

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película
Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película
Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 150 mg de vadadustate

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 300 mg contém 300 mg de vadadustate

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 450 mg contém 450 mg de vadadustate

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos, brancos, com 8 mm de diâmetro, com a marcação “VDT” num lado e “150” no outro.

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos ovais, amarelos, com 8 mm de largura, 13 mm de comprimento, com a marcação “VDT” num lado e “300” no outro.

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos ovais, cor-de-rosa, com 9 mm de largura, 15 mm de comprimento, com a marcação “VDT” num lado e “450” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vafseo é indicado para o tratamento da anemia sintomática associada a doença renal crónica (DRC) em adultos a fazer diálise de manutenção crónica.

4.2 Posologia e modo de administração

O vafseste deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da anemia. Todas as outras causas de anemia deverão ser avaliadas antes de se iniciar a terapêutica com Vafseo e ao decidir-se aumentar a dose.

Os sintomas e as sequelas da anemia poderão variar com a idade, sexo e carga global da doença; é necessário que o médico efetue uma avaliação da evolução clínica e estado individual do doente. Para além da presença de sintomas de anemia, os critérios como a taxa de descida da concentração da hemoglobina (Hb), a resposta anterior à terapêutica com ferro e o risco de necessitar de transfusão de eritrócitos poderão ser considerados na avaliação da evolução clínica e estado individual do doente.

Posologia

Avaliação antes da administração

Avaliação das reservas de ferro e dos fatores nutricionais

O estado do ferro deve ser avaliado em todos os doentes, antes e durante o tratamento. Deve administrar-se terapêutica suplementar com ferro quando a ferritina sérica for inferior a 100 µg/l ou quando a saturação da transferrina sérica for inferior a 20%.

Iniciação da dose

A dose inicial recomendada é de 300 mg uma vez por dia. Não aumentar a dose com uma frequência superior a uma vez a cada 4 semanas. As reduções da dose podem ocorrer com maior frequência.

Doentes que passaram de um agente estimulador da eritropoiese (AEE)

Ao passar de um AEE para Vafseo, a dose inicial recomendada é de 300 mg uma vez por dia.

Os doentes que passam de uma dose inicial elevada de AEE poderão apresentar um declínio inicial nos níveis de Hb antes de voltarem gradualmente aos níveis de Hb iniciais por volta da semana 16 a 20 (ver secção 5.1 para consultar o decurso da Hb durante o tratamento em estudos individuais). Tendo em conta o aumento gradual da Hb com Vafseo, poderá considerar-se terapêutica de resgate na forma de uma transfusão de eritrócitos ou tratamento com um AEE durante a fase de transição, se os valores da Hb caírem abaixo dos 9,0 g/dl ou a resposta não for considerada aceitável (ver secção 4.4). Recomenda-se que os doentes que estejam a receber transfusões de eritrócitos continuem o tratamento com Vafseo durante o período de transfusão. Vafseo deverá ser interrompido nos doentes que estejam a receber tratamento de resgate temporário com um AEE e poderá ser retomado quando os níveis de Hb forem ≥ 10 g/dl. Conforme o AEE empregue, a pausa no tratamento com Vafseo deverá ser prolongada durante:

- 2 dias após a última dose de epoetina
- 7 dias após a última dose de darbepoetina alfa
- 14 dias após a última dose de metoxipolietilenoglicol-epoetina beta.

Após o resgate com um AEE, Vafseo deverá ser retomado com a dose anterior ou com uma dose mais elevada, com titulação subsequente de acordo com as diretrizes de titulação da dose apresentadas abaixo nesta secção.

Titulação da dose

Ao iniciar-se ou ajustar-se a terapêutica, deverão monitorizar-se os níveis de Hb em intervalos de 2 semanas até esta estabilizar, devendo depois ser monitorizada, pelo menos, mensalmente. O ajuste da dose deve ser efetuado em incrementos de 150 mg no intervalo de 150 mg até uma dose diária máxima recomendada de 600 mg, de modo a atingir ou manter níveis de Hb no intervalo de 10 a 12 g/dl. Não aumentar a dose com uma frequência superior a uma vez a cada 4 semanas. As reduções da dose podem ocorrer com maior frequência.

O tratamento não deverá continuar para além das 24 semanas de terapêutica se não se alcançar um aumento clinicamente significativo nos níveis de Hb. Devem procurar-se explicações alternativas para uma resposta inadequada e a mesma deverá ser tratada antes de se reiniciar Vafseo (ver Tabela 1).

Tabela 1: Titulação da dose de Vafseo

Alteração no valor da Hb	Menos de 10 g/dl	10 a 12 g/dl	Superior a 12 g/dl, mas inferior a 13 g/dl	13 g/dl ou mais
<u>Nenhuma elevação da Hb superior a 1 g/dl no período de 2 semanas ou superior a 2 g/dl em 4 semanas</u>	Aumento de 150 mg se não tiver havido um aumento da dose nas últimas 4 semanas	Manter a dose	Redução de 150 mg	Interromper a dose de Vafseo até a Hb ser menor ou igual a 12 g/dl, depois retomar com uma dose 150 mg inferior à dose anterior à interrupção.
<u>Elevação da Hb superior a 1 g/dl em qualquer período de 2 semanas ou superior a 2 g/dl em 4 semanas</u>	Redução de 150 mg ou manter* a dose	Redução de 150 mg ou manter* a dose	Redução de 150 mg	Se o doente estava a receber 150 mg antes da interrupção, retomar depois com 150 mg.

* Pode não ser necessária uma redução da dose em caso de um único valor de Hb.

Monitorização

Ao iniciar ou ajustar a terapêutica, monitorizar os níveis de Hb em intervalos de duas semanas até ficarem estáveis, depois monitorizar pelo menos uma vez por mês.

A ALT, AST e a bilirrubina têm de ser avaliadas antes de se iniciar Vafseo, mensalmente durante três meses após o início e, daí em diante, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Omissão da dose

Se houver omissão de uma dose, os doentes devem tomar a dose assim que se lembrarem durante o decorrer do mesmo dia, e depois os doentes devem tomar a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não é recomendada a utilização de Vafseo em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh), dado que a segurança e a eficácia não foram avaliadas nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Vafseo na população pediátrica não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O comprimido revestido por película é administrado por via oral, com ou sem alimentos, e deve ser engolido inteiro sem mastigar.

Vafseo pode ser tomado em qualquer altura antes, durante ou após a diálise.

