

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter
Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter
Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg vadadustat

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 300 mg filmdrasjert tablett inneholder 300 mg vadadustat

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 450 mg filmdrasjert tablett inneholder 450 mg vadadustat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, hvite tabletter, 8 mm i diameter, preget med "VDT" på den ene siden og "150" på den andre siden.

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter

Ovale, gule tabletter, 8 mm brede, 13 mm lange, preget med "VDT" på den ene siden og "300" på den andre siden.

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter

Ovale, rosa tabletter, 9 mm brede, 15 mm lange, preget med "VDT" på den ene siden og "450" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Vafseo er indisert til behandling av symptomatisk anemi i forbindelse med dialyseavhengig kronisk nyresykdom (CKD) hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med vadadustat skal initieres av en lege med erfaring innen behandling av anemi. Alle andre årsaker til anemi skal vurderes før oppstart av behandling med Vafseo, og når det blir bestemt å øke dosen.

Anemisyntomer og sekvele kan variere med alder, kjønn og samlet sykdomsbelastning, så en lege-evaluering av den enkelte pasients klinisk forløp og tilstand er nødvendig. I tillegg til symptomer på anemi, kan kriterier som hastighet av fall i hemoglobin (Hb)-konsentrasjon, tidligere respons på behandling med jern og risiko for å trenge erytrocyttransfusjon vurderes ved evaluering av den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand.

Dosering

Evaluering før administrering

Evaluering av jernlagre og ernæringsfaktorer

Jernstatus skal evalueres hos alle pasienter før og under behandling. Jerntilskudd skal gis når serumferritin er under 100 mikrog/l eller når serumtransferrinmetningen er under 20 %.

Startdose

Den anbefalte startdosen er 300 mg én gang daglig. Dosen skal ikke økes hyppigere enn én gang hver 4. uke. Dosereduksjon kan foretas hyppigere.

Pasienter som konverterer fra et erytropoesestimulerende legemiddel (ESA)

Ved konvertering fra et ESA til Vafseo, er den anbefalte startdosen 300 mg én gang daglig.

Pasienter som konverterer fra en høy baselinedose av ESA kan oppleve et innledende fall i Hb-nivå før gradvis retur til baselinenivå av Hb innen uke 16 til 20 (se pkt. 5.1 for Hb-forløp under behandling i enkeltstudier). Tatt i betraktning den gradvise Hb-økningen med Vafseo, kan tilleggsbehandling i form av erytrocyttransfusjon eller ESA-behandling vurderes i overgangsfasen dersom Hb-verdien faller under 9,0 g/dl eller responsen ikke anses som akseptabel (se pkt. 4.4). Pasienter som får erytrocyttransfusjon anbefales å fortsette med Vafseo-behandling i transfusjonsperioden. Vafseo-behandling skal settes på pause hos pasienter som får midlertidig ESA-tilleggsbehandling, og kan gjenopptas når Hb-nivået er ≥ 10 g/dl. Avhengig av hvilket ESA som brukes, skal pausen i Vafseo-behandlingen være:

- 2 dager etter siste dose med epoetin
- 7 dager etter siste dose med darbepoetin alfa
- 14 dager etter siste dose med metoksypolyetylenglykol-epoetin beta.

Etter ESA-tilleggsbehandling skal Vafseo gjenopptas med tidligere dose eller én dose høyere, med påfølgende titrering i henhold til retningslinjene for dosetitrering gitt nedenfor i dette avsnittet.

Dosetitrering

Ved oppstart eller justering av behandlingen skal Hb-nivået overvåkes annenhver uke til det er stabilt, og deretter minst én gang i måneden. Dosejustering skal foretas med økninger på 150 mg, innenfor området 150 mg til maksimal anbefalt døgndose på 600 mg, for å oppnå eller opprettholde et Hb-nivå på 10 til 12 g/dl. Dosen skal ikke økes hyppigere enn én gang hver 4. uke. Dosereduksjon kan foretas hyppigere.

Behandling skal ikke fortsettes utover 24 uker dersom det ikke oppnås en klinisk relevant økning i Hb-nivået. Alternative forklaringer for utilstrekkelig respons skal utredes og behandles før Vafseo gjenopptas (se tabell 1).

Tabell 1: Vafseo dosetitrering

Endring i Hb-verdi	Mindre enn 10 g/dl	10 til 12 g/dl	Mer enn 12 g/dl, men mindre enn 13 g/dl	13 g/dl eller mer
Ingen økning på mer enn 1 g/dl i en 2-ukers-periode eller mer enn 2 g/dl over 4 uker	150 mg økning dersom ingen doseøkning siste 4 uker	Oppretthold dose	150 mg reduksjon	Avbryt dosering med Vafseo til Hb er 12 g/dl eller lavere, og fortsett deretter med en dose som er 150 mg lavere enn dosen før avbrudd.
Hb-økning på mer enn 1 g/dl i en 2-ukersperiode eller mer enn 2 g/dl over 4 uker	150 mg reduksjon eller oppretthold* dose	150 mg reduksjon eller oppretthold* dose	150 mg reduksjon	Dersom pasienten sto på 150 mg før avbrudd, fortsettes det med 150 mg.

* Dosereduksjon er muligens ikke nødvendig ved én enkelt Hb-verdi.

Overvåking

Ved oppstart eller justering av behandlingen skal Hb-nivået overvåkes annenhver uke til det er stabilt, og deretter minst én gang i måneden.

ALAT, ASAT og bilirubin må evalueres før oppstart med Vafseo, én gang i måneden i tre måneder etter oppstart og deretter som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal pasientene ta dosen så snart de husker det samme dag, og deretter ta neste dose til vanlig tid neste dag. Pasientene skal ikke ta dobbel dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Vafseo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) da sikkerhet og effekt ikke har blitt vurdert i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Vafseo i den pediatrike populasjonen har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Den filmdrasjerte tablett administreres oralt med eller uten mat, og skal svelges hel uten å tygges.

Vafseo kan tas når som helst før, under eller etter dialyse.

