bolesnika darbepoetinom alfa, uključujući 1514 bolesnika izložena lijeku Vafseo najmanje 6 mjeseci i 1047 bolesnika izložena dulje od godine dana.

U bolesnika liječenih vadaustatom najčešće su nuspojave ($> 10\%$) tromboembolijski događaji (13,7%), dijareja (12,7%) i hipertenzija (11,1%).

U bolesnika liječenih vadaustatom najčešće su ozbiljne nuspojave ($\geq 1\%$) tromboembolijski događaji (10,0%), hipotenzija (1,6%) i hipertenzija (1,1%).

Tablični popis nuspojava

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Prikazane su u tablici 3.

Tablica 3: Nuspojave

	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja konvulzije ^a	
Krvožilni poremećaji	hipertenzija tromboembolijski događaji ^a	hipotenzija preosjetljivost	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	
Poremećaji probavnog sustava	dijareja	konstipacija mučnina povraćanje bol u gornjem abdomenu	

	Vrlo često	Često	Manje često
Pretrage		povišeni jetreni enzimi ^b	povišen bilirubin u krvi

a) Više detalja vidjeti pod naslovom „Tromboembolijski događaji” i „Konvulzije” u nastavku.

b) Uključuje preporučene pojmove: povišene transaminaze, povišen ALT, povišen AST, povišeni jetreni enzimi, abnormalne vrijednosti pretraga jetrene funkcije.

Opis odabranih nuspojava

Tromboembolijski događaji

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji cerebrovaskularnog incidenta zabilježeni su u 0,8% naspram 0,9% bolesnika (0,5 naspram 0,5 događaja na 100 bolesnik-godina).

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji duboke venske tromboze zabilježeni su u 0,7% naspram 0,5% bolesnika (0,4 naspram 0,3 događaja na 100 bolesnik-godina).

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji plućne embolije zabilježeni su u 0,3% naspram 0,5% bolesnika (0,2 naspram 0,3 događaja na 100 bolesnik-godina).

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji tranzitorne ishemijske atake zabilježeni su u 0,8% naspram 0,4% bolesnika (0,5 naspram 0,3 događaja na 100 bolesnik-godina).

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji akutnog infarkta miokarda zabilježeni su u 4,3% naspram 4,2% bolesnika (3,1 naspram 2,9 događaja na 100 bolesnik-godina).

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji tromboze arteriovenskog grafta zabilježeni su u 1,1% naspram 1,1% bolesnika (0,9 naspram 1,0 događaja na 100 bolesnik-godina).

U skupinama koje su primale vadadustat odnosno darbepoetin alfa, događaji tromboze arteriovenske fistule zabilježeni su u 3,0% naspram 2,3% bolesnika (2,1 naspram 1,6 događaja na 100 bolesnik-godina).

Za podatke o povećanom kardiovaskularnom riziku, riziku od smrtnog ishoda i tromboemboliji vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina u krvi

Hepatocelularno oštećenje koje se pripisuje lijeku Vafseo bilo je zabilježeno manje često (u manje od 0,2% bolesnika). Većina događaja nije bila ozbiljna, a svi su događaji bili asimptomatski i povukli su se s prestankom primjene lijeka Vafseo. Događaj bi uglavnom nastao u prva 3 mjeseca liječenja. Abnormalne vrijednosti jetrenih enzima, tj. povišen ALT ($3 \times \text{GGN}$), AST ($3 \times \text{GGN}$) i bilirubin ($2 \times \text{GGN}$) u serumu, nađene su u 1,8%, 1,4% odnosno 0,3% bolesnika liječenih lijekom Vafseo. Jedan ozbiljan štetni događaj hepatocelularnog oštećenja sa žuticom zabilježen u kliničkom ispitivanju u bolesnika s KBB-om koji ne ovise o dijalizi, dogodio se približno 8 tjedana nakon početka primjene lijeka Vafseo. Taj je slučaj bio multifaktorski i povukao se s prestankom primjene lijeka Vafseo i ostalih istodobno primjenjivanih lijekova. Zbog značajno povišene alkalne fosfataze koja je prethodila povišenju bilirubina, što je upućivalo na kolestazu kao čimbenik koji pridonosi povišenju bilirubina, taj jedan događaj nije ispunio kriterije Hyevog zakona.