Vafseo deve ser administrado, pelo menos, 1 hora antes dos suplementos de ferro oral, produtos cujo componente principal é composto por ferro ou quelantes de fosfato que contêm ferro. Dado que o vafadustate poderá formar um quelante com catiões multivalentes, Vafseo deve ser administrado, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas após os quelantes de fosfato que não contêm ferro ou outros medicamentos cujo componente principal é composto por catiões multivalentes, tais como o cálcio, magnésio ou alumínio (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco cardiovascular e de mortalidade

Em ensaios clínicos controlados, os doentes com DRC dependente de diálise (DD) tratados com Vafseo, apresentaram riscos semelhantes de morte, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral em comparação com a darbepoetina alfa (ver secção 5.1).

Os doentes com sinais e sintomas de reações adversas cardiovasculares graves ou de acidente vascular cerebral devem ser imediatamente avaliados e tratados de acordo com o padrão de cuidados. A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa avaliação do benefício-risco para o doente individual.

Acontecimentos tromboembólicos

Os acontecimentos tromboembólicos foram notificados como muito frequentes entre os doentes em dois ensaios clínicos controlados com ativo na DRC (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes com fatores de risco preexistentes para acontecimentos tromboembólicos e antecedentes de acontecimentos tromboembólicos (p. ex., trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral) devem ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com sinais e sintomas de acontecimentos tromboembólicos devem ser prontamente avaliados e tratados de acordo com o padrão de cuidados. A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa avaliação do benefício-risco para o doente individual.

Compromisso hepático

Vafseo não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.2 e 5.2).

Hepatotoxicidade

Foi notificado um aumento da ALT, AST (com uma frequência de frequente) e/ou da bilirrubina (com uma frequência de pouco frequente) atribuído a Vafseo (ver secção 4.8). A ALT, AST e a bilirrubina têm de ser avaliadas antes do início do tratamento com Vafseo, mensalmente durante três meses após o início e, daí em diante, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Vafseo tem de ser descontinuado se as elevações da ALT ou AST > 3x LSN forem acompanhadas por um aumento da bilirrubina > 2x LSN ou se a ALT ou AST > 3x LSN for persistente (ver secções 4.2 e 4.8).

Agravamento da hipertensão

A administração de Vafseo em doentes com DRC poderá estar associada ao agravamento da hipertensão (ver secção 4.8). A pressão arterial deve ser monitorizada antes de se iniciar o tratamento com Vafseo e regularmente, daí em diante, com uma frequência determinada em função da situação individual do doente e da prática clínica local. Os doentes devem ser advertidos sobre a importância de cumprir com a terapêutica anti-hipertensiva e monitorizar a pressão arterial.

Convulsões

As convulsões foram frequentemente notificadas em doentes a receber vadadustate (ver secção 4.8). O vadadustate deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou ataques epiléticos, epilepsia ou afeções médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infeções do sistema nervoso central (SNC). A decisão de interromper ou descontinuar o tratamento deve basear-se numa avaliação do benefício-risco para o doente individual.

Diminuição inicial dos níveis de Hb em doentes que convertem de AEE

Os níveis de Hb poderão diminuir inicialmente quando os doentes passam de um AEE para Vafseo, especialmente em doentes que estavam a fazer doses iniciais elevadas de AEE. De uma forma geral, quanto mais elevada for a dose de AEE inicial, mais acentuada será a diminuição inicial nos níveis de Hb antes de estes voltarem gradualmente aos valores de Hb iniciais nas semanas 16 a 20 (ver secção 5.1 para consultar a evolução da Hb durante o tratamento em estudos individuais). Poderá considerar-se tratamento de resgate, tal como uma transfusão de eritrócitos ou tratamento com um AEE durante a fase de transição se os valores da Hb diminuírem abaixo dos 9,0 g/dl ou se a resposta não for considerada aceitável. Recomenda-se que os doentes que estejam a receber transfusões de eritrócitos continuem o tratamento com Vafseo durante o período de transfusão. Vafseo deverá ser temporariamente interrompido durante o tratamento de resgate com o AEE, podendo ser retomado quando os níveis de Hb forem ≥ 10 g/dl (ver secção 4.2).

Resposta inadequada à terapêutica

Uma resposta inadequada à terapêutica com vadadustate deverá motivar a pesquisa de fatores de causa. Deverá considerar-se a contagem de reticulócitos como parte da avaliação. Deverá considerar-se um exame da medula óssea no caso de se excluírem as causas típicas de não resposta e o doente apresentar reticulocitopenia. Na ausência de uma causa de resposta inadequada passível de abordagem às 24 semanas de terapêutica, deve descontinuar-se Vafseo.

Uso indevido

O uso indevido poderá levar a um aumento excessivo do volume eritrocitário. Isto poderá estar associado a complicações potencialmente fatais.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O vadadustate demonstrou ser metabolicamente estável *in vitro* e o metabolismo via o citocromo P450 (CYPs) foi mínimo. As vias metabólicas envolvidas foram a oxidação e, principalmente, a

glucuronidação. O principal metabolito circulante, o vadadustate-O-glucuronido, foi catalisado por múltiplas uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferases (UGTs, UGT1A1, 1A7, 1A8 e 1A9).

O vadadustate apresenta interações com potencial relevância clínica com substratos da proteína de resistência do cancro da mama (*breast cancer resistance protein* - BCRP), substratos do OAT3, inibidores dos OAT1/3 e substratos da CYP2C9 com um índice terapêutico estreito.

O vadadustate induziu a CYP2B6, inibiu a CYP2C8 e causou a regulação a jusante da CYP3A4 em experiências *in vitro*. Contudo, estas interações não foram examinadas *in vivo*.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do vadadustate

Suplementos de ferro, quelantes de fosfato e outros medicamentos cujos componentes principais são compostos por catiões multivalentes.

A coadministração com suplementos de ferro oral (p. ex., citrato férrico, sulfato ferroso, sulfato ferroso sódico), produtos que contêm ferro, quelantes de fosfato que contêm ferro (p. ex., citrato férrico, oxi-hidróxido sucroférico) e quelantes de fosfato que não contêm ferro (acetato de cálcio, carbonato de sevelâmero) diminui a exposição (C_{max} e AUC) do vadadustate.

A coadministração de medicamentos à base de ferro oral reduziu a biodisponibilidade do vadadustate até 90% e 92%, em termos da AUC_{∞} e a C_{max} .