Vafseo skal administreres minst 1 time før orale jerntilskudd, preparater hvor hovedkomponenten består av jern eller jernholdige fosfatbindere. Da vadaustat kan danne et kelat med flervalente kationer, skal Vafseo administreres minst 1 time før eller 2 timer etter ikke-jernholdige fosfatbindere og andre legemidler hvor hovedkomponenten består av flervalente kationer, slik som kalsium, magnesium og aluminium (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulær risiko og risiko for død

I kontrollerte kliniske studier hadde pasienter med dialyseavhengig (DD) CKD behandlet med Vafseo samme risiko for dødsfall, myokardinfarkt og slag sammenlignet med darbepoetin alfa (se pkt. 5.1).

Pasienter med tegn og symptomer på alvorlige kardiovaskulære bivirkninger og slag skal umiddelbart evalueres og gis standardbehandling. Beslutning om å avbryte eller seponere behandling bør baseres på en nytte-risikovurdering for den enkelte pasient.

Tromboemboliske hendelser

Tromboemboliske hendelser ble rapportert som svært vanlige hos pasientene i to kliniske CKD-studier med aktiv kontroll (se pkt. 4.8). Pasienter med underliggende risikofaktorer for eller anamnese med tromboemboliske hendelser (f.eks. dyp venetrombose, lungemboli og cerebrovaskulær hendelse) skal derfor overvåkes nøye.

Pasienter med tegn og symptomer på tromboemboliske hendelser skal umiddelbart evalueres og gis standardbehandling. Beslutning om å avbryte eller seponere behandling bør baseres på en nytte-risikovurdering for den enkelte pasient.

Nedsatt leverfunksjon

Vafseo er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Levertoksisitet

En økning i ALAT, ASAT (frekvens vanlig) og/eller bilirubin (frekvens mindre vanlig) relatert til Vafseo er rapportert (se pkt. 4.8). ALAT, ASAT og bilirubin må evalueres før oppstart med Vafseo, én gang i måneden i tre måneder etter oppstart og deretter som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Vafseo må seponeres dersom ALAT- eller ASAT-økning $> 3 \times$ øvre normalgrense (ULN) ledsages av bilirubinøkning $> 2 \times$ ULN, eller ved vedvarende ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forverring av hypertensjon

Administrering av Vafseo hos pasienter med CKD kan være forbundet med forverring av hypertensjon (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal overvåkes før oppstart og deretter regelmessig med en frekvens basert

på den enkelte pasients situasjon og lokal klinisk praksis. Pasienter skal informeres om viktigheten av å følge opp antihypertensiv behandling og blodtryksmåling.

Kramper

Kramper er vanlig rapportert hos pasienter som får vadadustat (se pkt. 4.8). Vadadustat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med anamnese med kramper eller krampeanfallet, epilepsi eller medisinske tilstander forbundet med disposisjon for krampeaktivitet, slik som infeksjoner i sentralnervesystemet. Beslutning om å avbryte eller seponere behandling bør baseres på en nytte-risikovurdering for den enkelte pasient.

Innledende fall i Hb-nivået hos pasienter som konverterer fra ESA

Hb-nivået kan innledningsvis falle ved konvertering av pasienter fra et ESA til Vafseo, spesielt hos pasienter som står på en høy baselinedose av ESA. Generelt, jo høyere baselinedose av ESA, desto større blir det innledende fallet i Hb-nivå før nivået gradvis returnerer til baseline-Hb innen uke 16 til 20 (se pkt. 5.1 for Hb-forløp under behandling i enkeltstudier). Tilleggsbehandling slik som erytrocyttransfusjon eller ESA-behandling kan vurderes i overgangsfasen dersom Hb-verdien faller under 9,0 g/dl eller responsen ikke anses som akseptabel. Pasienter som får erytrocyttransfusjon anbefales å fortsette med Vafseo-behandling i transfusjonsperioden. Vafseo-behandling skal settes på midlertidig pause under ESA-tilleggsbehandling og kan gjenopptas når Hb-nivået er ≥ 10 g/dl (se pkt. 4.2).

Utilstrekkelig behandlingsrespons

Ved utilstrekkelig behandlingsrespons på vadadustat skal årsaksfaktorer utredes. Retikulocytelling skal vurderes som en del av utredningen. Dersom vanlige årsaker til manglende respons utelukkes, og pasienten har retikulocytopeni, bør en benmargsundersøkelse overveies. Dersom det ikke foreligger en identifiserbar årsak til den utilstrekkelige responsen etter 24 ukers behandling, skal Vafseo seponeres.

Feilbruk

Feilbruk kan føre til for stor økning i erytrocyttvolum. Dette kan være forbundet med livstruende komplikasjoner.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vadadustat var metabolsk stabilt *in vitro*, og metabolisme via cytokrom P450 (CYP)-enzymer var minimal. De involverte metabolismeveiene var oksidasjon og hovedsakelig glukuronidering. Den viktigste sirkulerende metabolitten, vadadustat-O-glukuronid, ble katalysert av flere uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser (UGT-er, UGT1A1, 1A7, 1A8 og 1A9).

Vadadustat har potensielt klinisk relevante interaksjoner med brystkreftresistensprotein (BCRP)-substrater, OAT3-substrater, OAT1/3-hemmere og CYP2C9-substrater med smal terapeutisk indeks.

Vadadustat induserte CYP2B6, hemmet CYP2C8 og medførte nedregulering av CYP3A4 i *in vitro*-eksperimenter. Disse interaksjonene har imidlertid ikke blitt undersøkt *in vivo*.

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til vadadustat

Jerntilskudd, fosfatbindere og andre legemidler hvor hovedkomponenten består av flervalente kationer

Samtidig bruk av orale jerntilskudd (f.eks. jern(III)sitrat, jern(II)sulfat, natriumjern(II)sitrat), jernholdige preparater, jernholdige fosfatbindere (f.eks. jern(III)sitrat, sukrojern(III)oksyhydroksid) og ikke-jernholdige fosfatbindere (kalsiumacetat, sevelamerkarbonat) reduserer vadadustats eksponering ($C_{\max}$ og AUC).

Samtidig bruk av orale jernbaserte legemidler reduserte biotilgjengeligheten til vadadustat med opptil 90 % og 92 % for henholdsvis AUC_{∞} og $C_{\max}$.

