

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete
Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete
Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete

Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg vadadustata.

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete

Ena 300 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg vadadustata.

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete

Ena 450 mg filmsko obložena tableta vsebuje 450 mg vadadustata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, bele tablete premera 8 mm z vtisnjenim napisom "VDT" na eni strani in "150" na drugi strani.

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, rumene tablete širine 8 mm in dolžine 13 mm z vtisnjenim napisom "VDT" na eni strani in "300" na drugi strani.

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, rožnate tablete širine 9 mm in dolžine 15 mm z vtisnjenim napisom "VDT" na eni strani in "450" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vafseo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično boleznijo ledvic (KBL) pri odraslih na kronični vzdrževalni dializi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vadadustat mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavanjem anemije. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vafseo in pri odločanju o povečanju odmerka, je treba ovrednotiti vse druge vzroke za anemijo.

Simptomi in posledice anemije se lahko spreminjajo s starostjo, spolom in celotnim bremenom bolezni; potrebna je zdravnikova ocena kliničnega poteka in stanja posameznega bolnika. Poleg prisotnosti simptomov anemije bi lahko za oceno kliničnega poteka in stanja posameznega bolnika upoštevali kriterije, kot so hitrost padca koncentracije hemoglobina (Hb), predhodni odziv na zdravljenje z železom in tveganje za potrebo po transfuziji rdečih krvničk (red blood cell - RBC).

Odmerjanje

Vrednotenje pred dajanjem zdravila

Vrednotenje zalog železa in prehrambenih dejavnikov

Stanje železa je treba oceniti pri vseh bolnikih pred in med zdravljenjem. Dopolnilno zdravljenje z železom je treba dati, kadar je serumski feritin nižji od 100 µg/l ali kadar je nasičenost serumskega transferina manjša od 20 %.

Uvajanje odmerka

Priporočeni začetni odmerek je 300 mg enkrat na dan. Odmerka ne zvečujte pogosteje kot enkrat na 4 tedne. Odmerek se lahko zmanjšuje pogosteje.

Bolniki, ki prehajajo s sredstva, ki spodbuja eritropoezo (erythropoiesis-stimulating agent - ESA)

Pri prehodu z ESA na Vafseo je priporočeni začetni odmerek 300 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki prehajajo z velikega izhodiščnega odmerka ESA, se lahko pojavi začetno znižanje ravni Hb, preden se ravni v 16. do 20. tednu postopoma vrnejo na izhodiščne ravni Hb (za potek Hb med zdravljenjem v posameznih študijah glejte poglavje 5.1). Upoštevajoč postopno naraščanje Hb pri zdravljenju z zdravilom Vafseo lahko v prehodni fazi pride v poštev rešilno zdravljenje v obliki transfuzij RBC ali zdravljenja z ESA, če vrednosti Hb padejo pod 9,0 g/dl ali če menimo, da je odziv nesprejemljiv (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki prejemajo transfuzije RBC, je med obdobjem transfuzij priporočljivo nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Vafseo. Zdravljenje z zdravilom Vafseo se mora začasno prekiniti pri tistih bolnikih, ki prejemajo začasno rešilno zdravljenje z ESA, spet pa se lahko začne, ko so ravni Hb ≥ 10 g/dl. Odvisno od uporabljenega ESA je treba prekinitve zdravljenja z zdravilom Vafseo podaljšati na:

- 2 dni po zadnjem odmerku epoetina;
- 7 dni po zadnjem odmerku darbepoetina alfa;
- 14 dni po zadnjem odmerku metoksi polietilen glikol-epoetina beta.

Po reševanju z ESA se mora zdravljenje z zdravilom Vafseo spet začeti s predhodnim odmerkom ali z eno stopnjo večjim odmerkom, sledi titriranje v skladu s smernicami za titriranje odmerka, navedenimi v nadaljevanju tega poglavja.