A coadministração de quelantes de fosfato que não contêm ferro reduziu a biodisponibilidade do vadadustate até 55% e 52% para a AUC_{∞} e a C_{max} .

Vafseo deve ser administrado, pelo menos, 1 hora antes dos suplementos de ferro oral, produtos cujo componente principal é composto por que contêm ferro ou quelantes de ferro que contêm ferro. Uma vez que o vadadustate poderá formar um quelante com catiões multivalentes, Vafseo deve ser administrado, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas após os quelantes de fosfato que não contêm ferro ou outros medicamentos cujo componente principal é composto por catiões multivalentes, como o cálcio, magnésio ou alumínio.

Inibidores dos transportadores de aniões orgânicos (OAT) OAT1/OAT3

A coadministração com probenecida, um inibidor dos OAT1/OAT3, aumentou os valores da AUC do vadadustate em quase 2 vezes. Se a coadministração ocorrer com inibidores fortes ou moderados do OAT1 ou OAT3 (p. ex., benzilpenicilina, teriflunomida ou ácido p-aminohipúrico), os doentes devem ser cuidadosamente geridos e avaliados para despistar efeitos excessivos do vadadustate. No caso de potenciais reações adversas e de ajuste da dose em caso de um aumento rápido da Hb, queira consultar as secções 4.8 e 4.2.

Efeito do vadadustate na farmacocinética de outros medicamentos

Substratos da BCRP e algumas estatinas

O vadadustate poderá aumentar a AUC dos substratos da BCRP e de algumas estatinas quando coadministrados. Poderá ser necessário ajustar a dose dos substratos da BCRP prescritos concomitantemente. Foram estudados os indicados abaixo (ver Tabela 2).

Tabela 2: Potenciais interações medicamentosas clinicamente significativas entre o vadadustate e os substratos da BCRP e estatinas selecionadas

Medicamentos coadministrados	Efeito na concentração	Comentário clínico
Sulfassalazina	↑ 4,5 vezes a AUC da sulfassalazina; nenhuma alteração substancial na exposição dos metabolitos ativos	Monitorizar para despistar sinais de acontecimentos adversos da sulfassalazina.
Sinvastatina	↑ ~2 vezes a AUC da sinvastatina	Limitar a dose superior de sinvastatina em doentes com DRC a fazerem Vafseo para 20 mg por dia. Monitorizar para despistar sinais de acontecimentos adversos da sinvastatina.
Rosuvastatina	↑ 2 a 3 vezes a AUC e a C_{max} da rosuvastatina	Limitar a dose superior de rosuvastatina em doentes com DRC, a fazerem Vafseo, para 10 mg por dia. Monitorizar para despistar sinais de acontecimentos adversos da rosuvastatina.

Para além da sulfassalazina, sinvastatina e rosuvastatina, monitorizar para despistar sinais de efeitos excessivos dos substratos da BCRP coadministrados, tais como a fluvastatina, nelfinavir, pitavastatina e topotecano, e quanto à necessidade de redução da sua dose.

Substratos do OAT3

O vadadustate poderá aumentar a AUC dos substratos do OAT3 quando coadministrados. A AUC da furosemida (40 mg) aumentou 2 vezes após doses múltiplas de Vafseo (600 mg uma vez por dia). Monitorizar para despistar sinais de efeitos excessivos dos substratos do OAT3 coadministrados, tais como a famotidina, furosemida, metotrexato, olmesartan, sitagliptina e zidovudina.

Poderá ser necessário ajustar a dose do substrato dos OAT3 concomitantemente administrado.

Substratos da CYP2C9

A coadministração de vadadustate (600 mg) com celecoxib (200 mg) aumentou a C_{max} e a AUC do celecoxib em 60% e 11%, respetivamente. Por conseguinte, os doentes a receberem varfarina ou outros substratos da CYP2C9, com índices terapêuticos estreitos (p. ex., fenitoína), têm de ser geridos cuidadosamente e avaliados para despistar efeitos excessivos quando tratados com o vadadustate.

Substratos da CYP2B6

O vadadustate é um indutor *in vitro* da CYP2B6. A coadministração de vadadustate com substratos sensíveis da CYP2B6 (p. ex., efavirenz, bupropiona) poderá alterar a sua farmacocinética e, por conseguinte, deve ter-se precaução ao coadministrar-se o vadadustate com substratos da CYP2B6.

Substratos da CYP3A4

Com base em dados *in vitro*, o vadadustate poderá ter um potencial para regulação a jusante da CYP3A4. A coadministração do vadadustate com substratos da CYP3A4 poderá alterar a sua farmacocinética e, por conseguinte, deve ter-se precaução ao coadministrar-se o vadadustate com substratos da CYP3A4.

Substratos da CYP2C8

Com base em dados *in vitro*, o vadadustate poderá inibir a CYP2C8 e poderá, por conseguinte, aumentar a exposição aos substratos da CYP2C8 e, portanto, deve ter-se precaução ao coadministrar-se o vadadustate com substratos da CYP2C8.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de vadadustate em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de vadadustate durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o vadadustate é excretado no leite humano. Os dados de farmacocinética disponíveis em animais mostraram excreção de vadadustate no leite (para mais pormenores, ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com vadadustate, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos do vadadustate na fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vafseo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas baseiam-se em dados agrupados de dois estudos controlados com ativo na DRC-DD em 1 947 doentes tratados com Vafseo e em 1 955 tratados com darbepoetina alfa, incluindo 1 514 doentes expostos a Vafseo durante, pelo menos, 6 meses e 1 047 expostos durante mais de um ano.

As reações adversas mais frequentes (> 10 %) nos doentes tratados com vadadustate são acontecimentos tromboembólicos (13,7%), diarreia (12,7%) e hipertensão (11,1%).

As reações adversas graves mais frequentes (≥ 1 %) nos doentes tratados com vadadustate são os acontecimentos tromboembólicos (10,0 %), hipotensão (1,6%) e hipertensão (1,1 %).