Samtidig bruk av ikke-jernholdige fosfatbindere reduserte biotilgjengeligheten til vadadustat med opptil 55 % og 52 % for AUC_{∞} og $C_{\max}$.

Vafseo skal administreres minst 1 time før orale jerntilskudd, preparater hvor hovedkomponenten består av jern eller jernholdige fosfatbindere. Da vadadustat kan danne et kelat med flervalente kationer, skal Vafseo skal administreres minst 1 time før eller 2 timer etter ikke-jernholdige fosfatbindere og andre legemidler hvor hovedkomponenten består av flervalente kationer, slik som kalsium, magnesium og aluminium.

Organiske aniontransportører (OAT) OAT1/OAT3-hemmere

Samtidig bruk av probenecid, en OAT1/OAT3-hemmer, økte vadadustats AUC-verdier med nesten 2 ganger. Ved samtidig bruk av sterke eller moderate OAT1- eller OAT3-hemmere (f.eks. benzylpenicillin, teriflunomid eller p-aminohippursyre), skal pasienter behandles med forsiktighet og evalueres for økte effekter av vadadustat. For mulige bivirkninger og dosejustering ved rask Hb-økning, se pkt. 4.8 og 4.2.

Effekt av vadadustat på farmakokinetikken til andre legemidler

BCRP-substrater og enkelte statiner

Vadadustat kan øke AUC for BCRP-substrater og enkelte statiner som gis samtidig. Dosejustering av samtidig brukte BCRP-substrater kan være nødvendig. Følgende har blitt undersøkt (se tabell 2).

Tabell 2: Mulige klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom vadadustat og BCRP-substrater og utvalgte statiner

Samtidig brukt legemiddel	Effekt på konsentrasjon	Klinisk kommentar
sulfasalazin	4,5 ganger ↑ sulfasalazin AUC; ingen vesentlig endring i eksponering av aktive metabolitter	Overvåk for tegn på bivirkninger av sulfasalazin.
simvastatin	~2 ganger ↑ simvastatin AUC	Begrens maksimaldosen av simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter med CKD som får Vafseo. Overvåk for tegn på bivirkninger av simvastatin.
rosuvastatin	2 til 3 ganger ↑ rosuvastatin AUC og $C_{\max}$	Begrens maksimaldosen av rosuvastatin til 10 mg daglig hos pasienter med CKD som får Vafseo. Overvåk for tegn på bivirkninger av rosuvastatin.

I tillegg til sulfasalazin, simvastatin og rosuvastatin, overvåk for tegn på økte effekter av samtidig brukte BCRP-substrater, slik som fluvastatin, nelfinavir, pitavastatin og topotekan, og behov for dosereduksjon av disse.

OAT3-substrater

Vadadustat kan øke AUC for OAT3-substrater som gis samtidig. AUC for furosemid (40 mg) økte 2 ganger etter gjentatte doser av Vafseo (600 mg én gang daglig). Overvåk for tegn på økte effekter av samtidig brukte OAT3-substrater, slik som famotidin, furosemid, metotreksat, olmesartan, sitagliptin og zidovudin.

Dosejustering av samtidig brukte OAT3-substrater kan være nødvendig.

CYP2C9-substrater

Samtidig bruk av vadadustat (600 mg) og celekoksib (200 mg) økte celekoksibs $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 60 % og 11 %. Pasienter som får warfarin eller andre CYP2C9-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. fenytoin) må derfor behandles med forsiktighet og evalueres for økte effekter ved behandling med vadadustat.

CYP2B6-substrater

Vadadustat er en CYP2B6-induktor *in vitro*. Bruk av vadadustat samtidig med sensitive CYP2B6-substrater (f.eks. efavirenz, bupropion) kan påvirke deres farmakokinetikk. Forsiktighet skal derfor utvises når vadadustat gis samtidig med CYP2B6-substrater.

CYP3A4-substrater

Basert på *in vitro*-data kan vadadustat ha potensial for CYP3A4-nedregulering. Bruk av vadadustat samtidig med CYP3A4-substrater kan påvirke deres farmakokinetikk. Forsiktighet skal derfor utvises når vadadustat gis samtidig med CYP3A4-substrater

CYP2C8-substrater

Basert på *in vitro*-data kan vadadustat hemme CYP2C8 og derfor øke eksponeringen av CYP2C8-substrater. Forsiktighet skal derfor utvises når vadadustat gis samtidig med CYP2C8-substrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av vadadustat hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vadadustat under graviditet.

Amming

Det er ukjent om vadadustat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av vadadustat i melk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med vadadustat skal avsluttes.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen effekter av vadadustat på fertilitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vafseo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene er basert på sammenslåtte data fra to DD-CKD-studier med aktiv kontroll hos 1 947 pasienter behandlet med Vafseo og 1 955 pasienter behandlet med darbepoetin alfa, inkludert 1 514 pasienter eksponert i minst 6 måneder og 1 047 pasienter eksponert i mer enn ett år for Vafseo.

De hyppigste (> 10 %) bivirkningene hos pasienter som behandles med vadadustat er tromboemboliske hendelser (13,7 %), diaré (12,7 %) og hypertensjon (11,1 %).

De hyppigste (≥ 1 %) alvorlige bivirkningene hos pasienter som behandles med vadadustat er tromboemboliske hendelser (10,0 %), hypotensjon (1,6 %) og hypertensjon (1,1 %).

Bivirkningstabell

Alle bivirkninger er listet opp etter organklasser (SOC) og frekvens: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) og er vist i tabell 3.

