

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film
Vafseo 300 mg compresse rivestite con film
Vafseo 450 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 150 mg di vadadustat

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 300 mg contiene 300 mg di vadadustat

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 450 mg contiene 450 mg di vadadustat

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film

Comprese rotonde di colore bianco, di 8 mm di diametro, con “VDT” impresso su un lato e “150” sull'altro.

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film

Comprese ovali di colore giallo, di 8 mm di larghezza e 13 mm di lunghezza, con “VDT” impresso su un lato e “300” sull'altro.

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film

Comprese ovali di colore rosa, di 9 mm di larghezza e 15 mm di lunghezza, con “VDT” impresso su un lato e “450” sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vafseo è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) negli adulti in dialisi di mantenimento cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con vadadustat deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dell'anemia. Prima di iniziare la terapia con Vafseo e al momento di decidere di aumentare la dose, devono essere valutate tutte le altre cause di anemia.

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e al burden complessivo della malattia; è necessaria la valutazione del decorso clinico e della condizione del singolo paziente da parte di un medico. Oltre alla presenza dei sintomi dell'anemia, nella valutazione del decorso clinico e della condizione del singolo paziente potrebbero essere considerati criteri quali la velocità di riduzione della concentrazione di emoglobina (Hb), la precedente risposta a una terapia a base di ferro e il rischio della necessità di una trasfusione di eritrociti (*red blood cells*, RBC).

Posologia

Valutazione prima della somministrazione

Valutazione delle riserve di ferro e dei fattori nutrizionali

Lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento. Deve essere somministrata una terapia di integrazione del ferro nel caso in cui la ferritina sierica sia inferiore a 100 mcg/L o la saturazione della transferrina sierica sia inferiore al 20%.

Inizio della dose

La dose iniziale raccomandata è 300 mg una volta al giorno. Non aumentare la dose con una frequenza superiore a una volta ogni 4 settimane. Le riduzioni della dose possono avvenire con maggiore frequenza.

Pazienti che passano da un agente stimolante l'eritropoiesi (Erythropoiesis-Stimulating Agent, ESA) a vadadustat

In caso di passaggio da un ESA a Vafseo, la dose iniziale raccomandata è 300 mg una volta al giorno.

I pazienti che passano da una dose di ESA elevata al basale a vadadustat possono manifestare un calo iniziale dei livelli di Hb prima di un graduale ritorno ai livelli di Hb al basale entro le settimane dalla 16 alla 20 (vedere paragrafo 5.1 per il decorso dell'Hb durante il trattamento nei singoli studi). Tenendo conto del graduale aumento dell'Hb con Vafseo, durante la fase di transizione può essere presa in considerazione una terapia di salvataggio sotto forma di trasfusione di eritrociti o trattamento con un ESA se i valori di Hb scendono al di sotto di 9,0 g/dL o se la risposta non è ritenuta accettabile (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti che ricevono trasfusioni di eritrociti è raccomandato di continuare il trattamento con Vafseo durante il periodo di trasfusione. Vafseo deve essere sospeso per i pazienti che ricevono un trattamento di salvataggio temporaneo con un ESA e può essere ripreso quando i livelli di Hb sono ≥ 10 g/dL. A seconda dell'ESA utilizzato, la sospensione del trattamento con Vafseo deve essere prolungata a:

- 2 giorni dopo l'ultima dose di epoetina
- 7 giorni dopo l'ultima dose di darbepoetina alfa
- 14 giorni dopo l'ultima dose di metossipolietylenglicole-epoetina beta.

Dopo il trattamento di salvataggio con un ESA, Vafseo deve essere ripreso alla dose precedente o a un livello di dose superiore, con successiva titolazione in base alle linee guida di titolazione della dose riportate di seguito nel presente paragrafo.

Titolazione della dose

All'inizio o in caso di aggiustamento della terapia, monitorare i livelli di Hb ogni due settimane fino alla stabilizzazione; successivamente, eseguire il monitoraggio almeno una volta al mese. Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati in incrementi di 150 mg, all'interno di un intervallo compreso tra 150 mg e la dose giornaliera massima raccomandata di 600 mg, al fine di raggiungere o mantenere livelli di Hb entro un intervallo da 10 a 12 g/dL. Non aumentare la dose con una frequenza

superiore a una volta ogni 4 settimane. Le riduzioni della dose possono avvenire con maggiore frequenza.

Il trattamento non deve essere continuato oltre 24 settimane di terapia se non viene raggiunto un aumento clinicamente significativo dei livelli di Hb. Devono essere ricercate spiegazioni alternative della risposta inadeguata e questa deve essere trattata prima di riprendere Vafseo (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Titolazione della dose di Vafseo

Variazione del valore di Hb	Inferiore a 10 g/dL	Da 10 a 12 g/dL	Superiore a 12 g/dL ma inferiore a 13 g/dL	13 g/dL o superiore
<u>Nessun aumento dell'Hb superiore a 1 g/dL in un periodo di 2 settimane o superiore a 2 g/dL in 4 settimane</u>	Aumento di 150 mg se la dose non è stata aumentata nelle 4 settimane precedenti	Mantenere la dose	Riduzione di 150 mg	Sospendere la somministrazione di Vafseo fino a quando l'Hb è inferiore o pari a 12 g/dL, quindi riprendere a una dose di 150 mg inferiore alla dose precedente la sospensione.
<u>Aumento dell'Hb superiore a 1 g/dL in qualsiasi periodo di 2 settimane o superiore a 2 g/dL in 4 settimane</u>	Riduzione di 150 mg o mantenimento* della dose	Riduzione di 150 mg o mantenimento* della dose	Riduzione di 150 mg	Se il paziente assumeva una dose di 150 mg prima della sospensione, riprendere con una dose di 150 mg.

* La riduzione della dose può non essere necessaria in caso di un singolo valore dell'Hb.

Monitoraggio

All'inizio o in caso di aggiustamento della terapia, monitorare i livelli di Hb ogni due settimane fino alla stabilizzazione; successivamente, eseguire il monitoraggio almeno una volta al mese.

ALT, AST e bilirubina devono essere valutate prima di iniziare il trattamento con Vafseo, una volta al mese per tre mesi dopo l'inizio e, successivamente, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata

Se il paziente salta una dose, deve assumerla lo stesso giorno non appena se ne ricorda e prendere poi la dose successiva all'ora abituale il giorno successivo. I pazienti non devono assumere una dose doppia.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'uso di Vafseo non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C), poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state valutate in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vafseo nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film è somministrata per via orale, con o senza cibo, e deve essere ingerita intera senza masticare.