Lista tabelada de reações adversas

Todas as reações adversas (RAM) estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) e estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Reações adversas

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias Convulsões ^a	
Vasculopatias	Hipertensão Acontecimentos tromboembólicos ^a	Hipotensão Hipersensibilidade	

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse	
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Obstipação Náuseas Vômitos Dor na parte superior do abdómen	
Exames complementares de diagnóstico		Enzimas hepáticas elevadas ^b	Aumento da bilirrubina no sangue

a) Para obter mais pormenores, queira consultar “Acontecimentos tromboembólicos” e “Convulsões” abaixo.

b) Inclui os termos preferidos aumento das transaminases, aumento da ALT, aumento da AST, aumento das enzimas hepáticas, alteração das provas da função hepática

Descrição de reações adversas selecionadas

Acontecimentos tromboembólicos

Ocorreram acidentes vasculares cerebrais em 0,8 % vs. 0,9 % (0,5 vs. 0,5 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Ocorreram acontecimentos de trombose das veias profundas (TVP) em 0,7 % vs. 0,5% (0,4 vs. 0,3 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Ocorreram acontecimentos de embolia pulmonar em 0,3 % vs. 0,5 % (0,2 vs. 0,3 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Ocorreram acontecimentos de ataque isquémico transitório em 0,8 % vs. 0,4 % (0,5 vs. 0,3 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Ocorreram acontecimentos de enfarte agudo do miocárdio em 4,3% vs. 4,2% (3,1 vs. 2,9 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Ocorreram acontecimentos de trombose de enxerto arteriovenoso em 1,1% vs. 1,1% (0,9 vs. 1,0 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Ocorreram acontecimentos de trombose de fistula arteriovenosa em 3,0% vs. 2,3% (2,1 vs. 1,6 acontecimentos/100 PY) nos grupos do vadadustate e da darbepoetina alfa, respetivamente.

Para obter informação sobre risco cardiovascular e de mortalidade, e tromboembolismo, queira ver as secções 4.4 e 5.1.

Elevação das enzimas hepáticas e aumento da bilirrubina no sangue

As lesões hepatocelulares atribuídas a Vafseo foram notificadas com pouca frequência (em menos de 0,2 % dos doentes). A maioria dos acontecimentos foram não graves, assintomáticos e resolveram-se após a descontinuação de Vafseo. O tempo até ao início do acontecimento foi, geralmente, nos primeiros 3 meses de tratamento. Testes das enzimas hepáticas alterados: foram observadas ALT (3x LSN), AST (3x LSN) e bilirrubina (2x LSN) séricas elevadas em 1,8%, 1,4% e 0,3% dos doentes tratados com Vafseo, respetivamente.

Houve um acontecimento adverso grave de lesão hepatocelular com icterícia num doente no ensaio clínico de DRC-NDD, o qual ocorreu aproximadamente 8 semanas após o início de Vafseo. Este caso foi multifatorial e resolveu-se depois de se descontinuar Vafseo e outros medicamentos concomitantes. Este caso único não satisfaz os critérios da lei de Hy devido a uma fosfatase alcalina (FA)

significativamente elevada, que precedeu a elevação da bilirrubina, indicando a colestase como sendo um fator contribuinte para a bilirrubina elevada.

Convulsões

Nos doentes com DRC-DD, ocorreram convulsões em 1,6 % (1,1 doentes com acontecimentos por 100 anos-doente de exposição) no grupo do vadadustate e em 1,6 % (1,3 doentes com acontecimentos por 100 anos-doente de exposição) no grupo da darbepoetina alfa (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com vadadustate poderá resultar numa extensão dos efeitos farmacológicos, tais como um aumento da Hb e policitemia secundária. Os sintomas de sobredosagem com vadadustate devem ser geridos conforme clinicamente apropriado (p. ex., redução ou descontinuação da dose de Vafseo) e cuidadosamente monitorizados e tratados, conforme clinicamente indicado. Aproximadamente, 16% da dose de vadadustate é removida por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antianémicas, outras preparações antianémicas, código ATC: B03XA08

Mecanismo de ação

O vadadustate é um inibidor da prolil-hidroxilase fator induzível por hipoxia que leva a um aumento dos níveis celulares do fator induzível por hipoxia, estimulando assim a produção de eritropoietina (EPO) endógena, aumentando a mobilização de ferro e a produção de eritrócitos, resultando numa taxa de aumento gradual da Hb (ver Figuras 1 e 2).

Eletrofisiologia cardíaca

O vadadustate não causou um prolongamento de QTc clinicamente significativo após uma dose de 600 mg e 1 200 mg em indivíduos saudáveis.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do vadadustate administrado, uma vez por dia, para o tratamento da anemia em doentes adultos com DRC, foram estudadas em comparação com a darbepoetina alfa em dois estudos globais, multicêntricos, aleatorizados, abertos, controlados com ativo, de não inferioridade, em doentes DD.

A população com DRC-DD de Vafseo tinha 19 a 93 anos de idade, 55,9% era do sexo masculino e a percentagem de doentes caucasianos, hispânicos, negros (incluindo afroamericanos) e asiáticos era de 64,5%, 38,5%, 24,1% e 4,5%, respetivamente.

Em ambos os estudos, a não inferioridade do vadadustate em relação à darbepoetina alfa seria conclusiva se o limite inferior do IC de 95% para a diferença na alteração média estimada da Hb

média, em relação aos valores no início dos estudos nos 2 grupos de tratamento, fosse superior à margem de não inferioridade pré-especificada de -0,75 g/dl.

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1, de modo a receberem Vafseo com uma dose inicial de 300 mg, uma vez por dia, ou darbepoetina alfa, administrados por via subcutânea ou por via intravenosa, conforme a informação de prescrição, durante 52 semanas, para avaliar os parâmetros de avaliação da eficácia. Vafseo foi titulado em incrementos/reduções de 150 mg até 600 mg para se atingir a Hb alvo do doente. Após 52 semanas, os doentes continuaram com o tratamento em estudo de modo a avaliar a segurança a longo prazo até se atingirem os parâmetros de avaliação de acontecimento adverso cardiovascular *major* (*major adverse cardiovascular event* - MACE) acionados por acontecimentos. O parâmetro de avaliação primário da eficácia para cada estudo consistiu na diferença entre a alteração média da Hb desde o início do estudo até ao período de avaliação primário (semanas 24 a 36). O parâmetro de avaliação secundário chave da eficácia consistiu na diferença entre a alteração média da Hb desde o início do estudo até ao período de avaliação secundário (semanas 40 a 52). O parâmetro de avaliação primário da segurança foi o tempo até ao primeiro MACE. MACE foi definido como mortalidade devida a todas as causas, enfarte do miocárdio (EM) não fatal e acidente vascular cerebral não fatal.