Konvulzije

U bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi, konvulzije su se pojavile u 1,6% (1,1 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala vadadustat i u 1,6% (1,3 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina izloženosti) u skupini koja je primala darbepoetin alfa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje vadadustatom može rezultirati produljenim trajanjem farmakoloških učinaka kao što su povišeni Hb i sekundarna policitemija. Simptome predoziranja vadadustatom treba liječiti na klinički odgovarajući način (npr. smanjenje doze lijeka Vafseo ili prestanak primjene) i pažljivo pratiti i zbrinjavati prema kliničkoj potrebi. Približno 16% doze vadadustata ukloni se dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi protiv anemije, drugi lijekovi protiv anemije, ATK oznaka: B03XA08

Mehanizam djelovanja

Vadadustat je inhibitor prolil-hidroksilaze hipoksijom induciranog čimbenika i dovodi do povećanja stanične razine hipoksijom induciranog čimbenika te tako stimulira proizvodnju endogenog eritropoetina (EPO), povećavajući mobilizaciju željeza te proizvodnju eritrocita, što rezultira postupnim povećanjem razine Hb (vidjeti slike 1 i 2).

Elektrofiziologija srca

Nakon primjene doze od 600 mg i 1200 mg u zdravih ispitanika, vadadustat nije uzrokovao nikakvo klinički značajno produljenje QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost vadadustata primjenjivanog jednom dnevno u liječenju anemije u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) ispitane su s darbepoetinom alfa kao usporednim lijekom u dva globalna multicentrična, randomizirana, otvorena ispitivanja neinferiornosti lijeka u bolesnika ovisnih o dijalizi.

Populaciju s KBB-om ovisnu o dijalizi koja je uzimala Vafseo činili su bolesnici u dobi od 19 do 93 godine, 55,9% bili su muškarci, a postotak bijelaca, Latinoamerikanaca, crnaca (uključujući Afroamerikance) i Azijaca iznosio je 64,5%, 38,5%, 24,1% odnosno 4,5%.

U oba se ispitivanja zaključilo da je vadadustat neinferioran darbepoetinu alfa ako je donja granica 95% CI za razliku u procijenjenoj srednjoj vrijednosti promjene prosječne razine Hb u odnosu na početak u 2 terapijske skupine veća od unaprijed određene granice neinferiornosti od -0,75 g/dl. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je uzimala Vafseo u početnoj dozi od 300 mg jednom dnevno ili u skupinu koja je primala darbepoetin alfa primijenjen supkutano ili

intravenski prema informacijama o lijeku tijekom 52 tjedna kako bi se procijenile mjere ishoda djelotvornosti. Da bi se postigla bolesnikova ciljna razina Hb, doza lijeka Vafseo titracijom se povećavala ili smanjivala za 150 mg do 600 mg. Nakon 52 tjedna, bolesnici su nastavili s ispitivanom terapijom radi procjene dugoročne sigurnosti sve dok nije bila postignuta događajem određena mjera ishoda - veliki kardiovaskularni štetni događaj (MACE). Mjera primarnog ishoda za djelotvornost u svakom ispitivanju bila je razlika u srednjoj vrijednosti promjene razine Hb od početka do razdoblja prve evaluacije (od 24. do 36. tjedna). Ključna mjera sekundarnog ishoda za djelotvornost bila je razlika u srednjoj vrijednosti promjene razine Hb od početka do drugog razdoblja evaluacije (od 40. do 52. tjedna). Mjera primarnog ishoda za sigurnost primjene bilo je vrijeme do prvog MACE događaja. MACE događaj definiran je kao smrtnost zbog svih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda.