Vafseo può essere assunto in qualsiasi momento prima, durante o dopo la dialisi.

Vafseo deve essere somministrato almeno 1 ora prima della somministrazione per via orale degli integratori di ferro, dei prodotti il cui componente principale è il ferro o leganti del fosfato contenenti ferro. Poiché vadadustat può formare un chelato con cationi multivalenti, Vafseo deve essere somministrato almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i leganti del fosfato non contenenti ferro o altri medicinali il cui componente principale consiste in cationi multivalenti, quali calcio, magnesio o alluminio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio cardiovascolare e di mortalità

In studi clinici controllati, nei pazienti affetti da CKD dialisi-dipendenti (DD) trattati con Vafseo è stato osservato un rischio di decesso, infarto miocardico e ictus simile a quello di darbepoetina alfa (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con segni e sintomi di reazioni avverse cardiovascolari gravi o ictus devono essere sottoposti a immediata valutazione e trattamento secondo lo standard di cura. La decisione di sospendere o interrompere il trattamento deve essere basata sulla considerazione del rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente.

Eventi tromboembolici

Eventi tromboembolici sono stati segnalati con frequenza molto comune tra i pazienti di due studi clinici con controllo attivo condotti nella CKD (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti con preesistenti fattori di rischio di evento tromboembolico e anamnesi positiva per eventi tromboembolici (ad esempio, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e accidente cerebrovascolare) devono essere monitorati attentamente.

I pazienti con segni e sintomi di eventi tromboembolici devono essere sottoposti a immediata valutazione e trattamento secondo lo standard di cura. La decisione di sospendere o interrompere il trattamento deve essere basata sulla considerazione del rapporto beneficio-rischio per il singolo paziente.

Compromissione epatica

L'uso di Vafseo non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Epatotossicità

È stato segnalato un aumento di ALT, AST (frequenza comune) e/o bilirubina (frequenza non comune) attribuito a Vafseo (vedere paragrafo 4.8). ALT, AST e bilirubina devono essere valutate prima di iniziare il trattamento con Vafseo, una volta al mese per tre mesi dopo l'inizio e, successivamente, come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Vafseo deve essere interrotto se gli aumenti di ALT o AST > 3 volte l'ULN sono accompagnati da un aumento della bilirubina > 2 volte l'ULN, o in caso di ALT o AST > 3 volte l'ULN persistente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Peggioramento dell'ipertensione

La somministrazione di Vafseo in pazienti con CKD può essere associata a un peggioramento dell'ipertensione (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere monitorata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, con regolarità, secondo una frequenza stabilita in base alla situazione individuale del paziente e alla pratica clinica locale. I pazienti devono essere avvisati dell'importanza di aderire alla terapia antipertensiva e del monitoraggio della pressione arteriosa.

Convulsioni

Convulsioni sono state segnalate con frequenza comune nei pazienti trattati con vadadustat (vedere paragrafo 4.8). Vadadustat deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per convulsioni o attacchi epilettici, epilessia o condizioni cliniche associate a una predisposizione all'attività convulsiva, quali le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC). La decisione di sospendere o interrompere il trattamento deve essere basata sulla considerazione del rapporto beneficio-rischio per il singolo paziente.

Diminuzione iniziale dei livelli di Hb nei pazienti che passano da un ESA a Vafseo

I livelli di Hb possono inizialmente diminuire quando i pazienti passano da un ESA a Vafseo, in particolare per i pazienti trattati con dosi elevate di ESA al basale. In generale, più elevata è la dose di ESA al basale, maggiore sarà la riduzione iniziale dei livelli di Hb, prima di un loro graduale ritorno ai livelli di Hb al basale entro le settimane dalla 16 alla 20 (vedere paragrafo 5.1 per il decorso dell'Hb durante il trattamento nei singoli studi). Durante la fase di transizione può essere presa in considerazione una terapia di salvataggio, ad esempio trasfusione di eritrociti o trattamento con un ESA, se i valori di Hb scendono al di sotto di 9,0 g/dL o se la risposta non è ritenuta accettabile. Ai pazienti che ricevono trasfusioni di eritrociti è raccomandato di continuare il trattamento con Vafseo durante il periodo di trasfusione. Vafseo deve essere temporaneamente sospeso durante il trattamento di salvataggio con un ESA e può essere ripreso quando i livelli di Hb sono ≥ 10 g/dL (vedere paragrafo 4.2).

Risposta inadeguata alla terapia

Una risposta inadeguata alla terapia con vadadustat deve indurre a ricercare i fattori responsabili. Nell'ambito della valutazione deve essere considerata una conta reticolocitaria. Se vengono escluse le cause tipiche di assenza di risposta e il paziente presenta reticolocitopenia, deve essere considerato un

esame del midollo osseo. In assenza di una causa affrontabile per la risposta inadeguata entro 24 settimane di terapia, il trattamento con Vafseo deve essere interrotto.

Uso improprio

L'uso improprio può provocare un aumento eccessivo del volume degli eritrociti, che può essere associato a complicanze potenzialmente letali.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vadadustat è risultato metabolicamente stabile *in vitro* e il metabolismo mediante i citocromi P450 (CYP) è stato minimo. Le vie metaboliche coinvolte sono state l'ossidazione e soprattutto la glucuronidazione. Il principale metabolita circolante, vadadustat-O-glucuronide, è stato catalizzato da diverse uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT, UGT1A1, 1A7, 1A8 e 1A9).

Vadadustat ha interazioni di potenziale rilevanza clinica con substrati della proteina di resistenza del cancro al seno (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), substrati di OAT3, inibitori di OAT1/3 e substrati di CYP2C9 con indice terapeutico ristretto.

Vadadustat ha indotto il CYP2B6, ha inibito il CYP2C8 e ha causato una sottoregolazione del CYP3A4 in esperimenti *in vitro*. Tuttavia, queste interazioni non sono state esaminate *in vivo*.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di vadadustat

Integratori di ferro, leganti del fosfato e altri medicinali il cui componente principale consiste in cationi multivalenti.