Titriranje odmerka

Kadar uvajate ali prilagajate zdravljenje, spremljajte ravni Hb na dva tedna, dokler se ne stabilizirajo, nato jih spremljajte vsaj enkrat na mesec. Odmerek prilagajajte v korakih po 150 mg znotraj razpona od 150 mg do največjega priporočenega dnevnega odmerka 600 mg, da boste dosegli ali vzdrževali ravni Hb med 10 in 12 g/dl. Odmerka ne zvečujte pogosteje kot enkrat na 4 tedne. Odmerek se lahko zmanjšuje pogosteje.

Zdravljenje se ne sme nadaljevati po 24 tednih zdravljenja, če se ne doseže klinično pomembno zvišanje ravni Hb. Pred nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Vafseo je treba poiskati in zdraviti alternativne razlage nezadostnega odziva (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Titriranje odmerka zdravila Vafseo

Sprememba vrednosti Hb	Manj kot 10 g/dl	10 do 12 g/dl	Več kot 12 g/dl, a manj kot 13 g/dl	13 g/dl ali več
Brez zvišanja Hb, večjega od 1 g/dl v 2-tedenskem obdobju, ali večjega od 2 g/dl v 4 tednih	zvečanje za 150 mg, če v zadnjih 4 tednih odmerek ni bil zvečan	vzdržujte odmerek	zmanjšanje za 150 mg	Prekinite odmerjanje zdravila Vafseo, dokler ni raven Hb največ 12 g/dl, nato spet začnite z odmerkom, ki je za 150 mg manjši od tistega pred prekinitvijo.
Hb se zviša za več kot 1 g/dl v kateremkoli 2-tedenskem obdobju ali za več kot 2 g/dl v 4 tednih	zmanjšanje za 150 mg ali vzdrževanje* odmerka	zmanjšanje za 150 mg ali vzdrževanje* odmerka	zmanjšanje za 150 mg	Če je bolnik pred prekinitvijo prejemal po 150 mg, spet začnite s 150 mg.

* V primeru enkratne spremembe vrednosti Hb zmanjšanje odmerka mogoče ne bo potrebno.

Spremljanje

Med uvajanjem ali prilagajanjem zdravljenja spremljajte vrednosti Hb vsaka dva tedna, dokler se ne stabilizirajo, nato jih spremljajte vsaj enkrat na mesec.

ALT, AST in bilirubin je treba izmeriti pred uvajanjem zdravila Vafseo, tri mesece po uvedbi enkrat na mesec, pozneje pa, kot bo klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Izpuščen odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti, takoj ko se spomni še istega dne, nato naj vzame naslednji odmerek naslednjega dne ob običajnem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za starejše bolnike se ne priporoča prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Uporaba zdravila Vafseo se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici), ker varnost in učinkovitost v tej populaciji nista bili ocenjeni (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vafseo v pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obloženo tableto vzame bolnik peroralno s hrano ali brez nje in jo mora pogoltniti celo brez žvečenja.

Bolniki lahko vzamejo zdravilo Vafseo kadarkoli pred ali med dializo ali po njej.

Zdravilo Vafseo morate dajati vsaj 1 uro pred peroralnimi dodatki železa, zdravili, katerih glavna sestavina je železo, ali sredstvi, ki vsebujejo železo in vežejo fosfate. Ker vadaustat lahko z multivalentnimi kationi tvori kelate, morate zdravilo Vafseo dajati vsaj 1 uro pred ali 2 uri po sredstvih, ki ne vsebujejo železa in vežejo fosfate, ali drugih zdravil, katerih glavna sestavina so multivalentni kationi, na primer kalcij, magnezij ali aluminij (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiovaskularno tveganje in tveganje smrti

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so imeli bolniki s KBL, odvisno od dialize (dialysis-dependent - DD), zdravljeni z zdravilom Vafseo, podobno tveganje smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi kot tisti, ki so se zdravili z darbepoetinom alfa (glejte poglavje 5.1).