Tratamento da anemia

Os dois estudos, INNO₂VATE 1 e INNO₂VATE 2, foram conduzidos em doentes adultos com DRC DD, com valores de Hb no início do estudo entre 8,0 e 11,0 g/dl, nos Estados Unidos (EUA) e 9,0 a 12,0 g/dl fora dos EUA. INNO₂VATE 1 incluiu doentes com DRC DD incidente que iniciaram diálise no período de 16 semanas após terem iniciado a sua participação no ensaio e que nunca tinham sido expostos a agentes estimuladores da eritropoiese (AEE), tinham tido uma utilização anterior de AEE limitada ou que estavam a ser mantidos com AEE. INNO₂VATE 2 incluiu doentes a fazerem diálise de manutenção crónica durante mais de 12 semanas, que tinham passado de uma terapêutica anterior com AEE. Em ambos os estudos, Vafseo foi ao encontro do parâmetro de avaliação primário da Hb, de acordo com a margem de não inferioridade predefinida (- 0,75 g/dl). Os resultados dos parâmetros de avaliação primário e secundário da eficácia estão apresentados na Tabela 4. O decurso da Hb durante o tratamento em estudos individuais é apresentado na Figura 1 e na Figura 2.

Tabela 4: Estudos INNO₂VATE

Hb (g/dl)	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
	Vafseo N = 181	Darbepoetina alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetina alfa N = 1 777
Média no início do estudo (DP)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Parâmetro de avaliação primário, semanas 24 a 36 Média (DP)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Alteração média ajustada em relação ao início do estudo (MMQ) [IC 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]
Parâmetro de avaliação secundário chave, semanas 40 a 52 Média (DP)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Alteração média ajustada em relação ao início do estudo (MMQ) [IC 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: intervalo de confiança; MMQ: média dos mínimos quadrados; DP: desvio padrão

Figura 1: Média (+/-DP) da alteração da Hb (g/dl) em relação ao início do estudo para o INNO₂VATE 1 Correction

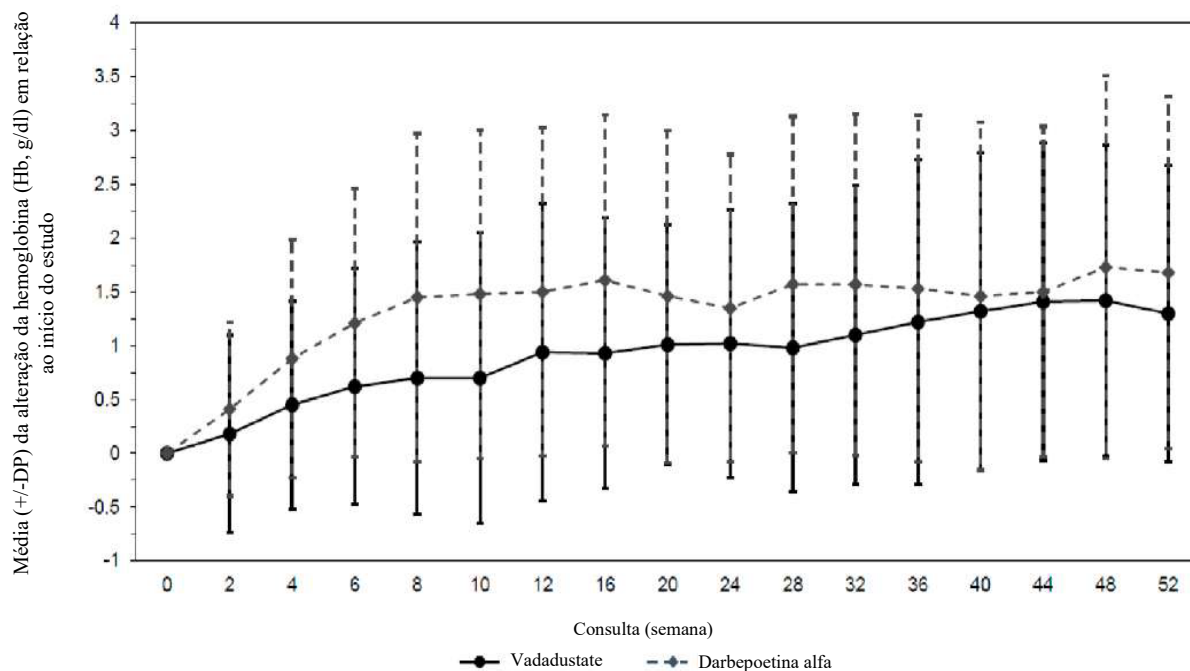
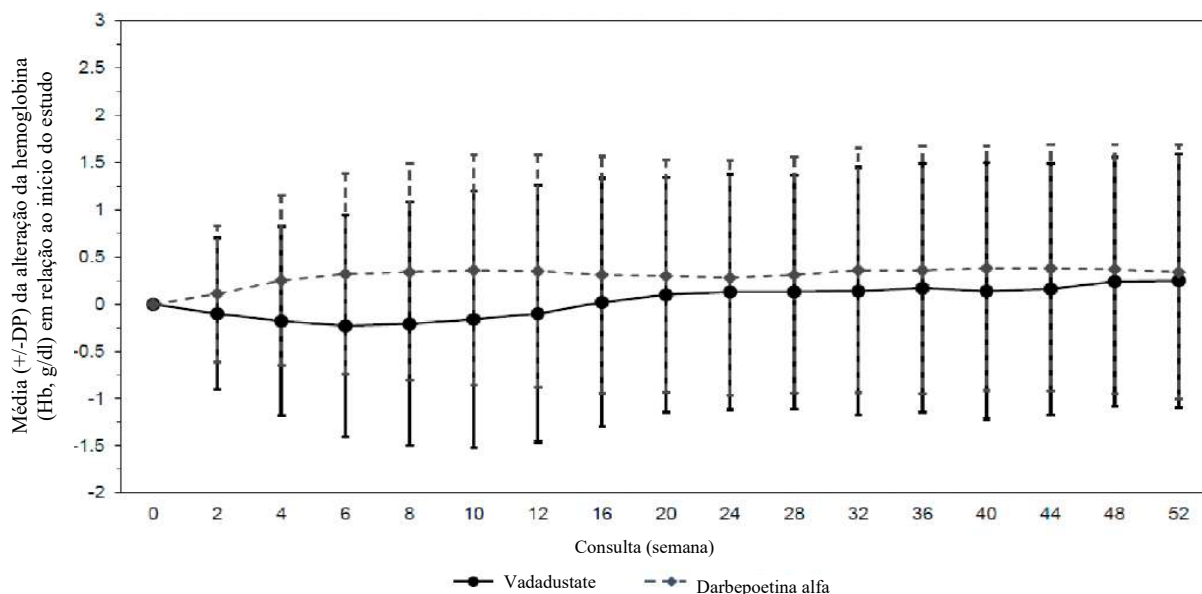