La somministrazione concomitante con integratori di ferro (ad esempio, citrato ferrico, solfato ferroso, sodio citrato ferroso), prodotti contenenti ferro, leganti del fosfato contenenti ferro (ad es. citrato ferrico, ossidrossido sucoferrico) e leganti del fosfato non contenenti ferro (acetato di calcio, sevelamer carbonato) per via orale riduce l'esposizione (C_{max} e AUC) a vadadustat.

La somministrazione concomitante di medicinali a base di ferro per via orale ha ridotto la biodisponibilità di vadadustat fino al 90% e al 92% in termini di AUC_{∞} e C_{max} .

La somministrazione concomitante di leganti del fosfato non contenenti ferro ha ridotto la biodisponibilità di vadadustat fino al 55% e al 52% per l' AUC_{∞} e la C_{max} .

Vafseo deve essere somministrato almeno 1 ora prima della somministrazione per via orale degli integratori di ferro, dei prodotti il cui componente principale è il ferro o leganti del fosfato contenenti ferro. Poiché vadadustat può formare un chelato con cationi multivalenti, Vafseo deve essere somministrato almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i leganti del fosfato non contenenti ferro o altri medicinali il cui componente principale consiste in cationi multivalenti, quali calcio, magnesio o alluminio.

Inibitori dei trasportatori di anioni organici (OAT) OAT1/OAT3

La somministrazione concomitante con probenecid, un inibitore di OAT1/OAT3, ha aumentato i valori dell'AUC di vadadustat di quasi due volte. In caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori di OAT1 o OAT3 (ad esempio, benzilpenicillina, teriflunomide o acido para-aminoippurico), i pazienti devono essere gestiti con cautela e valutati per gli effetti eccessivi di

vadadustat. Per le potenziali reazioni avverse e l'aggiustamento della dose in caso di rapido aumento dell'Hb, vedere i paragrafi 4.8 e 4.2.

Effetti di vadadustat sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati della BCRP e alcune statine

Vadadustat può aumentare l'AUC dei substrati della BCRP e di alcune statine in caso di somministrazione concomitante. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei substrati della BCRP prescritti in concomitanza. È stato studiato quanto segue (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Interazioni farmacologiche potenzialmente significative tra vadadustat e substrati della BCRP e statine selezionate

Medicinale somministrato in concomitanza	Effetto sulla concentrazione	Commento clinico
sulfasalazina	↑ di 4,5 volte dell'AUC di sulfasalazina; nessuna variazione sostanziale dell'esposizione ai metaboliti attivi	Monitorare i segni di eventi avversi a sulfasalazina.
simvastatina	↑ di ~2 volte dell'AUC di simvastatina	Limitare la dose massima di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti affetti da CKD trattati con Vafseo. Monitorare i segni di eventi avversi a simvastatina.
rosuvastatina	↑ da 2 a 3 volte dell'AUC e della C_{max} di rosuvastatina	Limitare la dose massima di rosuvastatina a 10 mg al giorno nei pazienti affetti da CKD trattati con Vafseo. Monitorare i segni di eventi avversi a rosuvastatina.

Oltre a sulfasalazina, simvastatina e rosuvastatina, monitorare i segni degli effetti eccessivi dei substrati della BCRP somministrati in concomitanza, quali fluvastatina, nelfinavir, pitavastatina e topotecan, e valutare la necessità di una riduzione della loro dose.

Substrati di OAT3

Vadadustat può aumentare l'AUC dei substrati di OAT3 in caso di somministrazione concomitante. L'AUC di furosemide (40 mg) è aumentata di due volte dopo dosi ripetute di Vafseo (600 mg una volta al giorno). Monitorare i segni degli effetti eccessivi dei substrati di OAT3 somministrati in concomitanza, quali famotidina, furosemide, metotrexato, olmesartan, sitagliptin e zidovudina.

Può essere necessario un aggiustamento della dose del substrato di OAT3 somministrato in concomitanza.

Substrati di CYP2C9

La somministrazione concomitante di vadadustat (600 mg) con celecoxib (200 mg) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di celecoxib rispettivamente del 60% e dell'11%. Pertanto, i pazienti che ricevono warfarin o altri substrati del CYP2C9 con indice terapeutico ristretto (ad esempio, fenitoina) devono essere gestiti con cautela e valutati per rilevare eventuali effetti eccessivi in caso di trattamento con vadadustat.

Substrati di CYP2B6

Vadadustat è un induttore del CYP2B6 *in vitro*. La somministrazione concomitante di vadadustat con substrati sensibili del CYP2B6 (ad esempio, efavirenz, bupropione) può alterarne la farmacocinetica e, di conseguenza, deve essere usata cautela quando vadadustat è somministrato in concomitanza con substrati del CYP2B6.

Substrati di CYP3A4

Sulla base dei dati *in vitro*, vadadustat può avere un potenziale di sottoregolazione del CYP3A4. La somministrazione concomitante di vadadustat con substrati del CYP3A4 può alterarne la farmacocinetica; pertanto, deve essere usata cautela quando vadadustat è somministrato in concomitanza con substrati del CYP3A4.

Substrati di CYP2C8

Sulla base dei dati *in vitro*, vadadustat può inibire il CYP2C8 e di conseguenza aumentare l'esposizione ai substrati del CYP2C8; pertanto, deve essere usata cautela quando vadadustat è somministrato in concomitanza con substrati del CYP2C8.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vadadustat in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vadadustat durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se vadadustat sia escreto nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di vadadustat nel latte materno (per i dettagli, vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con vadadustat tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti di vadadustat sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vafseo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse si basano sui dati combinati derivati da due studi con controllo attivo nella CKD DD di 1 947 pazienti trattati con Vafseo e 1 955 pazienti trattati con darbepoetina alfa, di cui 1 514 esposti a Vafseo per almeno 6 mesi e 1 047 esposti per più di un anno.

Le reazioni avverse più frequenti (> 10%) nei pazienti trattati con vadadustat sono eventi tromboembolici (13,7%), diarrea (12,7%) e ipertensione (11,1%).