Tabell 3: Bivirkninger

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Kramper ^a	
Karsykdommer	Hypertensjon Tromboemboliske hendelser ^a	Hypotensjon Overfølsomhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Forstoppelse Kvalme Oppkast Smerter i øvre abdomen	
Undersøkelser		Forhøyede leverenzym ^b	Økt bilirubin i blodet

a) For ytterligere detaljer se "Tromboemboliske hendelser" og "Kramper" nedenfor.

b) Omfatter de foretrukne termene økte transaminaser, økt ALAT, økt ASAT, økte leverenzym, unormale leverfunksjonsprøver.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tromboemboliske hendelser

Cerebrovaskulære hendelser forekom hos 0,8 % vs. 0,9 % (0,5 vs. 0,5 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

Hendelser med dyp venetrombose (DVT) forekom hos 0,7 % vs. 0,5 % (0,4 vs. 0,3 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

Lungeembolihendelser forekom hos 0,3 % vs. 0,5 % (0,2 vs. 0,3 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

Hendelser med transitoriske iskemiske anfall forekom hos 0,8 % vs. 0,4 % (0,5 vs. 0,3 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

Hendelser med akutt myokardinfarkt forekom hos 4,3 % vs. 4,2 % (3,1 vs. 2,9 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

Hendelser med arteriovenøs grafttrombose forekom hos 1,1 % vs. 1,1 % (0,9 vs. 1,0 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

Hendelser med arteriovenøs fisteltrombose forekom hos 3,0 % vs. 2,3 % (2,1 vs. 1,6 hendelser/100 pasientår) i gruppene med henholdsvis vadadustat og darbepoetin alfa.

For informasjon om kardiovaskulær risiko og risiko for død samt tromboemboliske hendelser, se pkt. 4.4 og 5.1.

Forhøyede leverenzymmer og økt bilirubin i blodet:

Levercelleskade relatert til Vafseo ble rapport som mindre vanlig (hos mindre enn 0,2 % av pasientene). De fleste hendelsene var ikke alvorlige, asymptomatiske og opphørte etter seponering av Vafseo. Hendelsene oppsto vanligvis i løpet av de første 3 behandlingsmånedene. Unormale leverenzymprøver: forhøyet ALAT (3 x ULN), ASAT (3 x ULN) og bilirubin (2 x ULN) i serum ble sett hos henholdsvis 1,8 %, 1,4 % og 0,3 % av pasientene behandlet med Vafseo. Det var én alvorlig bivirkningshendelse med levercelleskade med gulsott hos en pasient i en klinisk NDD-CKD-studie, som oppsto ca. 8 uker etter oppstart med Vafseo. Dette tilfellet var multifaktorielt og opphørte etter at Vafseo og andre samtidige legemidler ble seponert. Dette enkelttilfellet oppfylte ikke kriteriet i Hys lov på grunn av signifikant forhøyet alkalisk fosfatase (ALP) forut for bilirubinøkningen, som indikerer kolestase som medvirkende faktor til forhøyet bilirubin.

Kramper

Hos DD-CKD-pasienter forekom kramper hos 1,6 % (1,1 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i vadadustatgruppen, og 1,6 % (1,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår med eksponering) i darbepoetin alfa-gruppen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med vadadustat kan medføre økte farmakologiske effekter, slik som økt Hb og sekundær polycytemi. Symptomer ved overdosering av vadadustat skal behandles som klinisk indisert (f.eks. dosereduksjon eller seponering av Vafseo) og monitoreres nøye og behandles som klinisk indisert. Omtrent 16 % av vadadustatdosen fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot anemi, andre midler mot anemi, ATC-kode: B03XA08

Virkningsmekanisme

Vadadustat er en hemmer av hypoksi-induserbar faktor-prolylhydroksylase som gir økt cellulært nivå av hypoksi-induserbar faktor og dermed stimulerer endogen erythropoietin (EPO)-produksjon, som øker jernmobilisering og erytrocyttproduksjon, og resulterer i gradvis Hb-økning (se figur 1 og 2).

Hjertets elektrofysiologi

Vafseo forårsaket ingen klinisk signifikant QTc-forlengelse etter en 600 mg og 1200 mg dose hos friske forsøkspersoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av vadadustat gitt én gang daglig for behandling av anemi hos voksne pasienter med CKD ble sammenlignet med darbepoetin alfa i to globale multisenter, randomiserte, ikke-inferioritets, åpne studier med aktiv kontroll hos DD-pasienter.

Populasjonen med DD-CKD for Vafseo var i alderen 19 til 93 år, 55,9 % menn, og prosentandelen av pasienter som var kaukasiere, av spansk/latinamerikansk opprinnelse, mørkhudede av afrikansk (inkludert afroamerikansk) opprinnelse og asiatiske var henholdsvis 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % og 4,5 %.

I begge studier skulle det konkluderes med ikke-inferioritet for vadadustat i forhold til darbepoetin alfa dersom nedre grense for 95 % konfidensintervall for forskjellen i anslått gjennomsnittlig endring i gjennomsnittlig Hb fra baseline i de to behandlingsgruppene var over den forhånds spesifiserte marginen for ikke-inferioritet på -0,75 g/dl.

Pasienter ble randomisert 1:1 til å få Vafseo med en startdose på 300 mg én gang daglig eller darbepoetin alfa gitt subkutan eller intravenøst i henhold til preparatomtalen i 52 uker for vurdering av effektendepunktene. Vafseo ble titrert med økninger/reduksjoner på 150 mg opptil 600 mg for å nå pasientens Hb-mål. Etter 52 uker fortsatte pasientene med studiebehandling for vurdering av langtidssikkerhet, inntil de hendelsesdrevne, alvorlige kardiovaskulære bivirknings (MACE)-endepunktene ble nådd. Det primære effektendepunktet for hver studie var forskjellen i gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til den primære evalueringsperioden (uke 24 til 36). Det viktigste sekundære effektendepunktet var forskjellen i gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til den sekundære evalueringsperioden (uke 40 til 52). Det primære sikkerhetsendepunktet var tid til første MACE. MACE ble definert som mortalitet uavhengig av årsak, ikke-fatale myokardinfarkt og ikke-fatale slag.