Figura 2: Média (+/-DP) da alteração da Hb (g/dl) em relação ao início do estudo para o INNO₂VATE 2 Conversion



Desfechos cardiovasculares

A incidência de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) foi avaliada como parte da avaliação da segurança a longo prazo dos dois estudos de eficácia globais em doentes com DRC DD. Vafseo foi ao encontro do parâmetro de avaliação primário composto da segurança, definido como a não inferioridade de Vafseo em relação à darbepoetina alfa, em termos do tempo até à ocorrência de um MACE, para a população global do estudo (margem de NI de 1,3 [RR (IC 95%) de 0,96 (0,83; 1,11)]) (ver Tabela 5).

Tabela 5: Análise* no INNO₂VATE do MACE composto de 3 pontos e dos parâmetros de avaliação cardiovasculares individuais

	Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetina Alfa N = 1 955 n (%)	Razão do risco [IC 95%]
Quaisquer acontecimentos adversos cardiovasculares <i>major</i> (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Mortalidade devida a todas as causas	253 (13,0)	253 (12,9)	
Enfarte do miocárdio não fatal	76 (3,9)	87 (4,5)	
Acidente vascular cerebral não fatal	26 (1,3)	37 (1,9)	

*As análises dos MACE foram conduzidas em indivíduos aleatorizados que receberam, pelo menos, 1 dose do tratamento em estudo.

IC: intervalo de confiança; MACE: acontecimentos adversos cardiovasculares *major*.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vafseo em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento da anemia associada a doenças crónicas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O vadadustate é rapidamente absorvido após doses orais únicas e repetidas. O tempo mediano até se atingirem concentrações plasmáticas máximas (T_{max}) é de, aproximadamente, 2 a 3 horas.

Não se observou uma acumulação significativa após a administração repetida da dose em indivíduos saudáveis.

Vafseo poderá ser administrado com ou sem alimentos. A administração de um comprimido de 450 mg de Vafseo com uma refeição padrão com um elevado teor de gordura diminuiu a C_{max} em 27% e diminuiu a AUC em 6%, em relação às condições em jejum.

Distribuição

O vadadustate apresenta uma elevada ligação às proteínas (maior ou igual a 99,5% no plasma humano). A razão média de sangue para plasma foi inferior a 1 (0,50 a 0,55), o que sugere uma sequestração mínima nos eritrócitos. Nos doentes com DRC, o volume de distribuição (V_d/F) aparente foi de 11,6 l.

Biotransformação

O vadadustate é primariamente metabolizado através de glucuronidação direta pelas enzimas UDP-glucuronosiltransferase (UGT) em conjugados O-glucurónico. O principal metabolito é o vadadustate-O-glucurónico (15% da AUC em termos de radioatividade no plasma). O vadadustate acil-glucurónico (0,047% da radioatividade total no plasma) é um metabolito menor. Os metabolitos do vadadustate não são ativos.

Eliminação

A semivida do vadadustate em doentes com DRC-DD foi de 9,2 horas. Após uma dose oral única de 650 mg de vadadustate radiomarcado em adultos saudáveis, 85,9% da dose foi recuperada (58,9% na urina e 26,9% nas fezes). A excreção de vadadustate (na forma inalterada) foi inferior a 1% na urina e foi de cerca de 9% nas fezes.

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso renal

As exposições do vadadustate nos doentes com DRC DD foram, aproximadamente, 2 vezes superior em comparação com os indivíduos saudáveis. Não se observaram diferenças significativas na farmacocinética (C_{max} , AUC ou semivida) quando Vafseo foi administrado 4 horas antes da diálise ou 2 horas após a diálise.

Compromisso hepático

O compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) não afetou de forma significativa a AUC ou a C_{max} do vadadustate em comparação com indivíduos saudáveis. A semivida e a depuração corporal total aparente do vadadustate foram comparáveis entre os indivíduos com uma função hepática normal e os indivíduos com uma função hepática moderada. O vadadustate não foi estudado no compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Idade, sexo, raça e peso corporal

A análise da farmacocinética da população não sugeriu quaisquer efeitos clinicamente significativos da idade (19 a 104 anos), sexo, raça ou peso corporal (47 a 118 kg) na farmacocinética do vadadustate.

Uma análise da sensibilidade com extremos de peso corporal (30,1 a 204 kg) mostrou que o algoritmo de titulação da dose resultou em níveis previstos de Hb nos limites da janela pré-definida de 10 a 12 g/dl. Por conseguinte, não se propõe qualquer ajuste da dose com extremos de peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ensaios não clínicos, observaram-se mortalidades no ratinho, rato, coelho e cão devido a efeitos farmacológicos exagerados, tais como policitemia e hiperviscosidade do sangue, levando a trombose e a enfarte dos órgãos com níveis de doses clinicamente relevantes (começando com múltiplos de exposição de 0,04 até uma dose terapêutica máxima recomendada de 600 mg).

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico.

O vadadustate não foi teratogénico no rato ou no coelho, até ao nível de dose mais elevado testado (160 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia, respetivamente) nas fêmeas, o que corresponde a 1,7 e 0,16 vezes a exposição no ser humano com a dose de 600 mg (com base na AUC em doentes com DRC NDD). Os efeitos no desenvolvimento foram notados apenas no rato, com níveis de doses que correspondem a 1,7 vezes a exposição no ser humano com a dose de 600 mg, e que se caracterizaram por uma diminuição no peso corporal do feto e um aumento na incidência de redução na ossificação esquelética, tendo ambas sido consideradas secundárias a um declínio no peso corporal e no consumo de alimentos nas fêmeas gestantes. Contudo, num estudo de determinação da dose no rato, com doses que causaram toxicidade materna significativa, observou-se um aumento na perda pós-implantação com ≥ 120 mg/kg/dia e uma diminuição do peso corporal do feto com 240 mg/kg/dia, mas nenhuma teratogenicidade.