Bolnike z znaki in simptomi resnih neželenih kardiovaskularnih učinkov ali možganske kapi je treba takoj ovrednotiti in zdraviti v skladu s standardnim zdravljenjem. Odločitev za prekinitev ali prenehanje zdravljenja mora temeljiti na upoštevanju koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Trombembolični dogodki

Poročali so, da so trombembolični dogodki med bolniki v dveh aktivno nadzorovanih kliničnih preskušanjih KBL zelo pogosti (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike, ki imajo že od prej dejavnike tveganja za trombemboličen dogodek in predhodno anamnezo trombemboličnih dogodkov (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija in cerebrovaskularni insult), skrbno spremljati.

Bolnike z znaki in simptomi trombemboličnih dogodkov je treba nemudoma ovrednotiti in zdraviti s standardnim zdravljenjem. Odločitev za prekinitev ali prenehanje zdravljenja mora temeljiti na upoštevanju koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Okvara jeter

Uporaba zdravila Vafseo ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hepatotoksičnost

Poročali so o zvišanju ALT, AST (pogostnost pogosta) in/ali bilirubina (pogostnost občasna), ki ga pripisujejo zdravilu Vafseo (glejte poglavje 4.8). ALT, AST in bilirubin je treba izmeriti pred uvajanjem zdravila Vafseo, tri mesece po uvedbi enkrat na mesec, pozneje pa, kot bo klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Dajanje zdravila Vafseo je treba prekiniti, če zvišanje ALT ali AST na $> 3 \times \text{ULN}$ spremlja zvišanje bilirubina na $> 2 \times \text{ULN}$ ali če obstaja trajno zvišanje ALT ali AST na $> 3 \times \text{ULN}$ (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Poslabšanje hipertenzije

Dajanje zdravila Vafseo bolnikom s KBL je lahko povezano s poslabšanjem hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak je treba spremljati pred uvajanjem zdravila, po uvajanju pa redno s pogostnostjo, ki jo določa bolnikov individualni položaj in lokalna klinična praksa. Bolnike je treba opozoriti na pomembnost upoštevanja antihipertenzivnega zdravljenja in spremljanja krvnega tlaka.

Konvulzije

Pri bolnikih, ki prejemajo vadaustat, so pogosto poročali o konvulzijah (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali napadov krčev, epilepsije ali bolezni, povezanih z dovzetnostjo za konvulzivno aktivnost, na primer infekcij centralnega živčevja (CŽ), je treba vadaustat uporabljati previdno. Odločitev za prekinitev ali prenehanje zdravljenja mora temeljiti na upoštevanju koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Začetno zmanjšanje ravni Hb pri bolnikih, ki prehajajo z ESA

Ravni Hb se lahko v začetku znižajo, ko bolniki prehajajo z ESA na zdravilo Vafseo, še posebno pri bolnikih, ki so prejeli visoke izhodiščne odmerke ESA. Na splošno velja, da večji kot je izhodiščni odmerek ESA, večje bo začetno zmanjšanje ravni Hb, preden se bodo ravni postopno vrnele na izhodiščno raven Hb v 16. do 20. tednu (za potek Hb med zdravljenjem v posameznih študijah glejte poglavje 5.1). Rešilno zdravljenje, na primer transfuzija RBC ali zdravljenje z ESA, lahko pride v poštev v prehodni fazi, če vrednosti Hb padejo pod 9,0 g/dl ali če menimo, da je odziv nesprejemljiv. Pri bolnikih, ki prejemajo transfuzije RBC, je med obdobjem transfuzij priporočljivo nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Vafseo. Zdravljenje z zdravilom Vafseo se mora začasno prekiniti pri tistih bolnikih, ki prejemajo začasno rešilno zdravljenje z ESA, spet pa se lahko začne, ko so ravni Hb ≥ 10 g/dl (glejte poglavje 4.2).