Behandling av anemi

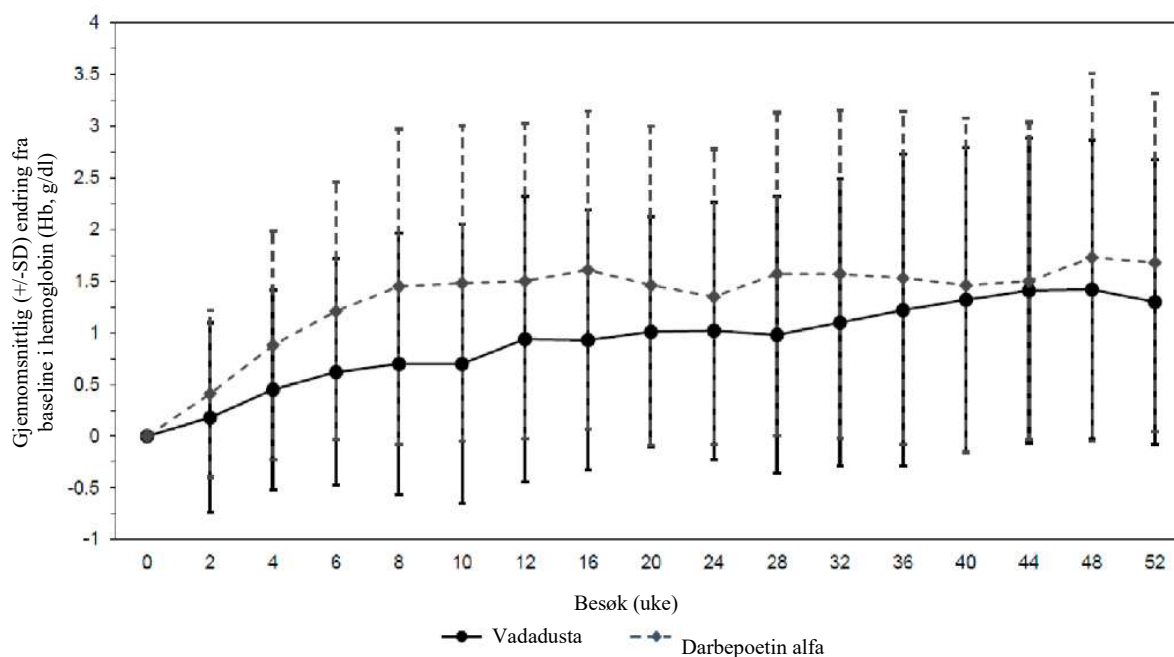
De to studiene INNO₂VATE 1 og INNO₂VATE 2 ble gjennomført hos voksne DD-CKD-pasienter med baseline Hb-verdier på 8,0 til 11,0 g/dl i USA og 9,0 til 12,0 g/dl utenfor USA. INNO₂VATE 1 inkluderte pasienter med oppstått DD-CKD som startet med dialyse innen 16 uker før oppstart av studiedeltakelse, som ikke tidligere var behandlet med erythropoesestimulerende midler (ESA), hadde begrenset tidligere ESA-bruk eller som sto på vedlikeholdsbehandling med ESA. INNO₂VATE 2 inkluderte pasienter som hadde vært dialyseavhengige i mer enn 12 uker og som hadde konvertert fra tidligere ESA-behandling. I begge studier oppfylte Vafseo det primære Hb-endepunktet i henhold til den forhåndsdefinerte marginen for ikke-inferioritet (-0,75 g/dl). Resultater for det primære og sekundære effektendepunktet er gitt i tabell 4. Hb-forløp under behandling i enkeltstudier er gitt i figur 1 og figur 2.

Tabell 4: INNO₂VATE-studier

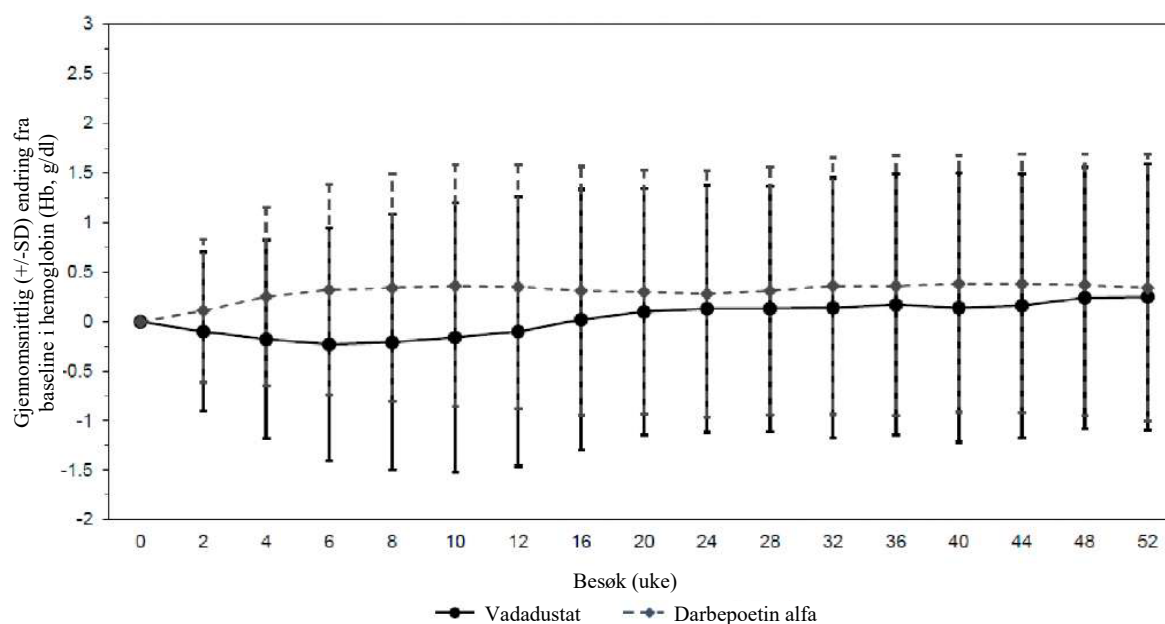
	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoetin alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetin alfa N = 1 777
Baseline gjennomsnitt (SD)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Primært endepunkt uke 24 til 36 gjennomsnitt (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (LSM) [95 % KI]	1,26 [1,05, 1,48]	1,58 [1,37, 1,79]	0,19 [0,12, 0,25]	0,36 [0,29, 0,42]
Viktigste sekundære endepunkt uke 40 til 52 gjennomsnitt (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Justert gjennomsnittlig endring fra baseline (LSM) [95 % KI]	1,42 [1,17, 1,68]	1,50 [1,23, 1,76]	0,23 [0,16, 0,29]	0,41 [0,34, 0,48]

KI: konfidensintervall; LSM: minste kvadraters gjennomsnitt; SD: standardavvik

Figur 1: Gjennomsnittlig (+/-SD) endring fra baseline i Hb (g/dl) for INNO₂VATE 1 korreksjon



Figur 2: Gjennomsnittlig (+/-SD) endring fra baseline i Hb (g/dl) for INNO₂VATE 2 konvertering



Kardiovaskulære resultater

Insidensen av alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) ble vurdert som del av evalueringen av langtidssikkerhet i de to globale effektstudiene hos DD-CKD-pasienter. Vafseo oppfylte det sammensatte primære sikkerhetsendepunktet definert som ikke-inferioritet av Vafseo i forhold til darbepoetin alfa med hensyn til tid til forekomst av MACE for den globale studiepopulasjonen (1,3 NI-margin [HR (95 % KI) var 0,96 (0,83, 1,11)]) (se tabell 5).