Liječenje anemije

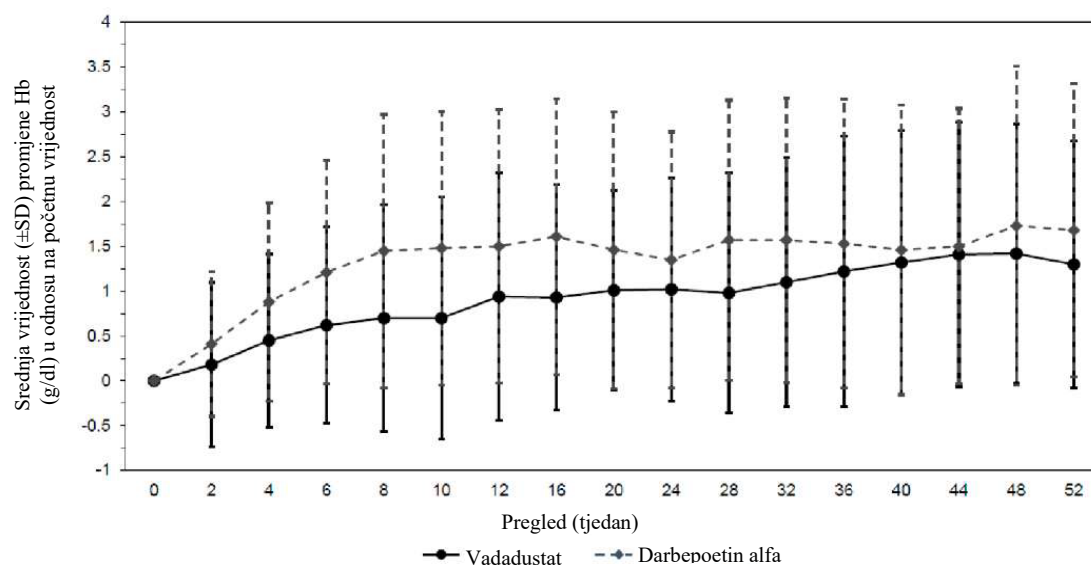
Dva ispitivanja (INNO₂VATE 1 i INNO₂VATE 2) provedena su u odraslih bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi s početnim vrijednostima Hb između 8,0 i 11,0 g/dl u Sjedinjenim Državama (SAD) i između 9,0 i 12,0 g/dl izvan SAD-a. U ispitivanje INNO₂VATE 1 bili su uključeni bolesnici s KBB-om koji su postali ovisni o dijalizi i započeli s njom unutar 16 tjedana od početka sudjelovanja u ispitivanju i prethodno nisu primali lijek za stimulaciju eritropoeze (LSE), pristup LSE lijekovima bio im je prije ograničen ili su održavani na LSE lijekovima. U ispitivanje INNO₂VATE 2 uključeni su bolesnici na kroničnoj redovnoj dijalizi duljoj od 12 tjedana koji su prebačeni s prethodne terapije LSE-om. Lijekom Vafseo je u oba ispitivanja postignuta mjera primarnog ishoda u pogledu vrijednosti Hb prema unaprijed definiranoj margini neinferiornosti (-0,75 g/dl). Rezultati mjera primarnih i sekundarnih ishoda za djelotvornost prikazani su u tablici 4. Promjene vrijednosti Hb tijekom terapije u pojedinačnim ispitivanjima prikazane su na slikama 1 i 2.

Tablica 4: Ispitivanja INNO₂VATE

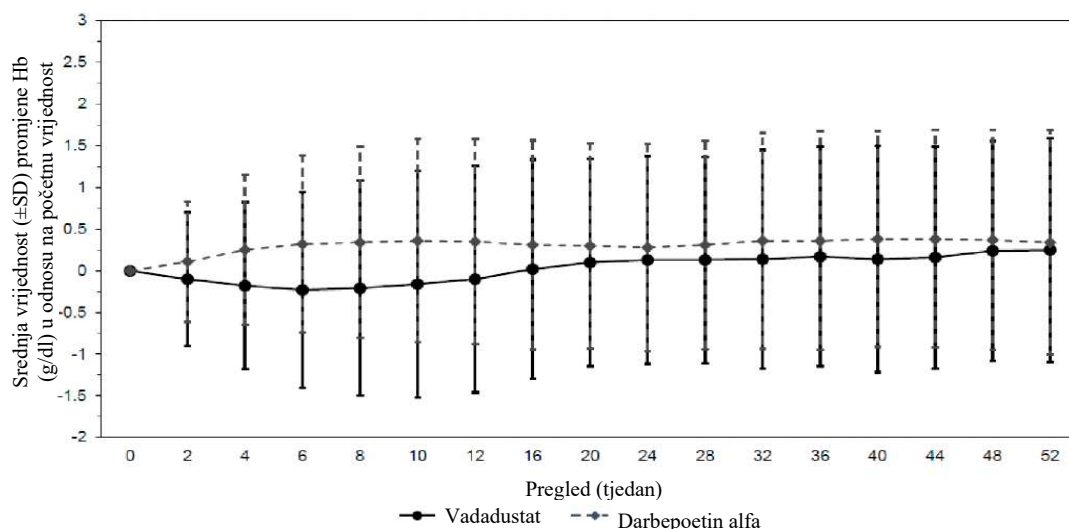
	INNO₂VATE 1		INNO₂VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoetin alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoetin alfa N = 1777
Početna srednja vrijednost (SD)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Srednja vrijednost mjere primarnog ishoda od 24. do 36. tjedna (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Prilagođena srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu (LSM) [95% CI]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Srednja vrijednost ključne mjere sekundarnog ishoda od 40. do 52. tjedna (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Prilagođena srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu (LSM) [95% CI]	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