O vadadustate foi excretado no leite do rato, com uma razão de leite para plasma até 14,49.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460)
Amido glicolato de sódio
Hipromelose (E 464)
Sílica coloidal anidra (E 551)
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talco (E 553b)
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172) (Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película)
Óxido de ferro vermelho (E 172) (Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película)
Óxido de ferro preto (E 172) (Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película

28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio com 14 x 150 mg comprimidos revestidos por película

98 comprimidos em 7 blisters de PVC/folha de alumínio com 14 x 150 mg comprimidos revestidos por película

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película

28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio com 14 x 300 mg comprimidos revestidos por película

98 comprimidos em 7 blisters de PVC/folha de alumínio com 14 x 300 mg comprimidos revestidos por película

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película

28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio com 14 x 450 mg comprimidos revestidos por película

98 comprimidos em 7 blisters de PVC/folha de alumínio com 14 x 450 mg comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película
vadadustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de vadadustate

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vafseo 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película
vadadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medice

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película
vadamustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de vadamustate

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vafseo 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película
vadadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medice

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película
vadamustate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 450 mg de vadamustate

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vafseo 450 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película
vadadustate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medice

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película
Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película
Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película
vadadustate

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vafseo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vafseo
3. Como tomar Vafseo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vafseo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vafseo e para que é utilizado

Vafseo é um medicamento que aumenta a quantidade de hemoglobina (a proteína que se encontra nos seus glóbulos vermelhos e que transporta o oxigénio pelo corpo) e o número de glóbulos vermelhos no seu sangue. Contém a substância ativa vadadustate.

Vafseo é utilizado para tratar a anemia sintomática (níveis baixos de glóbulos vermelhos ou de hemoglobina no seu sangue) que está associada a doença renal crónica (DRC) em adultos a fazerem diálise de manutenção crónica. Quando a quantidade de hemoglobina ou o número de glóbulos vermelhos está baixo, as células no seu corpo poderão não receber oxigénio suficiente. A anemia pode causar sintomas como cansaço, fraqueza ou falta de ar.

Como atua Vafseo

Vafseo faz aumentar os níveis de uma substância chamada “Fator Induzível de Hipoxia” (*Hypoxia-Inducible Factor* - HIF), a qual faz aumentar a produção de glóbulos vermelhos quando os níveis de oxigénio estão baixos. Ao elevar os níveis de HIF, Vafseo aumenta a produção de glóbulos vermelhos e aumenta os níveis de hemoglobina. Isto faz melhorar o fornecimento de oxigénio para o seu corpo e poderá reduzir os seus sintomas de anemia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vafseo

Não tome Vafseo

- se tem alergia ao vadadustate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vafseo se:

- teve **coágulos de sangue** no passado e/ou apresenta fatores de risco para formar coágulos de sangue. Este medicamento aumenta a produção de glóbulos vermelhos e isto poderá aumentar o risco de desenvolver coágulos de sangue.

Exemplos dos fatores de risco são:

- excesso de peso
- diabetes
- doenças cardíacas
- permanecer deitado durante um longo período de tempo devido a uma cirurgia ou por doença
- tomar contraceptivos orais

É importante que fale com o seu médico sobre ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais anteriores ou fatores de risco para que o seu médico possa decidir se este medicamento é o tratamento adequado para a sua anemia.

Fale com o seu médico imediatamente se achar que desenvolveu um coágulo de sangue. Na secção 4 abaixo encontrará uma descrição de possíveis sintomas de coágulos de sangue.

- tem **tensão arterial alta** (hipertensão). Vafseo poderá agravar a sua tensão arterial alta. Como tal, é muito importante que tome os seus medicamentos para a tensão arterial alta regularmente e que verifique com frequência a sua tensão arterial.
- tem **doença do fígado grave**
- tiver uma **convulsão** ou um ataque epilético ou possíveis sinais de alerta que vai ter uma convulsão, tais como dores de cabeça, irritabilidade, medo, confusão ou sensações involuntárias
- estiver a mudar de **doses elevadas de um agente estimulador da eritropoiese (AEE)**, pois poderá necessitar de uma transfusão de glóbulos vermelhos ou de um AEE suplementar enquanto o médico ajusta a sua dose de Vafseo.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vafseo se tiver qualquer uma das afeções mencionadas acima.

O uso incorreto pode levar a um aumento de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, espessar o sangue. Isto pode causar problemas potencialmente fatais relacionados com o coração ou os vasos sanguíneos.

Análises ao sangue

A doença renal crónica pode causar anemia, a qual poderá aumentar o risco de problemas de coração e dos vasos sanguíneos, e mesmo morte. Como tal, é importante tratar a sua anemia. O seu médico irá verificar com regularidade a quantidade de hemoglobina no seu sangue.

O tratamento poderá aumentar as enzimas do fígado. O seu médico irá verificar regularmente a quantidade destas enzimas no seu sangue no início do seu tratamento e depois mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento.

Crianças e adolescentes

Não dê Vafseo a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não existe informação suficiente sobre a sua utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Vafseo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Vafseo poderá afetar o modo como os outros medicamentos atuam e estes poderão afetar o modo como Vafseo atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se tomou ou está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para reduzir os níveis de fosfato no seu sangue (chamados **quelantes de fosfato**), tais como o **carbonato de sevelâmero** ou o **acetato de cálcio** e medicamentos ou suplementos que **contêm ferro**, tais como **citrato de ferro, oxihidróxido sucroférico, sulfato ferroso, citrato ferroso de sódio**
- **probenecida**, um medicamento utilizado para tratar a gota

- **sulfassalazina**, um medicamento para tratar a inflamação intestinal grave e reumática das articulações
- medicamentos conhecidos como **estatinas** para reduzir os níveis de colesterol no seu sangue (os exemplos incluem a **sinvastatina**, **rosuvastatina**, **fluvastatina** ou **pitavastatina**)
- **furosemida** ou **olmesartan**, medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial alta
- **nelfinavir**, **efavirenz** ou **zidovudina**, medicamentos utilizados para tratar o VIH
- **topotecano**, um medicamento utilizado para tratar o cancro
- **famotidina**, um medicamento para tratar úlceras do estômago
- **metotrexato**, um medicamento utilizado para tratar o cancro e doenças autoimunes
- **sitagliptina**, um medicamento para tratar a diabetes
- **celecoxib**, um medicamento para tratar a dor e a inflamação
- **varfarina**, um medicamento utilizado para parar a coagulação do sangue
- **fenitoína**, um medicamento utilizado para tratar a epilepsia
- **benzilpenicilina**, um medicamento utilizado para tratar infeções
- **teriflunomida**, um medicamento utilizado para tratar a esclerose múltipla
- **ácido p-aminohipúrico**, uma substância de diagnóstico utilizada em exames envolvendo o rim
- **bupropiona**, um medicamento utilizado para tratar a depressão

O seu médico irá decidir o modo como deverá utilizar estes medicamentos durante o seu tratamento com Vafseo.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se o vadadustate passa para o leite humano.