Tabell 5: INNO₂VATE analyse* av sammensatt 3-poengs MACE- og individuelle kardiovaskulære endepunkter

	Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1 955 n (%)	Risikoforhold [95 % KI]
Enhver alvorlig kardiovaskulær bivirkning (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83, 1,11]
Mortalitet uavhengig av årsak	253 (13,0)	253 (12,9)	
Ikke-fatalt myokardinfarkt	76 (3,9)	87 (4,5)	
Ikke-fatalt slag	26 (1,3)	37 (1,9)	

*MACE-analyser ble gjennomført for randomiserte forsøkspersoner som fikk minst 1 dose med studiebehandling.

KI: konfidensintervall; MACE: alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vafseo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av anemi i forbindelse med kroniske sykdommer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vadadustat absorberes raskt etter enkle og gjentatte orale doser. Median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ($T_{\max}$) er ca. 2 til 3 timer.

Ingen signifikant akkumulering har blitt observert etter gjentatt dosering hos friske forsøkspersoner.

Vafseo kan administreres med eller uten mat. Administrering av en 450 mg Vafseo-tablett sammen med et standard fettrikt måltid reduserte $C_{\max}$ med 27 % og reduserte AUC med 6 %, i forhold til fastende forhold.

Distribusjon

Vadadustat har høy bindingsgrad til proteiner (99,5 % eller mer i humant plasma). Gjennomsnittlig blod-til-plasmaforhold var under 1 (0,50 til 0,55), som indikerer minimal akkumulering i erytrocytter. Hos pasienter med CKD var tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) 11,6 liter.

Biotransformasjon

Vadadustat metaboliseres primært ved direkte glukuronidering via UDP-glukuronosyltransferase (UGT)-enzymet til O-glukuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er vadadustat-O-glukuronid (15 % av AUC av radioaktivitet i plasma). Vadadustatacylglukuronid (0,047 % av total radioaktivitet i plasma) er en mindre metabolitt. Vadadustatmetabolitter er ikke aktive.

Eliminasjon

Halveringstiden til vadadustat hos DD-CKD-pasienter var 9,2 timer. Etter en oral enkeltdose av radiomerket vadadustat 650 mg gitt til friske voksne, ble 85,9 % av dosen gjenfunnet (58,9 % i urin og 26,9 % i feces). Utskillelse av vadadustat (uendret form) var under 1 % i urin og ca. 9 % i feces.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Vadadustateksponeringen hos DD-CKD-pasienter var ca. 2 ganger høyere sammenlignet med friske forsøkspersoner. Ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikk ($C_{\max}$, AUC eller gjennomsnittlig halveringstid) ble observert når Vafseo ble administrert 4 timer før dialyse eller 2 timer etter dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) påvirket ikke vadadustats AUC eller $C_{\max}$ signifikant sammenlignet med hos friske forsøkspersoner. Halveringstiden og tilsynelatende totalclearance for vadadustat var sammenlignbar hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon og forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon. Vadadustat har ikke blitt undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt

Populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte ingen klinisk signifikante effekter av alder (19 til 104 år), kjønn, etnisitet eller kroppsvekt (47 til 118 kg) på farmakokinetikken til vadadustat.

En sensitivitetsanalyse av ekstrem kroppsvekt (30,1 til 204 kg) viste at dosetitreringsalgoritmen resulterte i forventede Hb-nivåer på grensene til det forhåndsdefinerte vinduet på 10 til 12 g/dl. Det foreslås derfor ingen dosejustering for ekstrem kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert mortalitet hos mus, rotter, kaniner og hunder som følge av økte farmakologiske effekter, slik som polycytemi og hyperviskositet i blodet, som medførte trombose og organinfarkt ved dosenivåer som var klinisk relevante (startet fra eksponeringer på 0,04 ganger maksimalt anbefalt terapeutisk dose på 600 mg).

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Vadadustat var ikke teratogent hos rotter eller kaniner opptil høyeste undersøkte dosenivå (henholdsvis 160 mg/kg/døgn og 50 mg/kg/døgn) hos hunndyr, tilsvarende henholdsvis 1,7 og 0,16 ganger human eksponering ved 600 mg dose (basert på AUC hos NDD-CDK-pasienter). Utviklingseffekter ble registrert kun hos rotter ved dosenivåer tilsvarende 1,7 ganger human eksponering ved 600 mg dose; kjennetegnet ved redusert fostervekt og økt insidens av en reduksjon i skjelettossifisering, som begge ble ansett som sekundære til redusert kroppsvekt og fødeinntak hos drektige hunnrotter. I en dosefinnende studie hos rotter, ved doser som forårsaket signifikant maternal toksisitet, var det imidlertid en økning i postimplantasjonstap ved ≥ 120 mg/kg/døgn og redusert fostervekt ved 240 mg/kg/døgn, men ingen teratogenisitet.