Nezadosten odziv na zdravljenje

Nezadosten odziv na zdravljenje z vadaustatom mora spodbuditi iskanje vzročnih dejavnikov. Število retikulocitov mora biti del vrednotenja. Če so tipični vzroki neodzivnosti izključeni in ima bolnik retikulocitopenijo, je treba razmisliti o preiskavi kostnega mozga. Če po 24 tednih zdravljenja ne najdemo vzroka za nezadosten odziv, na katerega bi lahko vplivali, je treba zdravljenje z zdravilom Vafseo prekiniti.

Zloraba

Zloraba lahko povzroči čezmerno zvečanje volumna rdečih krvničk. To je lahko povezano s smrtno nevarnimi zapleti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vadaustat je bil presnovno stabilen *in vitro* in presnova preko citokromov P450 (CYPs) je bila minimalna. Vpleteni presnovni poti sta bili oksidacija in predvsem glukuronidacija. Poglavitni presnovek v krvi, vadaustat-O-glukuronid, so katalizirale multiple uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze (UGT, UGT1A1, 1A7, 1A8 in 1A9).

Vadaustat ima potencialno klinično pomembne interakcije s substrati beljakovine odpornosti proti raku dojke (breast cancer resistance protein - BCRP), substrati OAT3, inhibitorji OAT1/3 in substrati CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom.

Vadadustat je v poskusih *in vitro* spodbujal CYP2B6, zaviral CYP2C8 in zmanjševal koncentracijo CYP3A4. Vendar teh interakcij *in vivo* niso raziskali.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko vadadustata

Dodatki železa, sredstva, ki vežejo fosfate, in druga zdravila, katerih glavna sestavina so multivalentni kationi

Sočasno dajanje s peroralnimi dodatki železa (npr. železov citrat, železov sulfat, natrijev železov citrat), zdravili, ki vsebujejo železo, sredstvi, ki vsebujejo železo in vežejo fosfate (npr. železov citrat, železov oksihidroksid saharozni kompleks) in sredstvi, ki ne vsebujejo železa in vežejo fosfate (kalcijev acetat, sevelamer karbonat) zmanjšuje izpostavljenost (C_{max} in AUC) vadadustatu.

Sočasno dajanje peroralnih zdravil na osnovi železa je zmanjšalo biološko uporabnost vadadustata za do 90 % (AUC_{∞}) oziroma 92 % (C_{max}).

Sočasno dajanje sredstev, ki ne vsebujejo železa in vežejo fosfate, je zmanjšalo biološko uporabnost vadadustata za do 55 % (AUC_{∞}) oziroma 52 % (C_{max}).

Zdravilo Vafseo je treba dajati vsaj 1 uro pred peroralnimi dodatki železa, zdravili, katerih glavna sestavina je železo, ali sredstvi, ki vsebujejo železo in vežejo fosfate. Vadadustat lahko tvori kelate z multivalentnimi kationi, zato je treba zdravilo Vafseo dajati vsaj 1 uro pred sredstvi ali 2 uri po sredstvih, ki ne vsebujejo železa in vežejo fosfate, ali drugih zdravilih, katerih glavna sestavina so multivalentni kationi, na primer kalcij, magnezij ali aluminij.

Inhibitorji prenašalcev organskih anionov (organic anion transporter - OAT) OAT1/OAT3

Sočasno dajanje s probenecidom, ki je inhibitor OAT1/OAT3, je zvečalo vrednosti AUC vadadustata skoraj za dvakrat. Pri sočasnem dajanju z močnimi ali zmernimi inhibitorji OAT1 ali OAT3 (npr. benzilpenicilinom, teriflunomidom ali p-aminohipurno kislino) je treba bolnike previdno obravnavati in oceniti glede čezmernih učinkov vadadustata. Glede možnih neželenih učinkov in prilagoditve odmerka v primeru hitrega porasta Hb glejte poglavji 4.8 in 4.2.