CI: interval pouzdanosti; LSM: srednja vrijednost najmanjih kvadrata; SD: standardna devijacija

Slika 1: Srednja vrijednost ($\pm$ SD) promjene Hb (g/dl) u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju INNO₂VATE 1 Correction



Slika 2: Srednja vrijednost ($\pm$ SD) promjene Hb (g/dl) u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju INNO₂VATE 2 Conversion



Kardiovaskularni ishodi

Incidencija velikih kardiovaskularnih događaja (MACE) procijenjena je u sklopu dugotrajne procjene sigurnosti primjene u bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi u dva globalna ispitivanja djelotvornosti. U populaciji u globalnim ispitivanjima Vafseo je postigao kompozitnu mjeru primarnog ishoda za sigurnost definiranu kao neinferiornost lijeka Vafseo u odnosu na darbepoetin alfa u vremenu do nastanka MACE događaja (1,3 margina neinferiornosti [HR (95% CI) iznosila je 0,96 (0,83; 1,11)]) (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5: Ispitivanje INNO₂VATE, analiza* kompozitne mjere ishoda MACE (3 događaja) i pojedinačnih kardiovaskularnih mjera ishoda

	Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1955 n (%)	Omjer hazarda [95% CI]
Bilo koji veliki kardiovaskularni štetni događaj (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Smrtnost zbog svih uzroka	253 (13,0)	253 (12,9)	
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	76 (3,9)	87 (4,5)	
Moždani udar bez smrtnog ishoda	26 (1,3)	37 (1,9)	

*Analize MACE provedene su u randomiziranih ispitanika koji su primili najmanje 1 dozu ispitivane terapije. CI: interval pouzdanosti; MACE: značajan štetan kardiovaskularni događaj

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vafseo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju anemije povezane s kroničnim poremećajima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vadadustat se brzo apsorbira nakon jedne i ponavljanih peroralnih doza. Medijan vremena do vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosi približno 2 do 3 sata.

Nije opažena značajna akumulacija nakon ponavljane primjene u zdravih ispitanika.

Vafseo se može uzimati s hranom ili bez nje. U odnosu na primjenu natašte, tableta lijeka Vafseo od 450 mg uzeta sa standardnim obrokom s visokim udjelom masti smanjila je C_{max} za 27%, a AUC za 6%.

Distribucija

Vadadustat je u velikoj mjeri vezan za proteine (jednako ili više od 99,5% u ljudskoj plazmi). Srednja vrijednost omjera koncentracije u krvi naspram plazme bila je manja od 1 (od 0,50 do 0,55), što upućuje na minimalnu sekvestraciju u eritrocite. U bolesnika s KBB-om prividni volumen distribucije (Vd/F) bio je 11,6 l.

Biotransformacija

Vadadustat se primarno metabolizira izravnom glukuronidacijom pomoću enzima UDP-glukuronoziltransferaza (UGT) u O-glukuronid konjugat. Glavni metabolit je vadadustat-O-glukuronid (15% AUC-a radioaktivnosti u plazmi). Sporedni je metabolit vadadustata acil-glukuronid (0,047% ukupne radioaktivnosti u plazmi). Metaboliti vadadustata nisu aktivni.

Eliminacija

Poluvijek vadadustata u bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi iznosio je 9,2 sata. Nakon jedne oralne doze radioaktivno obilježenog vadadustata od 650 mg zdravim odraslim ispitanicima, izlučeno je 85,9% doze (58,9% u urinu i 26,9% u stolici). Izlučivanje vadadustata (u nepromijenjenom obliku) bilo je manje od 1% u urinu i oko 9% u stolici.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje bubrežne funkcije

Izloženost vadaustatu u bolesnika s KBB-om ovisnih o dijalizi bila je približno 2 puta veća u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Nisu opažene značajne razlike u farmakokinetici ($C_{\max}$, AUC ili srednja vrijednost poluvijeka) kad su Vafseo uzeli 4 sata prije dijalize ili 2 sata poslije dijalize.