Vadadustat ble skilt ut i melk hos rotter med et melk-til-plasmaforhold på opptil 14,49.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Natriumstivelseglykolat
Hypromellose (E 464)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid gult (E 172) (Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter)
Jernoksid rødt (E 172) (Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter)
Jernoksid svart (E 172) (Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter

28 tabletter i 2 blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie med 14 x 150 mg filmdrasjerte tabletter
98 tabletter i 7 blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie med 14 x 150 mg filmdrasjerte tabletter

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter

28 tabletter i 2 blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie med 14 x 300 mg filmdrasjerte tabletter
98 tabletter i 7 blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie med 14 x 300 mg filmdrasjerte tabletter

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter

28 tabletter i 2 blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie med 14 x 450 mg filmdrasjerte tabletter
98 tabletter i 7 blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie med 14 x 450 mg filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter
vadadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg vadadustat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vafseo 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter
vadadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Medice

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter
vadadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg vadadustat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vafseo 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter
vadadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Medice

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter
vadadustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 450 mg vadadustat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vafseo 450 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter
vadadustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medice

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter

vadadustat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vafseo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vafseo
3. Hvordan du bruker Vafseo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vafseo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vafseo er og hva det brukes mot

Vafseo er et legemiddel som øker mengden av hemoglobin (proteinet i de røde blodcellene som frakter oksygen rundt i kroppen) og antall røde blodceller i blodet. Det inneholder virkestoffet vadadustat.

Vafseo brukes til behandling av symptomatisk anemi (lavt nivå av røde blodceller eller hemoglobin i blodet) som er forbundet med kronisk nyresykdom (CKD) hos voksne som er avhengige av dialysebehandling. Når mengden av hemoglobin eller antall røde blodceller er for lavt, er det mulig at cellene i kroppen din ikke får nok oksygen. Anemi kan gi symptomer som tretthet, svakhet eller kortpustethet.

Hvordan Vafseo virker

Vafseo øker nivået av et stoff kalt "hypoksi-induserbar faktor" (HIF), som øker produksjonen av røde blodceller når oksygennivået er lavt. Ved å øke HIF-nivået, vil Vafseo øke produksjonen av røde blodceller og øke nivået av hemoglobin. Dette bedrer oksygenforsyningen i kroppen din og kan redusere anemisymptomene.

2. Hva du må vite før du bruker Vafseo

Bruk ikke Vafseo

- dersom du er allergisk overfor vadadustat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vafseo dersom du:

- tidligere har hatt **blodpropp** og/eller har risikofaktorer for blodpropp. Dette legemidlet øker produksjonen av røde blodceller, og dette kan øke risikoen for utvikling av blodpropp. Eksempler på risikofaktorer er:

- overvekt
- diabetes
- hjertesykdom
- å ikke være på bena over lengre tid på grunn av en operasjon eller sykdom
- bruk av p-piller

Det er viktig at du snakker med legen om tidligere hjerteinfarkt, slag, blodpropp eller risikofaktorer, slik at legen kan bestemme om dette legemidlet er en egnet behandling for din anemi.

Snakk med legen umiddelbart dersom du tror at du kan ha fått blodpropp. Du kan finne en beskrivelse av mulige blodproppsymptomer nedenfor i avsnitt 4.

- har **høyt blodtrykk** (hypertensjon). Vafseo kan forverre høyt blodtrykk. Det er derfor svært viktig at du tar dine legemidler mot høyt blodtrykk regelmessig og sjekker blodtrykket ditt ofte.
- har **alvorlig leversykdom**.
- har **kramper** eller krampeanfallet eller mulige varseltegn på at kramper kan oppstå, slik som hodepine, irritabilitet, frykt, forvirring eller uvanlige følelser.
- bytter fra **høye doser av erytropoesestimulerende midler (ESA)**, fordi du kan trenge overføring av røde blodceller eller ESA i tillegg mens legen justerer Vafseodosen din.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vafseo dersom du har noen av tilstandene nevnt ovenfor.

Feilbruk kan medføre en økning i antall røde blodceller med påfølgende fortykket blod. Dette kan forårsake livstruende problemer med hjertet eller blodårene.

Blodprøver

Kronisk nyresykdom kan forårsake anemi, som kan øke risikoen for hjerte- og karproblemer, og til og med dødsfall. Det er derfor viktig å behandle anemien din. Legen vil regelmessig sjekke mengden av hemoglobin i blodet ditt.

Behandlingen kan gi økte leverenzymmer. Legen vil regelmessig sjekke mengden av disse enzymene i blodet ditt, ved oppstart av behandlingen og deretter én gang i måneden de første

3 behandlingsmånedene.

Barn og ungdom

Vafseo skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke nok informasjon om bruk av det i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Vafseo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Vafseo kan påvirke andre legemidlers virkemåte, og andre legemidler kan påvirke Vafseos virkemåte.

Snakk særlig med lege eller apotek dersom du har brukt eller bruker noen av følgende legemidler:

- legemidler som brukes til å redusere fosfatnivået i blodet (kalt **fosfatbindere**), slik som **sevelamerkarbonat** og **kalsiumacetat** og legemidler eller kosttilskudd som **inneholder jern**, slik som **jern(III)sitrat**, **sukrojern(III)oksyhydroksid**, **jern(II)sulfat**, **natriumjern(II)sitrat**
- **probenecid**, et legemiddel som brukes til behandling av urinsyregikt
- **sulfasalazin**, et legemiddel til behandling av alvorlig betennelse i mage/tarm og revmatisk leddbetennelse
- legemidler kjent som **statiner** til reduksjon av kolesterolnivået i blodet (f.eks. **simvastatin**, **rosuvastatin**, **fluvastatin** og **pitavastatin**)
- **furosemid** eller **olmesartan**, legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk
- **nelfinavir**, **efavirenz** eller **zidovudin**, legemidler som brukes til behandling av hiv
- **topotekan**, et legemiddel som brukes til behandling av kreft

- **famotidin**, et legemiddel til behandling av magesår
- **metotreksat**, et legemiddel som brukes til behandling av kreft og autoimmune sykdommer
- **sitagliptin**, et legemiddel til behandling av diabetes
- **celekoksib**, et legemiddel til behandling av smerter og betennelse
- **warfarin**, et legemiddel som brukes til å hindre blodlevring
- **fenytoin**, et legemiddel som brukes til behandling av epilepsi
- **benzylpenicillin**, et legemiddel som brukes til behandling av infeksjoner
- **teriflunomid**, et legemiddel som brukes til behandling av multippel sklerose
- **p-aminohippursyre**, en diagnostisk substans som brukes i undersøkelser av nyrene
- **bupropion**, et legemiddel som brukes til behandling av depresjon

Legen bestemmer hvordan du skal bruke disse legemidlene mens du behandles med Vafseo.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om vadadustat går over i morsmelk.