Vpliv vadadustata na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati BCRP in nekateri statini

Vadadustat lahko pri sočasnem dajanju zveča AUC substratov BCRP in nekaterih statinov. Mogoče bo potrebno prilagajanje odmerka sočasno predpisanih substratov BCRP. Proučili so naslednje (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Potencialno klinično pomembne interakcije med vadadustatom in substrati BCRP in izbranimi statini

Sočasno uporabljeno zdravilo	Vpliv na koncentracijo	Klinični komentar
sulfasalazin	4,5-krat ↑ AUC sulfasalazina; brez znatne spremembe izpostavljenosti aktivnim presnovkom	Spremljajte morebitne znake neželenih učinkov sulfasalazina.
simvastatin	~2-krat ↑ AUC simvastatina	Omejite največji odmerek simvastatina pri bolnikih s KBL, ki jemljejo zdravilo Vafseo, na 20 mg na dan. Spremljajte morebitne znake neželenih učinkov simvastatina.

Sočasno uporabljeno zdravilo	Vpliv na koncentracijo	Klinični komentar
rosuvastatin	2- do 3-krat ↑ AUC in C_{max} rosuvastatina	Omejite največji odmerek rosuvastatina pri bolnikih s KBL, ki jemljejo zdravilo Vafseo, na 10 mg na dan. Spremljajte morebitne znake neželenih učinkov rosuvastatina.

Poleg sulfasalazina, simvastatina in rosuvastatina spremljajte znake prekomernih učinkov sočasno dajanih substratov BCRP, na primer fluvastatina, nelfinavira, pitavastatina in topotekana, ter potrebo po zmanjšanju njihovih odmerkov.

Substrati OAT3

Vadadustat lahko pri sočasnem dajanju zviša AUC substratov OAT3. AUC furosemida (40 mg) se je po večkratnih odmerkih zdravila Vafseo (600 mg enkrat na dan) zvečal za 2-krat. Spremljajte morebitne znake prekomernih učinkov sočasno dajanih substratov OAT3, na primer famotidina, furosemida, metotreksata, olmesartana, sitagliptina in zidovudina.

Mogoče bo potrebno prilagajanje odmerka sočasno dajanega substrata OAT3.

Substrati CYP2C9

Sočasno dajanje vadadustata (600 mg) s celekoksibom (200 mg) je zvečalo C_{max} za 60 % in AUC za 11 %. Bolnike, ki prejemajo varfarin ali druge substrate CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. fenitoin), je zato treba previdno obravnavati in jih ocenjevati glede prekomernih učinkov, kadar jih zdravimo z vadadustatom.

Substrati CYP2B6

Vadadustat je *in vitro* induktor CYP2B6. Dajanje vadadustata sočasno z občutljivimi substrati CYP2B6 (npr. efavirenz, bupropion) lahko spremeni njihovo farmakokinetiko, zato je pri sočasnem dajanju vadadustata s substrati CYP2B6 potrebna previdnost.

Substrati CYP3A4

Na podlagi podatkov *in vitro* ima vadadustat potencial za zmanjšanje CYP3A4. Sočasno dajanje vadadustata s substrati CYP3A4 lahko spremeni njihovo farmakokinetiko, zato je pri sočasnem dajanju vadadustata s substrati CYP3A4 potrebna previdnost.

Substrati CYP2C8

Na podlagi podatkov *in vitro* vadadustat lahko inhibira CYP2C8 in s tem zveča izpostavljenost substratom CYP2C8, zato je pri sočasnem dajanju vadadustata s substrati CYP2C8 potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi vadadustata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi vadadustata bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se vadaustat izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje vadaustata v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenčke ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z vadaustatom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva vadaustata na plodnost (glejte poglavje 5.3).
Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vafseo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki temeljijo na združenih podatkih iz dveh aktivno nadzorovanih študij na 1947 bolnikih z DD-KBL, zdravljenih z zdravilom Vafseo, in 1955, zdravljenih z darbepoetinom alfa, vključno s 1514, ki so bili izpostavljeni vsaj 6 mesecev, in 1047, ki so bili izpostavljeni več kot 1 leto zdravlju Vafseo.