Le reazioni avverse gravi più frequenti ($\geq 1\%$) nei pazienti trattati con vadadustat sono eventi tromboembolici (10,0%), ipotensione (1,6%) e ipertensione (1,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse (ADR) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) e sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3: Reazioni avverse

	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Convulsioni ^a	
Patologie vascolari	Ipertensione Eventi tromboembolici ^a	Ipotensione Ipersensibilità	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Stipsi Nausea Vomito Dolore addominale superiore	
Esami diagnostici		Enzimi epatici elevati ^b	Bilirubina ematica aumentata

a) Per ulteriori dettagli, vedere i paragrafi “Eventi tromboembolici” e “Convulsioni” di seguito.

b) Comprende i termini preferiti transaminasi aumentate, ALT aumentata, AST aumentata, enzima epatico aumentato, prova di funzionalità epatica anormale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi tromboembolici

Eventi di accidente cerebrovascolare si sono verificati nello 0,8% vs 0,9% dei pazienti (0,5 vs 0,5 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Eventi di trombosi venosa profonda si sono verificati nello 0,7% vs 0,5% dei pazienti (0,4 vs 0,3 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Eventi di embolia polmonare si sono verificati nello 0,3% vs 0,5% dei pazienti (0,2 vs 0,3 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Eventi di attacco ischemico transitorio si sono verificati nello 0,8% vs 0,4% dei pazienti (0,5 vs 0,3 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Eventi di infarto miocardico acuto si sono verificati nel 4,3% vs 4,2% dei pazienti (3,1% vs 2,9 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Eventi di trombosi di innesto arterovenoso si sono verificati nell'1,1% vs 1,1% dei pazienti (0,9 vs 1,0 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Eventi di trombosi di fistola arterovenosa si sono verificati nel 3,0% vs 2,3% dei pazienti (2,1 vs 1,6 eventi/100 PY) rispettivamente nel gruppo trattato con vadadustat e nel gruppo trattato con darbepoetina alfa.

Per informazioni sul rischio cardiovascolare e di mortalità e sulla tromboembolia, vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Enzimi epatici elevati e bilirubina ematica aumentata

È stato segnalato traumatismo epatocellulare attribuito a Vafseo con frequenza non comune (in meno dello 0,2% dei pazienti). La maggior parte degli eventi è stata di natura non grave, asintomatica e si è risolta dopo l'interruzione di Vafseo. Il tempo all'insorgenza era in genere entro i primi 3 mesi di trattamento. Test degli enzimi epatici anormali: sono stati osservati livelli sierici elevati di ALT (3 volte l'ULN), AST (3 volte l'ULN) e bilirubina (2 volte l'ULN) rispettivamente nell'1,8%, nell'1,4% e nello 0,3% dei pazienti trattati con Vafseo.

È stato segnalato un evento avverso grave di traumatismo epatocellulare con ittero in un paziente di una sperimentazione clinica nella CKD NDD, verificatosi circa 8 settimane dopo l'inizio di Vafseo. Si è trattato di un caso multifattoriale, che si è risolto dopo l'interruzione di Vafseo e degli altri medicinali concomitanti. Questo caso singolo non ha soddisfatto i criteri della legge di Hy a causa di un livello significativamente elevato di fosfatasi alcalina (ALP), precedente all'aumento della bilirubina, indicando nella colestasi un fattore favorente per la bilirubina elevata.

Convulsioni

Nei pazienti affetti da CKD DD, si sono verificate convulsioni nell'1,6% (1,1 pazienti con eventi per 100 anni-paziente di esposizione) nel gruppo vadadustat, e nell'1,6% (1,3 pazienti con eventi per 100 anni-paziente di esposizione) nel gruppo darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di vadadustat può provocare un prolungamento degli effetti farmacologici, quali Hb aumentata e policitemia secondaria. I sintomi del sovradosaggio di vadadustat devono essere gestiti come clinicamente opportuno (ad esempio, riduzione o interruzione della dose di Vafseo) e con un attento monitoraggio e trattati come clinicamente indicato. Circa il 16% della dose di vadadustat viene eliminato tramite dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antianemici, altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA08

Meccanismo d'azione

Vadadustat è un inibitore della prolil-idrossilasi del fattore inducibile dall'ipossia, che porta a un aumento dei livelli cellulari di fattore inducibile dall'ipossia, stimolando così la produzione di eritropoietina (EPO) endogena, con aumento della mobilizzazione del ferro e della produzione di eritrociti, che determina un graduale tasso di incremento dell'Hb (vedere Figure 1 e 2).

Elettrofisiologia cardiaca

Vadadustat non ha causato un prolungamento clinicamente significativo del QTc dopo una dose di 600 mg e 1 200 mg in soggetti sani.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di vadadustat somministrato una volta al giorno per il trattamento dell'anemia in pazienti adulti affetti da CKD sono state studiate in confronto a darbepoetina alfa in due studi globali multicentrici, randomizzati, con controllo attivo, di non inferiorità, in aperto, in pazienti DD.

La popolazione nella CKD DD per Vafseo aveva un'età compresa tra 19 e 93 anni, era per il 55,9% di sesso maschile e la percentuale di pazienti caucasici, ispanici, neri (inclusi afroamericani) e asiatici era rispettivamente del 64,5%, 38,5%, 24,1% e 4,5%.

In entrambi gli studi, la non inferiorità di vadadustat rispetto a darbepoetina alfa doveva essere desunta se il limite inferiore dell'IC al 95% per la differenza della variazione media stimata dell'Hb media dal basale, nei 2 gruppi di trattamento, era superiore al margine di non inferiorità prespecificato di -0,75 g/dL.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Vafseo a una dose iniziale di 300 mg una volta al giorno o darbepoetina alfa somministrata per via sottocutanea o endovenosa, secondo le informazioni di prescrizione, per 52 settimane per valutare gli endpoint di efficacia. Vafseo è stato titolato in incrementi/decrementi di 150 mg fino a 600 mg, per raggiungere l'Hb target del paziente. Dopo 52 settimane, i pazienti hanno continuato il trattamento in studio per valutare la sicurezza a lungo termine, fino al raggiungimento degli endpoint di evento avverso cardiovascolare maggiore (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE) basato sugli eventi. L'endpoint primario di efficacia per ogni studio era la differenza della variazione media dell'Hb dal basale al periodo di valutazione primario (settimane dalla 24 alla 36). L'endpoint secondario di efficacia chiave era la differenza della variazione media dell'Hb dal basale al periodo di valutazione secondario (settimane dalla 40 alla 52). L'endpoint primario di sicurezza era il tempo al primo MACE. Il MACE era definito come mortalità per tutte le cause, infarto miocardico (IM) non fatale e ictus non fatale.