Oštećenje jetrene funkcije

Umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh klasa B) nije značajno utjecalo na AUC ili $C_{\max}$ vadaustata u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Poluvijek i prividni klirens iz cijelog tijela bili su usporedivi u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom i onih s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Vadaustat nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh klasa C).

Dob, spol, etnička pripadnost i tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala nikakve klinički značajne učinke dobi (od 19 do 104 godine), spola, rase ili tjelesne težine (od 47 do 118 kg) na farmakokinetiku vadaustata.

Analiza osjetljivosti provedena za ekstremno male ili velike tjelesne težine (od 30,1 do 204 kg) pokazala je da se algoritmom za titraciju doze dobiju predviđene razine Hb u granicama definiranog raspona od 10 do 12 g/dl. Stoga nema preporuka za prilagodbu doze u slučajevima ekstremnih tjelesnih težina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima, smrtnost je opažena u miševa, štakora, kunića i pasa zbog prekomjernih farmakoloških učinaka kao što su policitemija i hiperviskoznost krvi koje su dovele do tromboze i infarkta organa pri klinički relevantnim razinama doze (počevši od povećanja izloženosti od 0,04 puta do maksimalne preporučene terapijske doze od 600 mg).

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala.

Vadaustat nije bio teratogen u štakora ili kunića do najviše ispitane razine doze (160 mg/kg na dan odnosno 50 mg/kg na dan), što u ženki odgovara izloženosti od 1,7 odnosno 0,16 puta većoj od izloženosti u čovjeka pri dozi od 600 mg (na temelju AUC-a u bolesnika s KBB-om koji ne ovise o dijalizi). Učinci na razvoj opaženi su samo u štakora pri razini doze koja odgovara do 1,7 puta većoj izloženosti od one u čovjeka pri dozi od 600 mg, a opisani su kao smanjenje tjelesne težine fetusa i veća incidencija smanjenog okoštavanja skeleta, što se oboje smatralo posljedicom smanjenja tjelesne težine i konzumacije hrane u skotnih ženki. Međutim, u ispitivanju u svrhu određivanja doze provedenom u štakora, pri dozama koje su prouzročile značajnu maternalnu toksičnost zabilježen je povećan postimplantacijski gubitak pri dozi ≥ 120 mg/kg na dan, a smanjena tjelesna težina fetusa pri dozi od 240 mg/kg na dan, ali bez teratogenosti.

Vadaustat se izlučio u mlijeko štakorica s omjerom koncentracije u mlijeku naspram plazme do 14,49.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E 460)
natrijev škroboglikolat
hipromeloza (E 464)
silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E 551)
magnezijev stearat

Film-ovojnica

poli(vinil alkohol) (E 1203)
makrogol (E 1521)
talk (E 553b)
titanijev dioksid (E 171)
žuti željezov oksid (E 172) (Vafseo 300 mg filmom obložene tablete)
crveni željezov oksid (E 172) (Vafseo 450 mg filmom obložene tablete)
željezov(II, III) oksid (E 172) (Vafseo 450 mg filmom obložene tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete

28 tableta u 2 blistera od PVC/aluminijske folije s 14 x 150 mg filmom obloženih tableta
98 tableta u 7 blistera od PVC/aluminijske folije s 14 x 150 mg filmom obloženih tableta

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete

28 tableta u 2 blistera od PVC/aluminijske folije s 14 x 300 mg filmom obloženih tableta
98 tableta u 7 blistera od PVC/aluminijske folije s 14 x 300 mg filmom obloženih tableta

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete

28 tableta u 2 blistera od PVC/aluminijske folije s 14 x 450 mg filmom obloženih tableta
98 tableta u 7 blistera od PVC/aluminijske folije s 14 x 450 mg filmom obloženih tableta

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1725/001
EU/1/23/1725/002
EU/1/23/1725/003
EU/1/23/1725/004
EU/1/23/1725/005
EU/1/23/1725/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete
vadadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg vadadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vafseo 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete
vadadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medice

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete
vadadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg vadadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vafseo 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete
vadadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medice

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete
vadadustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 450 mg vadadustata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vafseo 450 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete
vadadustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medice

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete
Vafseo 300 mg filmom obložene tablete
Vafseo 450 mg filmom obložene tablete
vadaadustat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vafseo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vafseo
3. Kako uzimati Vafseo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vafseo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vafseo i za što se koristi

Vafseo je lijek koji povećava količinu hemoglobina (bjelančevine u crvenim krvnim stanicama koja prenosi kisik po tijelu) i broj crvenih krvnih stanica u krvi. Sadrži djelatnu tvar vadaadustat.