Najpogostejši (> 10 %) neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z vadaustatom, so trombembolični dogodki (13,7 %), driska (12,7 %) in hipertenzija (11,1 %).

Najpogostejši (≥ 1 %) resni neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z vadaustatom, so trombembolični dogodki (10,0 %), hipotenzija (1,6 %) in hipertenzija (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Vsi neželeni učinki (adverse reactions - ADRs) so navedeni po organskih sistemih (system organ class - SOC) in pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) in jih kaže preglednica 3.

Preglednica 3. Neželeni učinki

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja		glavobol konvulzije ^a	
Žilne bolezni	hipertenzija trombembolični dogodki ^a	hipotenzija preobčutljivost	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	
Bolezni prebavil	driska	zaprtje navzea bruhanje bolečina v zgornjem delu trebuha	

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Preiskave		zvišani jetrni encimi ^b	zvišan bilirubin v krvi

a) Za nadaljnje podrobnosti glejte "Trombembolični dogodki" in "Konvulzije" v nadaljevanju.

b) Vključuje prednostne izraze zvišane transaminaze, zvišana ALT, zvišana AST, zvišani jetrni encimi, nenormalen test delovanja jeter.

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombembolični dogodki

Cerebrovaskularni insult je nastopil v 0,8 % proti 0,9 % (0,5 proti 0,5 dogodka na 100 bolnikov-let [PY]) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Dogodki globoke venske tromboze (GVT) so nastopili v 0,7 % proti 0,5 % (0,4 proti 0,3 dogodka/100 PY) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Dogodki pljučne embolije so nastopili v 0,3 % proti 0,5 % (0,2 proti 0,3 dogodka/100 PY) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Prehodni ishemični napad je nastopil v 0,8 % proti 0,4 % (0,5 proti 0,3 dogodka/100 PY) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Dogodki akutnega miokardnega infarkta so nastopili v 4,3 % proti 4,2 % (3,1 proti 2,9 dogodka/100 PY) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Dogodki tromboze arteriovenskega presadka so nastopili v 1,1 % proti 1,1 % (0,9 proti 1,0 dogodka/100 PY) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Dogodki tromboze arteriovenske fistule so nastopili v 3,0 % proti 2,3 % (2,1 proti 1,6 dogodka/100 PY) v skupini z vadadustatom oziroma skupini z darbepoetinom alfa.

Za podatke o kardiovaskularnem tveganju, tveganju smrti in trombemboliji glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Zvišani jetrni encimi in zvišan bilirubin v krvi

O hepatocelularni poškodbi, ki so jo pripisali zdravilu Vafseo, so poročali občasno (pri manj kot 0,2 % bolnikov). Večina dogodkov ni bila resnih, so bili asimptomatski in so se razrešili po ukinitvi zdravila Vafseo. Dogodki so nastopili večinoma v prvih 3 mesecih zdravljenja. Nenormalni testi jetrnih encimov: zvišano serumsko ALT (3x ULN), AST (3x ULN) in bilirubin (2x ULN) so ugotovili pri 1,8 %, 1,4 % oziroma 0,1 % bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Vafseo.

En resen neželeni dogodek hepatocelularne poškodbe z zlatenico pri bolniku v kliničnem preskušanju NDD-KBL je nastopil približno 8 tednov po uvedbi zdravila Vafseo. Ta primer je bil multifaktorski in se je razrešil po ukinitvi zdravila Vafseo in drugih sočasnih zdravil. Ta posamezni primer ni izpolnjeval meril Hyjevega zakona zaradi značilno zvišane alkalne fosfataze (ALP), ki je nastopila pred zvišanjem bilirubina in kazala, da je bilaolestaza dejavnik, ki je prispeval k zvišanemu bilirubinu.