Trattamento dell'anemia

I due studi INNO₂VATE 1 e INNO₂VATE 2 sono stati condotti in pazienti adulti affetti da CKD DD con valori di Hb al basale compresi tra 8,0 e 11,0 g/dL negli Stati Uniti (USA) e tra 9,0 e 12,0 g/dL fuori dagli USA. Lo studio INNO₂VATE 1 includeva pazienti affetti da CKD DD incidente che avevano iniziato la dialisi nelle 16 settimane precedenti l'inizio della partecipazione alla sperimentazione ed erano naïve agli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), avevano avuto un utilizzo di ESA limitato o erano in terapia di mantenimento con ESA. Lo studio INNO₂VATE 2 comprendeva pazienti in dialisi di mantenimento cronica da più di 12 settimane, provenienti da precedente terapia con ESA. In entrambi gli studi Vafseo ha raggiunto l'endpoint primario dell'Hb, secondo il margine di non inferiorità predefinito (- 0,75 g/dL). I risultati per gli endpoint di efficacia primario e secondari sono riportati nella Tabella 4. Il decorso dell'Hb durante il trattamento nei singoli studi è illustrato nella Figura 1 e nella Figura 2.

Tabella 4: Studi INNO₂VATE

	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dL)	Vafseo N = 181	Darbepoetina alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetina alfa N = 1 777
Media al basale (DS)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Endpoint primario settimane dalla 24 alla 36, media (DS)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Variazione media aggiustata rispetto al basale LSM [IC al 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]
Endpoint secondario chiave settimane dalla 40 alla 52, media (DS)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Variazione media aggiustata rispetto al basale LSM [IC al 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: intervallo di confidenza; LSM: media dei minimi quadrati; DS: deviazione standard

Figura 1: Media (+/- DS) della variazione dell'emoglobina (Hb, g/dL) rispetto al basale per lo studio INNO₂VATE 1 Correction

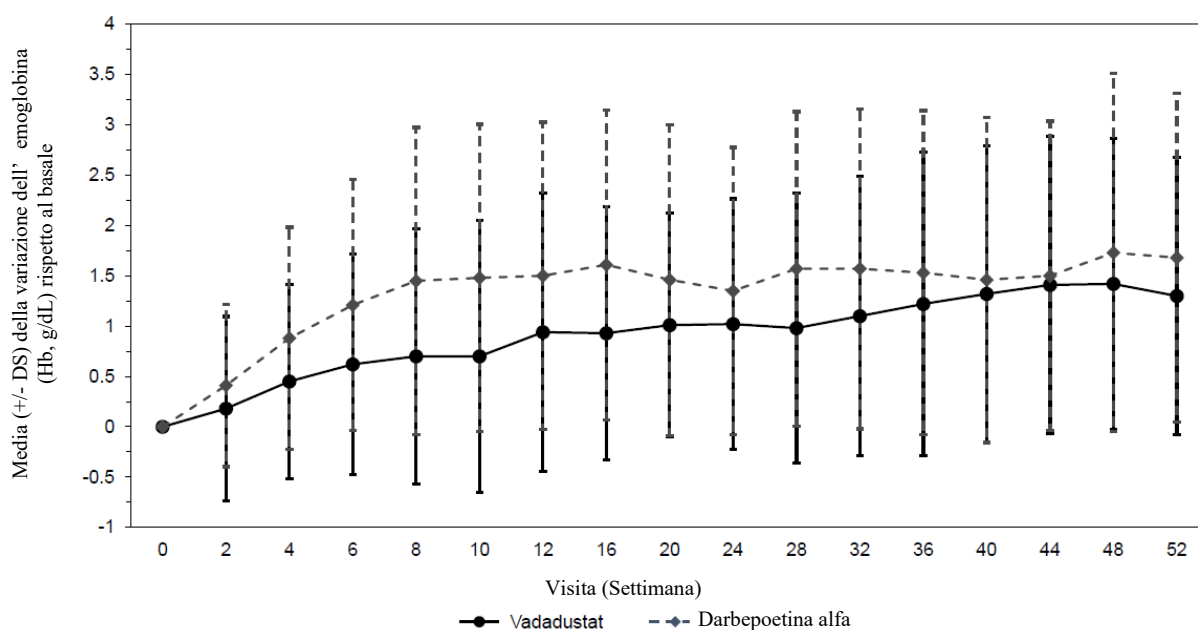
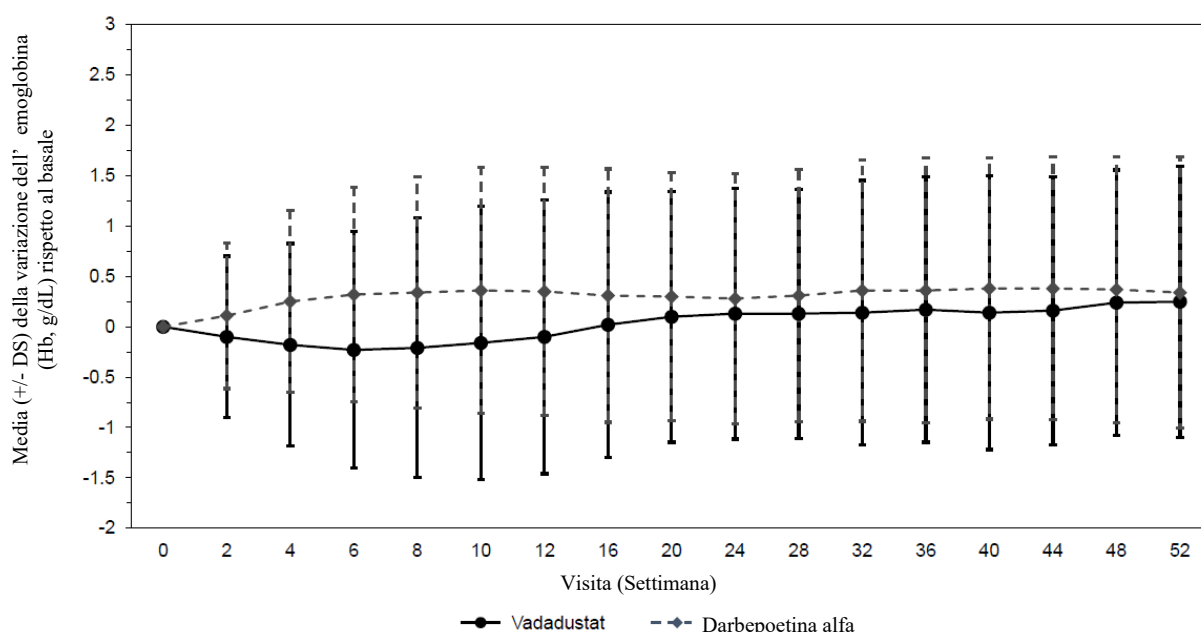