Vafseo se koristi za liječenje simptomatske anemije (niska razina crvenih krvnih stanica ili hemoglobina u krvi) koja je povezana s kroničnom bubrežnom bolešću u odraslih na kroničnoj redovnoj dijalizi. Kada je količina hemoglobina ili broj crvenih krvnih stanica u krvi nizak, stanice u tijelu ne mogu dobiti dovoljno kisika. Anemija može prouzročiti simptome kao što su umor, slabost ili nedostatak zraka.

Kako Vafseo djeluje

Vafseo povećava razinu tvari koja se naziva „hipoksijom induciran čimbenik“, koji povećava proizvodnju crvenih krvnih stanica kada su razine kisika niske. Povećavajući razine ovoga čimbenika, Vafseo potiče proizvodnju crvenih krvnih stanica i podiže razine hemoglobina u krvi. To poboljšava opskrbu kisikom u tijelu i može smanjiti simptome anemije koje imate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vafseo

Nemojte uzimati Vafseo

- ako ste alergični na vadaadustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Vafseo:

- ako ste u prošlosti imali **krvne ugruške** i/ili imate čimbenike rizika za nastanak krvnih ugrušaka. Ovaj lijek povećava proizvodnju crvenih krvnih stanica, a to može povećati rizik od nastanka krvnih ugrušaka. Primjeri čimbenika rizika:
 - prekomjerna tjelesna težina
 - šećerna bolest
 - srčane bolesti
 - dugotrajno mirovanje zbog kirurškog zahvata ili bolesti
 - primjena oralnih kontraceptiva.Važno je da liječniku kažete ako ste prije imali srčani udar, moždani udar, krvne ugruške ili čimbenike rizika kako bi liječnik mogao odlučiti je li ovaj lijek za liječenje anemije prikladan za Vas. Ako mislite da Vam se razvio krvni ugrušak, odmah se obratite liječniku. Opis mogućih simptoma u slučaju krvnih ugrušaka pogledajte u nastavku teksta u dijelu 4.
- ako imate **povišen krvni tlak** (hipertenziju). Vafseo može pogoršati povišen krvni tlak. Stoga je vrlo važno da redovito uzimate lijekove protiv povišenog krvnog tlaka i da ga često provjeravate.
- ako imate **tešku bolest jetre**
- ako imate **konvulzije** ili napadaj ili znakove upozorenja da bi moglo doći do napadaja, kao što su glavobolja, razdražljivost, strah, smetenost ili neki neobični osjećaji
- ako prelazite s **visokih doza lijeka za stimulaciju eritropoeze (LSE)**, jer ćete možda morati primiti transfuziju crvenih krvnih stanica ili uzimati dodatni LSE dok Vam liječnik ne prilagodi dozu lijeka Vafseo.

Obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Vafseo ako se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Pogrešna primjena može dovesti do povećanja broja crvenih krvnih stanica, a time krv može postati gušća. To može prouzročiti životno opasne probleme sa srcem ili krvnim žilama.

Pretrage krvi

Kronična bubrežna bolest može prouzročiti anemiju koja može povećati rizik od problema sa srcem i krvnim žilama, pa čak i od smrti. Stoga je važno da liječite anemiju. Liječnik će Vam redovito provjeravati količinu hemoglobina u krvi.

Liječenje može povećati vrijednosti jetrenih enzima. Liječnik će Vam redovito provjeravati količinu tih enzima u krvi, prvo na početku liječenja, a zatim jednom mjesečno prva 3 mjeseca terapije.

Djeca i adolescenti

Lijek Vafseo nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Vafseo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Vafseo može utjecati na djelovanje drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje Vafseo.