Konvulzije

Pri bolnikih z DD-KBL so se konvulzije pojavile pri 1,6 % (1,1 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) v skupini z vadadustatom in pri 1,6 % (1,3 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) v skupini z darbepoetinom alfa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek vadadustata lahko povzroči stopnjevanje farmakoloških učinkov, na primer zvišan Hb in sekundarno policitemijo. Simptome prevelikega odmerjanja vadadustata je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (npr. zmanjšanje odmerka zdravila Vafseo ali prekinitev zdravljenja), in skrbno spremljati in zdraviti, kot je klinično indicirano. Z dializo se odstrani približno 16 % odmerka vadadustata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, oznaka ATC: B03XA08

Mehanizem delovanja

Vadadustat je faktor, ki ga inducira hipoksija, inhibitor prolil-hidroksilaze, ki povzroči zvišane celične ravni faktorja, ki ga inducira hipoksija, in s tem spodbudi endogeno nastajanje eritropoetina (EPO), ki zveča mobilizacijo železa in nastajanje rdečih krvničk, kar povzroči postopen porast Hb (glejte slike 1 in 2).

Elektrofiziologija srca

Vadadustat pri zdravih preiskovancih ni povzročil klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc po odmerkih 600 mg in 1.200 mg.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost vadadustata, danega enkrat na dan za zdravljenje anemije pri odraslih bolnikih s KBL so proučevali v primerjavi z darbepoetinom alfa v dveh globalnih multicentričnih, randomiziranih, aktivno nadzorovanih odprtih študijah neinferiornosti pri bolnikih z DD.

Populacija z DD-KBL, ki je prejela zdravilo Vafseo, je bila stara od 19 do 93 let, 55,9 % je bilo moških, odstotni deleži belih, latinskoameriških, črnih (vključno z afroameriški) in azijskih bolnikov pa so bili 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % oziroma 4,5 %.

V obeh študijah so sklepali na neinferiornost vadadustata darbepoetinu alfa, če je bila spodnja meja 95 %-nega IZ za razliko v ocenjeni povprečni spremembi povprečnega Hb od izhodišča v obeh zdravljenih skupinah večja kot vnaprej določeno neinferiornostno odstopanje -0,75 g/dl. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje zdravila Vafseo z začetnim odmerkom 300 mg enkrat na dan ali darbepoetina alfa, dajanega subkutano ali intravensko v skladu z informacijami za predpisovanje za 52 tednov, da bi ocenili končna stanja učinkovitosti. Zdravilo Vafseo so titrirali tako, da so odmerek zvečevali/zmanjševali po 150 mg do 600 mg, da so dosegli bolnikovo tarčno vrednost Hb. Po 52 tednih so bolniki nadaljevali zdravljenje z zdravilom v kliničnem preskušanju za oceno dolgoročne varnosti, dokler niso bila dosežena s številom dogodkov omejena končna stanja pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov (major adverse cardiovascular event - MACE). Primarno končno stanje učinkovitosti za vsako študijo je bila razlika v povprečni spremembi Hb od izhodišča do obdobja primarnega vrednotenja (tedni 24 do 36). Ključno končno stanje sekundarne

učinkovitosti je bila razlika v povprečni spremembi Hb od izhodišča do obdobja sekundarnega vrednotenja (tedni 40 do 52). Primarno končno stanje varnosti je bil čas do prvega MACE. MACE je bil opredeljen kot smrtnost ne glede na vzrok, miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida.