Figura 2: Media (+/- DS) della variazione dell'emoglobina (Hb, g/dL) rispetto al basale per lo studio INNO₂VATE 2 Conversion



Esiti cardiovascolari

L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) è stata valutata nell'ambito della valutazione della sicurezza a lungo termine di due studi di efficacia globali in pazienti con CKD DD. Vafseo ha soddisfatto l'endpoint primario di sicurezza composito, definito come non inferiorità di Vafseo rispetto a darbepoetina alfa nel tempo alla comparsa di MACE, per la popolazione di studio globale (il margine di non inferiorità 1,3 [HR (IC al 95%) è stato pari a 0,96 (0,83; 1,11)]) (vedere Tabella 5).

Tabella 5: INNO₂VATE Analisi* degli endpoint MACE composito a 3 punti e cardiovascolari individuali

	Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetina alfa N = 1 955 n (%)	Hazard ratio [IC al 95%]
Qualsiasi evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Mortalità per tutte le cause	253 (13,0)	253 (12,9)	
Infarto miocardico non fatale	76 (3,9)	87 (4,5)	
Ictus non fatale	26 (1,3)	37 (1,9)	

*Le analisi dei MACE sono state eseguite sui soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del trattamento in studio.

IC: intervallo di confidenza; MACE: eventi avversi cardiovascolari maggiori.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vafseo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'anemia associata a patologie croniche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Vadadustat è rapidamente assorbito dopo dosi orali singole e ripetute. Il tempo mediano al picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) è compreso tra circa 2 e 3 ore.

Non è stato osservato un accumulo significativo dopo somministrazioni ripetute in soggetti sani.

Vafseo può essere somministrato con o senza cibo. La somministrazione di una compressa di Vafseo da 450 mg con un pasto standard a elevato contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} del 27% e l'AUC del 6%, rispetto alla condizione di digiuno.

Distribuzione

Vadadustat si lega altamente alle proteine (in misura maggiore o pari al 99,5% nel plasma umano). Il rapporto medio sangue-plasma è stato inferiore a 1 (da 0,50 a 0,55), suggerendo un sequestro minimo negli eritrociti. Nel pazienti con CKD, il volume di distribuzione apparente (V_d/F) è stato di 11,6 L.

Biotrasformazione

Vadadustat è metabolizzato principalmente tramite glucuronidazione diretta dagli enzimi UDP glucuronosiltransferasi (UGT) in coniugati di O-glucuronide. Il metabolita principale è vadadustat-O-glucuronide (15% dell'AUC della radioattività nel plasma). Vadadustat acil glucuronide (0,047% della radioattività totale nel plasma) è un metabolita minore. I metaboliti di vadadustat non sono attivi.

Eliminazione

L'emivita di vadadustat nei pazienti con CKD DD è stata di 9,2 ore. Dopo una dose orale singola di vadadustat 650 mg radiomarcato in adulti sani, è stato recuperato l'85,9% della dose (il 58,9% nelle urine e il 26,9% nelle feci). L'escrezione di vadadustat (forma immodificata) è stata inferiore all'1% nelle urine e di circa il 9% nelle feci.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione renale

Le esposizioni a vadadustat nei pazienti con CKD DD erano circa 2 volte più elevate rispetto ai soggetti sani. Non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica (C_{max} , AUC o emivita media) quando Vafseo è stato somministrato 4 ore prima della dialisi o 2 ore dopo la dialisi.

Compromissione epatica

Una compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) non ha influito significativamente sull'AUC o sulla C_{max} di vadadustat, rispetto ai soggetti sani. L'emivita e la clearance corporea totale apparente per vadadustat erano paragonabili tra soggetti con funzionalità epatica normale e soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica. Vadadustat non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).

Età, sesso, origine etnica e peso corporeo

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha suggerito effetti clinicamente significativi dell'età (da 19 a 104 anni), del sesso, dell'origine etnica o del peso corporeo (da 47 a 118 kg) sulla farmacocinetica di vadadustat.

Un'analisi di sensibilità ai valori estremi di peso corporeo (da 30,1 a 204 kg) ha evidenziato che l'algoritmo di titolazione della dose ha determinato livelli di Hb previsti ai limiti della finestra predefinita compresa tra 10 e 12 g/dL. Pertanto, non è proposto alcun aggiustamento della dose ai valori estremi di peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nelle sperimentazioni precliniche, è stata osservata mortalità nei topi, nei ratti, nei conigli e nei cani a causa degli effetti farmacologici accentuati, quali policitemia e iperviscosità del sangue, che hanno provocato trombosi e infarto d'organo a livelli di dose clinicamente rilevanti (a partire da multipli di esposizione di 0,04 fino alla dose terapeutica massima raccomandata di 600 mg).

I dati preclinici non rivelano altri rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

Vadadustat non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio fino al livello di dose più alto testato (rispettivamente 160 mg/kg/die e 50 mg/kg/die), corrispondente rispettivamente a 1,7 e 0,16 volte l'esposizione umana alla dose di 600 mg (sulla base dell'AUC nei pazienti con CKD NDD), nelle madri. Effetti sullo sviluppo sono stati osservati solo nel ratto, a livelli di dose corrispondenti a 1,7 volte l'esposizione umana alla dose di 600 mg, caratterizzati da diminuzione del peso corporeo fetale e aumentata incidenza di riduzione dell'ossificazione scheletrica, entrambe ritenute secondarie al calo del peso corporeo e del consumo di cibo nelle madri gravide. Tuttavia, in uno studio di determinazione della dose condotto nel ratto, a dosi che hanno causato tossicità materna significativa, sono stati osservati un aumento della perdita post-impianto a una dose ≥ 120 mg/kg/die e una diminuzione del peso corporeo fetale a una dose di 240 mg/kg/die, ma assenza di teratogenicità.