Osobito je važno da liječniku ili ljekarniku kažete jeste li uzimali ili sada uzimate neki od ovih lijekova:

- lijekove kojima se smanjuje razina fosfata u krvi (nazivaju se **vezači fosfata**), kao što su **sevelamerkarbonat** ili **kalcijev acetat** i lijekove ili nadomjestke koji **sadrže željezo**, kao što su **željezov citrat, kompleks željezovog (III) hidroksida sa saharozom, željezov sulfat, natrijev željezov citrat**
- **probenecid**, primjenjuje se za liječenje gihta
- **sulfasalazin**, primjenjuje se za liječenje teške upale crijeva i reumatske upale zglobova
- lijekove pod nazivom **statini** kojima se smanjuje razina kolesterola u krvi (primjeri takvih lijekova uključuju **simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin** ili **pitavastatin**)
- **furosemid** ili **olmesartan**, primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka
- **nelfinavir, efavirenz** ili **zidovudin**, primjenjuju se za liječenje HIV-a

- **topotekan**, primjenjuje se za liječenje raka
- **famotidin**, primjenjuje se za liječenje želučanog vrijeda
- **metotreksat**, primjenjuje se za liječenje raka i autoimunih poremećaja
- **sitagliptin**, primjenjuje se za liječenje šećerne bolesti
- **celekoksib**, primjenjuje se za liječenje bolova i upala
- **varfarin**, primjenjuje se za sprječavanje zgrušavanja krvi
- **fenitoin**, primjenjuje se za liječenje epilepsije
- **benzilpenicilin**, primjenjuje se za liječenje infekcija
- **teriflunomid**, primjenjuje se za liječenje multiple skleroze
- **p-aminohipurna kiselina**, dijagnostička tvar koja se upotrebljava u pretragama koje uključuju bubrege
- **bupropion**, lijek za liječenje depresije.

Liječnik će odlučiti kako ćete uzimati te lijekove dok se liječite lijekom Vafseo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li vadaustat u majčino mlijeko.

Liječnik će odlučiti smijete li uzimati Vafseo tijekom trudnoće ili dojenja.

Nije poznato utječe li Vafseo na plodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Vafseo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Vafseo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija

3. Kako uzimati Vafseo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaša doza

Liječnik će Vam reći koju ćete dozu lijeka Vafseo uzimati. Liječenje lijekom Vafseo obično počinje s dnevnom dozom od 300 mg. Liječnik Vam kasnije može tu dnevnu dozu postupno povećavati ili smanjivati za 150 mg. Najniža je doza 150 mg na dan, a najviša 600 mg na dan.

Uvijek uzimajte Vafseo onako kako Vam je propisao liječnik.

Važno je da Vam liječnik redovito provjerava količinu hemoglobina u krvi. Na temelju rezultata te pretrage liječnik Vam može povećati ili sniziti dozu. Ako Vam količina hemoglobina u krvi postane previsoka, liječenje će biti prekinuto. Nemojte ponovno početi uzimati lijek dok Vam to ne kaže liječnik i uzimajte samo onu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Kako se uzima Vafseo

- Vafseo filmom obložene tablete uzimaju se na usta s vodom.
- Tabletu lijeka Vafseo progutajte cijelu i bez žvakanja ili drobljenja tablete.
- Uzimajte svoju dozu lijeka Vafseo jednom svaki dan.
- Vafseo se može uzimati s hranom ili između obroka.
- Vafseo možete uzeti u bilo koje vrijeme prije, tijekom ili poslije dijalize.

Vezači fosfata i Vafseo

Ako se liječite vezačima fosfata koji ne sadrže željezo (kao što su sevelamerkarbonat ili kalcijev acetat) ili lijekovima koji sadrže kalcij, magnezij ili aluminij, Vafseo morate uzeti najmanje 1 sat prije

ili 2 sata poslije tih lijekova, jer inače tijelo neće apsorbirati vadađustat kako treba. Ako vezač fosfata koji uzimate sadrži željezo, pogledajte odlomak u nastavku.

Lijekovi koji sadrže željezo i Vafseo

Ako uzimate lijekove koji sadrže željezo ili vezače fosfata koji sadrže željezo, Vafseo morate uzeti najmanje 1 sat prije tih lijekova. Ako se ne pridržavate ovih uputa, tijelo neće apsorbirati vadađustat kako treba.