O seu médico irá decidir se pode tomar Vafseo durante a gravidez ou a amamentação.

Desconhece-se se Vafseo tem um efeito sobre a sua fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Vafseo afete a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

Vafseo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Vafseo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A sua dose

O seu médico irá dizer-lhe qual a dose de Vafseo que deve tomar. O tratamento com Vafseo será, geralmente, iniciado com uma dose diária de 300 mg. Daí em diante, o seu médico poderá aumentar ou diminuir a sua dose diária em etapas de 150 mg. A dose mais baixa é de 150 mg por dia e a dose mais alta é de 600 mg por dia.

Tome Vafseo sempre conforme prescrito pelo seu médico.

É importante que o seu médico verifique regularmente a quantidade de hemoglobina no seu sangue. Com base nos resultados destas análises, o seu médico poderá aumentar ou diminuir a sua dose. Se a quantidade de hemoglobina no seu sangue se tornar demasiado elevada, o seu tratamento será cessado. Não reinicie o seu tratamento até que o seu médico lhe diga para o fazer e utilize apenas a dose prescrita pelo seu médico.

Tomar Vafseo

- Vafseo comprimidos revestidos por película são tomados pela boca com água.

- Tome o seu comprimido de Vafseo inteiro e sem mastigar ou esmagar o comprimido.
- Tome a sua dose de Vafseo uma vez por dia.
- Vafseo pode ser tomado com alimentos ou entre as refeições.
- Pode tomar Vafseo em qualquer altura antes, durante ou depois da diálise

Quelantes de fosfato e Vafseo

Se estiver a ser tratado com quelantes de fosfato, que não contêm ferro (tais como o carbonato de sevelâmero ou o acetato de cálcio) ou medicamentos que contêm cálcio, magnésio ou alumínio, deverá tomar Vafseo, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas depois de tomar esses medicamentos, caso contrário, o vafadustate não será bem absorvido pelo seu corpo. Se o quelante de fosfato que está a tomar tiver ferro, consulte a informação abaixo.

Medicamentos que contêm ferro e Vafseo

Se estiver a tomar medicamentos que contêm ferro ou quelantes de fosfato que contêm ferro, deverá tomar Vafseo pelo menos 1 hora antes dos referidos medicamentos. O vafadustate não será bem absorvido pelo seu corpo se não seguir estas instruções.

Se tomar mais Vafseo do que deveria

Se tomar mais comprimidos ou uma dose superior à que deveria, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Vafseo

- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Não tome dois comprimidos no mesmo dia.
- Se faltarem **mais de 24 horas** (1 dia) até à sua próxima dose programada: tome a dose esquecida assim que possível tome a dose seguinte no dia seguinte conforme programado.
- Se faltarem **menos de 24 horas** (1 dia) até à sua próxima dose programada: não tome a dose esquecida e tome a dose seguinte no dia seguinte conforme programado.

Se parar de tomar Vafseo

Se parar de tomar Vafseo, a sua anemia poderá agravar-se. Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Possíveis efeitos indesejáveis graves

Contacte o seu médico **imediatamente** se tiver qualquer um dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- tensão arterial alta (hipertensão)
- coágulos de sangue (acontecimentos tromboembólicos) que podem causar:
 - ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) com sintomas, tais como dor no peito e/ou noutras partes do corpo, sensação de tonturas, falta de ar, sentir enjoos ou vomitar, sensação de ansiedade
 - acidente vascular cerebral com sintomas, tais como forte dor de cabeça súbita, convulsões (ataque epilético), perda de coordenação, perda de equilíbrio
 - coágulo de sangue num vaso sanguíneo nos pulmões (embolia pulmonar), com sintomas, tais como dor no peito ou na parte superior das costas, dificuldade em respirar, tossir sangue

- coágulo de sangue numa veia, tal como na perna (conhecido como trombose venosa profunda), com sintomas como inchaço doloroso e vermelhidão
- “mini acidente vascular cerebral” (AIT), com sintomas tais como distúrbios da fala e visuais, e dormência ou fraqueza na face, braços e pernas
- estenose (trombose de fístula arteriovenosa e trombose de enxerto arteriovenoso), com sintomas tais como veias arroxeadas e protuberantes que se vêem através da pele, semelhantes a veias varicosas.

Outros possíveis efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dores de cabeça
- convulsões
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- hipersensibilidade
- tosse
- prisão de ventre
- sentir enjoos
- vômitos
- dor na parte superior do estômago
- aumento das enzimas do fígado

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento da quantidade de bilirrubina (um produto de degradação dos glóbulos vermelhos) no seu sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vafseo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vafseo

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película

- A substância ativa é o vadadustate. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de vadadustate.

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película

- A substância ativa é o vadadustate. Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de vadadustate.

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película

- A substância ativa é o vadadustate. Cada comprimido revestido por película contém 450 mg de vadadustate

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460), amido glicolato de sódio, hipromelose (E 464), sílica coloidal anidra (E 551), estearato de magnésio. Ver secção 2 “Vafseo contém sódio”.

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E 1203), macrogol (E 1521), talco (E 553b), dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172) (apenas para os 300 mg), óxido de ferro vermelho (E 172) e óxido de ferro preto (E 172) (ambos apenas para os 450 mg).

Qual o aspeto de Vafseo e conteúdo da embalagem

Vafseo 150 mg comprimidos revestidos por película são redondos e brancos, com a marcação “VDT” num lado e “150” no outro.

Vafseo 300 mg comprimidos revestidos por película são ovais e amarelos, com a marcação “VDT” num lado e “300” no outro.

Vafseo 450 mg comprimidos revestidos por película são ovais e cor-de-rosa, com a marcação “VDT” num lado e “450” no outro.

Vafseo comprimidos revestidos por película são apresentados em embalagens contendo 28 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PVC/folha de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Alemanha

tel +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Fabricante

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
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.