Vadadustat è stato escreto nel latte dei ratti con un rapporto latte-plasma fino a 14,49.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)
Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E 464)
Silice colloidale anidra (E 551)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talco (E 553b)
Titanio biossido (E 171)
Ossido di ferro giallo (E 172) (Vafseo 300 mg compresse rivestite con film)
Ossido di ferro rosso (E 172) (Vafseo 450 mg compresse rivestite con film)
Ossido ferroso-ferrico (E 172) (Vafseo 450 mg compresse rivestite con film)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film

28 compresse in 2 blister di PVC/foglio di alluminio con 14 × 150 mg compresse rivestite con film

98 compresse in 7 blister di PVC/foglio di alluminio con 14 × 150 mg compresse rivestite con film

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film

28 compresse in 2 blister di PVC/foglio di alluminio con 14 × 300 mg compresse rivestite con film

98 compresse in 7 blister di PVC/foglio di alluminio con 14 × 300 mg compresse rivestite con film

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film

28 compresse in 2 blister di PVC/foglio di alluminio con 14 × 450 mg compresse rivestite con film

98 compresse in 7 blister di PVC/foglio di alluminio con 14 × 450 mg compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Germania

tel +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film
vadadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di vadadustat

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vafseo 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film
vadadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medice

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film
vadadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di vadadustat

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vafseo 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film
vadadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medice

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film
vadadustat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 450 mg di vadadustat

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vafseo 450 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film
vadadustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medice

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film

vadadustat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vafseo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vafseo
3. Come prendere Vafseo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vafseo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vafseo e a cosa serve

Vafseo è un medicinale che aumenta la quantità di emoglobina (la proteina contenuta nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno nell'organismo) e il numero di globuli rossi nel sangue. Contiene il principio attivo vadadustat.

Vafseo è indicato per il trattamento dell'anemia (bassi livelli di globuli rossi o di emoglobina nel sangue) sintomatica che è associata a malattia renale cronica negli adulti in dialisi di mantenimento cronica. Se il livello di emoglobina o il numero di globuli rossi è basso, le cellule nell'organismo potrebbero non ricevere ossigeno sufficiente. L'anemia può causare sintomi quali stanchezza, debolezza o respiro affannoso.

Come agisce Vafseo

Vafseo aumenta il livello di una sostanza chiamata "fattore inducibile dall'ipossia" (HIF), che a sua volta aumenta la produzione di globuli rossi quando i livelli di ossigeno sono bassi. Innalzando i livelli di HIF, Vafseo aumenta la produzione di globuli rossi e i livelli di emoglobina. Questo accresce l'apporto di ossigeno nell'organismo e può ridurre i sintomi dell'anemia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vafseo

Non prenda Vafseo

- se è allergico a vadadustat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vafseo se:

- ha avuto **coaguli di sangue** in passato e/o ha fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue. Questo medicinale aumenta la produzione di globuli rossi e ciò può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue. Esempi di fattori di rischio sono:
 - sovrappeso
 - diabete
 - malattie del cuore
 - stare seduti o sdraiati per lungo tempo a causa di un intervento chirurgico o di una malattia
 - assumere contraccettivi orali.

È importante informare il medico riguardo a precedenti attacchi di cuore, ictus, coaguli di sangue o fattori di rischio, in modo che possa decidere se questo medicinale è un trattamento adatto per la sua anemia.

Consulti immediatamente il medico se pensa di avere sviluppato un coagulo di sangue. Una descrizione dei possibili sintomi di coaguli di sangue è riportata di seguito al paragrafo 4;

- ha la **pressione sanguigna alta** (ipertensione). Vafseo può peggiorare la pressione sanguigna alta. Pertanto, è molto importante che lei assuma i suoi medicinali per la pressione sanguigna alta e che controlli spesso la pressione;
- ha una **malattia al fegato grave**;
- ha **convulsioni** o attacchi epilettici o segni premonitori della possibilità che si verifichino convulsioni, quali mal di testa, irritabilità, paura, confusione o sensazioni insolite;
- passa da **dosi elevate di un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA)** a Vafseo, perché potrebbe necessitare di trasfusione di globuli rossi o ESA aggiuntivi mentre il medico regola la dose di Vafseo.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vafseo se ha una delle condizioni indicate sopra.

L'uso improprio può provocare un aumento del numero di globuli rossi e, di conseguenza, rendere il sangue più denso. Questo può causare problemi potenzialmente letali al cuore o ai vasi sanguigni.

Analisi del sangue

La malattia renale cronica può causare anemia, che può aumentare il rischio di problemi al cuore e ai vasi sanguigni e anche di morte. È perciò importante trattare l'anemia. Il medico eseguirà controlli regolari della quantità di emoglobina nel sangue.

Il trattamento può causare un aumento degli enzimi del fegato. Il medico eseguirà controlli regolari della quantità di questi enzimi nel sangue all'inizio del trattamento e poi una volta al mese per i primi 3 mesi di trattamento.

Bambini e adolescenti

Non dia Vafseo a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non esistono informazioni sufficienti sul suo utilizzo in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Vafseo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Vafseo può influire sull'attività di alcuni altri medicinali e altri medicinali possono influire sull'attività di Vafseo.

In particolare, informi il medico o il farmacista se ha assunto o sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per ridurre i livelli di fosfato nel sangue (chiamati **leganti del fosfato**), come **sevelamer carbonato** o **acetato di calcio**, e medicinali o integratori che **contengono ferro**, quali **citrato ferrico**, **ossidrossido sucroferrico**, **solfato ferroso**, **sodio citrato ferroso**
- **probenecid**, un medicinale usato per il trattamento della gotta
- **sulfasalazina**, un medicinale usato per il trattamento di infiammazione intestinale grave e infiammazione articolare reumatica

- medicinali noti come **statine**, per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue (ad esempio, **simvastatina, rosuvastatina, fluvastatina o pitavastatina**)
- **furosemide o olmesartan**, medicinali usati per il trattamento della pressione sanguigna alta
- **nelfinavir, efavirenz o zidovudina**, medicinali usati per il trattamento dell'HIV
- **topotecan**, un medicinale usato per il trattamento dei tumori
- **famotidina**, un medicinale usato per il trattamento delle ulcere dello stomaco
- **metotrexato**, un medicinale usato per il trattamento dei tumori e delle malattie autoimmuni
- **sitagliptin**, un medicinale usato per il trattamento del diabete
- **celecoxib**, un medicinale usato per il trattamento del dolore e dell'infiammazione
- **warfarin**, un medicinale usato per impedire la formazione di coaguli di sangue
- **fenitoina**, un medicinale usato per il trattamento dell'epilessia
- **benzilpenicillina**, un medicinale usato per il trattamento delle infezioni
- **teriflunomide**, un medicinale usato per il trattamento della sclerosi multipla
- **acido para-aminoippurico**, una sostanza diagnostica usata negli esami che riguardano i reni
- **bupropione**, un medicinale usato per il trattamento della depressione

Il medico deciderà come lei dovrà usare questi medicinali durante il trattamento con Vafseo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se vadastat passi nel latte materno.