Legen bestemmer om du kan ta Vafseo ved graviditet eller amming.

Det er ukjent om Vafseo påvirker fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Vafseo påvirker sannsynligvis ikke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Vafseo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Vafseo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Din dose

Legen forteller deg hvilken dose av Vafseo du skal ta. Behandling med Vafseo starter vanligvis med en daglig dose på 300 mg. Deretter kan legen øke eller redusere din daglige dose i trinn på 150 mg.

Den laveste dosen er 150 mg daglig, og den høyeste dosen er 600 mg daglig.

Ta alltid Vafseo som anvist av legen.

Det er viktig at legen regelmessig sjekker mengden av hemoglobin i blodet ditt. Basert på disse prøvesvarene kan legen øke eller senke dosen din. Dersom mengden av hemoglobin i blodet ditt blir for høy, vil behandlingen bli avbrutt. Du skal ikke starte behandlingen igjen før legen ber deg gjøre det, og du skal kun bruke den dosen legen forskriver.

Inntak av Vafseo

- Vafseo filmdrasjerte tabletter inntas via munnen med vann.
- Ta Vafseo-tabletten hel, og uten å tygge eller knuse tabletten.
- Ta Vafseo-dosen én gang hver dag.
- Vafseo kan tas med mat eller mellom måltider.
- Du kan ta Vafseo når som helst før, under eller etter dialyse.

Fosfatbindere og Vafseo

Dersom du behandles med fosfatbindere som ikke inneholder jern (slik som sevelamerkarbonat og kalsiumacetat) eller legemidler som inneholder kalsium, magnesium eller aluminium, skal du ta Vafseo minst 1 time før eller 2 timer etter disse legemidlene, ellers vil ikke vadadustat bli tatt godt nok opp i kroppen din. Dersom fosfatbinderen du tar inneholder jern, se informasjon nedenfor.

Preparater som inneholder jern og Vafseo

Dersom du tar legemidler som inneholder jern eller fosfatbindere som inneholder jern, skal du ta Vafseo minst 1 time før disse preparatene. Vadadustat vil ikke bli tatt godt nok opp i kroppen din dersom du ikke følger disse anvisningene.

Dersom du tar for mye av Vafseo

Kontakt lege umiddelbart dersom du tar for mange tabletter eller for høy dose.

Dersom du har glemt å ta Vafseo

- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Du skal ikke ta to tabletter på samme dag.
- Dersom det er **mer enn 24 timer** (1 døgn) til din neste planlagte dose: ta den glemte dosen så snart som mulig og ta neste dose på neste planlagte dag.
- Dersom det er **mindre enn 24 timer** (1 døgn) til din neste planlagte dose: utelat den glemte dosen og ta neste dose på neste planlagte dag.

Dersom du avbryter behandling med Vafseo

Dersom du avbryter behandling med Vafseo, kan anemien din forverres. Du skal ikke avbryte behandling med dette legemidlet med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger

Kontakt lege **umiddelbart** dersom du får noe av følgende:

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- blodpropp (tromboemboliske hendelser) som kan medføre:
 - hjerteinfarkt (hjerteinfarkt), med symptomer som smerter i brystet og/eller andre deler av kroppen, svimmelhet, kortpustethet, kvalme eller oppkast, angstfølelse
 - slag (cerebrovaskulær hendelse), med symptomer som plutselig sterk hodepine, kramper (anfall), koordinasjonssvikt, balansesvikt
 - blodpropp i en blodåre i lungene (lungeemboli), med symptomer som smerter i brystet eller øvre del av ryggen, pustevansker, opphosting av blod
 - blodpropp i en vene, slik som i bena (kjent som dyp venetrombose), med symptomer som smertefull hevelse og rødhet
 - "drypp" (TIA, forbigående blodpropp i hjernen), med symptomer som tale- og synsforstyrrelser, nummenhet eller svakhet i ansikt, armer og ben
 - stenose (arteriovenøs fisteltrombose og arteriovenøs grafttrombose), med symptomer som lilla, svulmende vener som ses gjennom huden, tilsvarende varikøse vener (åreknuter).

Andre mulige bivirkninger

Snakk med legen dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- kramper

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- overfølsomhet
- hoste
- forstoppelse
- kvalme
- oppkast
- smerter i øvre del av magen
- økte leverenzymer

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)

- økt mengde bilirubin (et nedbrytningsprodukt av røde blodceller) i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vafseo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vafseo

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter

- Virkestoff er vadadustat. Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg vadadustat.

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter

- Virkestoff er vadadustat. Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg vadadustat.

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter

- Virkestoff er vadadustat. Hver filmdrasjert tablett inneholder 450 mg vadadustat.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460), natriumstivelseglykolat, hypromellose (E 464), silika, kolloidal vannfri (E 551), magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Vafseo inneholder natrium".

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), talkum (E 553b), titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172) (kun for 300 mg), rødt jernoksid (E 172) og svart jernoksid (E 172) (begge kun for 450 mg).

Hvordan Vafseo ser ut og innholdet i pakningen

Vafseo 150 mg filmdrasjerte tabletter er runde og hvite, preget med "VDT" på den ene siden og "150" på den andre siden.

Vafseo 300 mg filmdrasjerte tabletter er ovale og gule, preget med "VDT" på den ene siden og "300" på den andre siden.

Vafseo 450 mg filmdrasjerte tabletter er ovale og rosa, preget med "VDT" på den ene siden og "450" på den andre siden.

Vafseo filmdrasjerte tabletter leveres i esker med 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Tyskland

tlf. +49 2371 937-0

faks +49 2371 937-106

info@medice.de

Tilvirker

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irland

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel: + 49 2371 937 0

България

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Тел.: + 49 2371 937 0

Česká republika

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel: + 49 2371 937 0

Danmark

MEDICE Nordic Denmark ApS

Lietuva

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

Luxembourg/Luxemburg

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Magyarország

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

Malta

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.