Ako uzmete više lijeka Vafseo nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali ili višu dozu, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vafseo

- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nemojte uzeti dvije tablete u istom danu.
- Ako biste svoju sljedeću dozu trebali uzeti za **više od 24 sata** (1 dan): uzmite propuštenu dozu što prije, a sljedeću dozu uzmite u svoje uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.
- Ako biste svoju sljedeću dozu trebali uzeti za **manje od 24 sata** (1 dan): preskočite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite u svoje uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Ako prestanete uzimati Vafseo

Ako prestanete uzimati Vafseo, anemija se može pogoršati. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave

Odmah se javite liječniku ako Vam se pojavi nešto od sljedećeg:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- krvni ugrušci (tromboembolijski događaji) koji mogu dovesti do:
 - srčanog udara (infarkt miokarda), sa simptomima kao što su bol u prsnoj koži i/ili drugim dijelovima tijela, osjećaj omaglice, nedostatak zraka, mučnina ili povraćanje, osjećaj tjeskobe
 - moždani udar (cerebrovaskularni insult), sa simptomima kao što su iznenadna teška glavobolja, napadaji, gubitak koordinacije, gubitak ravnoteže
 - krvnog ugruška u krvnoj žili pluća (plućna embolija), sa simptomima kao što su bol u prsnoj koži ili gornjem dijelu leđa, otežano disanje, iskašljavanje krvi
 - nastanka krvnog ugruška u veni, primjerice u nozi (poznato kao duboka venska tromboza), sa simptomima kao što su bolno oticanje i crvenilo
 - „mini moždani udar“ (tranzitorna ishemijska ataka, TIA) sa simptomima kao što su smetnje govora i vida, utrnulost ili slabost u licu, rukama i nogama
 - stenoza (tromboza arteriovenske fistule i tromboza arteriovenskog grafta) sa simptomima kao što su ljubičaste, ispupčene vene vidljive kroz kožu, slične varikoznim venama.

Ostale moguće nuspojave

Obratite se liječniku ako Vam se pojavi nešto od sljedećeg:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- konvulzije
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- preosjetljivost
- kašalj
- zatvor
- mučnina
- povraćanje
- bol u gornjem dijelu trbuha
- povišene vrijednosti jetrenih enzima

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- povećana razina bilirubina (tvar koja nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica) u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vafseo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanost / EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vafseo sadrži

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete

- Djelatna tvar je vadadustat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg vadadustata.

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete

- Djelatna tvar je vadadustat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg vadadustata.

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete

- Djelatna tvar je vadadustat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 450 mg vadadustata.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

Mikrokristalična celuloza (E 460), natrijev škroboglikolat, hipromeloza (E 464), silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E 551), magnezijev stearat. Pogledajte dio 2 „Vafseo sadrži natrij“.

Film-ovojnica

Poli(vinil alkohol) (E 1203), makrogol (E 1521), talk (E 553b), titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172) (samo za 300 mg), crveni željezov oksid (E 172) i željezov(II, III) oksid (E 172) (oba samo za 450 mg).

Kako Vafseo izgleda i sadržaj pakiranja

Vafseo 150 mg filmom obložene tablete okrugle su i bijele, s utisnutom oznakom „VDT“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

Vafseo 300 mg filmom obložene tablete ovalne su i žute, s utisnutom oznakom „VDT“ na jednoj strani i „300“ na drugoj strani.

Vafseo 450 mg filmom obložene tablete ovalne su i ružičaste, s utisnutom oznakom „VDT“ na jednoj strani i „450“ na drugoj strani.

Vafseo filmom obložene tablete isporučuju se u kutijama koje sadrže 28 ili 98 filmom obloženih tableta u blisterima od PVC/aluminijske folije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Njemačka

tel +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Proizvođač

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irska

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.

Тел.: + 359 879 544 711

Luxembourg/Luxemburg

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Česká republika

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.

Tel: + 359 879 544 711

Magyarország

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.

Tel.: + 359 879 544 711

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

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: + 30 213 0233913

España

MEDICE Ibérica, S.L.
Tel: + 34 652 956502

France

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

Hrvatska

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.
Tel: + 359 879 544 711

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

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: + 30 213 0233913

Latvija

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

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.
Tel.: + 359 879 544 711

Portugal

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

România

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.
Tel: + 359 879 544 711

Slovenija

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.
Tel: + 359 879 544 711

Slovenská republika

Er-Kim Pharmaceuticals Inc.
Tel: + 359 879 544 711

Suomi/Finland

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

Sverige

MEDICE Nordic Sweden AB
Tel: + 46 200898305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.