Il medico deciderà se lei può assumere Vafseo durante la gravidanza o l'allattamento.

Non è noto se Vafseo abbia effetti sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Vafseo alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Vafseo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Vafseo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

Il medico le dirà quale dose di Vafseo assumere. Il trattamento con Vafseo inizia di solito a una dose giornaliera di 300 mg. Successivamente, il medico può aumentare o ridurre la dose giornaliera in incrementi o decrementi di 150 mg. La dose minima è 150 mg al giorno e la dose massima è 600 mg al giorno.

Prenda sempre Vafseo come prescritto dal medico.

È importante che il medico esegua controlli regolari della quantità di emoglobina nel sangue. Sulla base di questi risultati, il medico potrà aumentare o ridurre la dose. Se la quantità di emoglobina nel sangue diventa troppo alta, il trattamento sarà interrotto. Non riprenda il trattamento fino a quando il medico non le dirà di farlo e usi solo la dose prescritta dal medico.

Come prendere Vafseo

- Le compresse rivestite con film di Vafseo vengono assunte per bocca con acqua.
- Ingerisca la compressa di Vafseo intera, senza masticarla o frantumarla.
- Prenda la dose di Vafseo una volta al giorno.
- Vafseo può essere assunto con il cibo o lontano dai pasti.
- Può prendere Vafseo in qualsiasi momento prima, durante o dopo la dialisi.

Leganti del fosfato e Vafseo

Se sta seguendo un trattamento con leganti del fosfato che non contengono ferro (come sevelamer carbonato o acetato di calcio) o medicinali che contengono calcio, magnesio o alluminio, deve prendere Vafseo almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di tali medicinali, perché in caso contrario vadaustat non viene assorbito correttamente dall'organismo. Se il legante del fosfato che sta assumendo contiene ferro, consulti le informazioni di seguito.

Prodotti contenenti ferro e Vafseo

Se assume medicinali contenenti ferro o leganti del fosfato contenenti ferro, deve prendere Vafseo almeno 1 ora prima di tali prodotti. Se non segue queste istruzioni, vadaustat non viene assorbito correttamente all'organismo.

Se prende più Vafseo di quanto deve

Se prende più compresse o una dose più alta di quanto deve, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Vafseo

- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non prenda due compresse in una giornata.
- Se mancano **più di 24 ore** (1 giorno) prima della dose successiva programmata: prenda la dose saltata non appena possibile e prenda la dose successiva il giorno successivo programmato.
- Se mancano **meno di 24 ore** (1 giorno) prima della dose successiva programmata: salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva il giorno successivo programmato.

Se interrompe il trattamento con Vafseo

Se interrompe il trattamento con Vafseo, la sua anemia potrebbe peggiorare. Non smetta di prendere questo medicinale, se non dietro istruzioni del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi

Contatti **immediatamente** il medico se compare uno qualsiasi degli effetti seguenti:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- pressione sanguigna alta (ipertensione)
- coaguli di sangue (eventi tromboembolici), che possono portare a:
 - attacco di cuore (infarto miocardico), con sintomi quali dolore al petto e/o in altre parti del corpo, sensazione di capogiro, respiro affannoso, nausea o vomito, senso di ansia
 - ictus (accidente cerebrovascolare), con sintomi quali mal di testa intenso improvviso, crisi convulsive (attacchi epilettici), perdita di coordinazione, perdita di equilibrio
 - coagulo di sangue in un vaso sanguigno nei polmoni (embolia polmonare), con sintomi quali dolore al petto o alla parte superiore della schiena, respirazione difficoltosa, emissione di sangue con la tosse
 - coagulo di sangue in una vena, ad esempio nella gamba (noto come trombosi venosa profonda), con sintomi quali gonfiore e arrossamento dolorosi
 - "mini ictus" (attacco ischemico transitorio), con sintomi quali disturbi del linguaggio e della vista, e intorpidimento o debolezza del viso, delle braccia e delle gambe
 - stenosi (trombosi di fistola arterovenosa e trombosi di innesto arterovenoso), con sintomi quali vene violacee e in rilievo visibili attraverso la pelle, simili a vene varicose.

Altri possibili effetti indesiderati

Informi il medico se compare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- convulsioni
- pressione sanguigna bassa (ipotensione)
- ipersensibilità
- tosse
- stitichezza
- nausea
- vomito
- dolore alla parte alta dello stomaco
- aumento degli enzimi del fegato

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento della quantità di bilirubina (un prodotto della degradazione dei globuli rossi) nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vafseo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vafseo

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film

- Il principio attivo è vadadustat. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di vadadustat.

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film

- Il principio attivo è vadadustat. Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di vadadustat.

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film

- Il principio attivo è vadadustat. Ogni compressa rivestita con film contiene 450 mg di vadadustat

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460), sodio amido glicolato, ipromellosa (E 464), silice colloidale anidra (E 551), magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 “Vafseo contiene sodio”.

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico (E 1203), macrogol (E 1521), talco (E 553b), titanio biossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172) (solo per compresse da 300 mg), ossido di ferro rosso (E 172) e ossido ferroso-ferrico (E 172) (entrambi solo per compresse da 450 mg).

Descrizione dell’aspetto di Vafseo e contenuto della confezione

Vafseo 150 mg compresse rivestite con film sono rotonde e di colore bianco, con “VDT” impresso su un lato e “150” sull’altro.

Vafseo 300 mg compresse rivestite con film sono ovali e di colore giallo, con “VDT” impresso su un lato e “300” sull’altro.

Vafseo 450 mg compresse rivestite con film sono ovali e di colore rosa, con “VDT” impresso su un lato e “450” sull’altro.

Vafseo compresse rivestite con film sono fornite in scatole contenenti 28 o 98 compresse rivestite con film in blister di PVC/foglio di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Germania

tel +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Produttore

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irlanda

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel.: + 49 2371 937 0

Lietuva

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

България

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

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

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

Latvija

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 Nordic Sweden AB
Tel: + 46 200898305

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.