Zdravljenje anemije

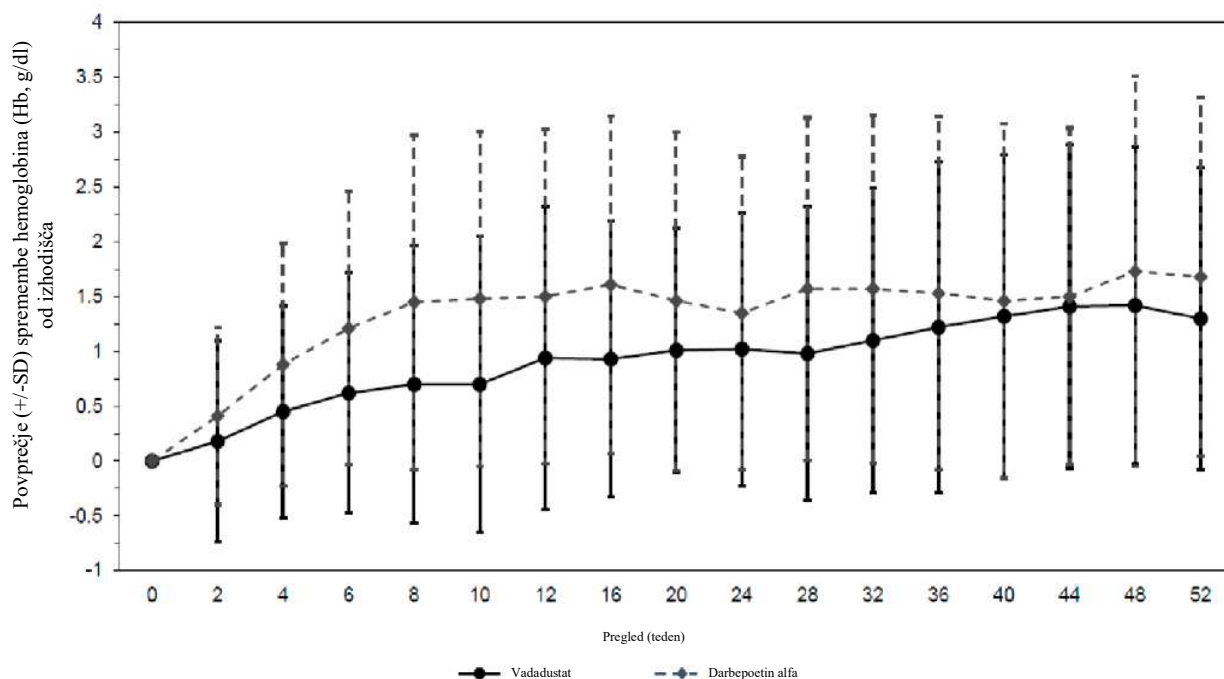
Obe študiji, INNO₂VATE 1 in INNO₂VATE 2, so opravili pri odraslih DD-KBL bolnikih z izhodišnimi vrednostmi Hb med 8,0 in 11,0 g/dl v Združenih državah (ZDA) in med 9,0 in 12,0 g/dl zunaj ZDA. V študijo INNO₂VATE 1 so bili vključeni bolniki z incident DD KBL, ki so začeli z dializo v obdobju 16 tednov po začetku svojega sodelovanja v preskušanju in ki doslej niso prejeli sredstev za spodbujanje eritropoeze (erythropoiesis-stimulating agent - ESA), so predhodno uporabljali ESA v omejenem obsegu ali so prejeli vzdrževalno zdravljenje z ESA. V študiji INNO₂VATE 2 so bili vključeni bolniki na kronični vzdrževalni dializi več kot 12 tednov, ki so prešli s predhodne terapije z ESA. V obeh študijah je zdravilo Vafseo izpolnilo primarno končno stanje za Hb v skladu z vnaprej definiranim neinferiornostnim odstopanjem (- 0,75 g/dl). Rezultate za primarna in sekundarna končna stanja učinkovitosti kaže preglednica 4. Potek Hb med zdravljenjem v posameznih študijah kažeta slika 1 in slika 2.

Preglednica 4: Študije INNO₂VATE

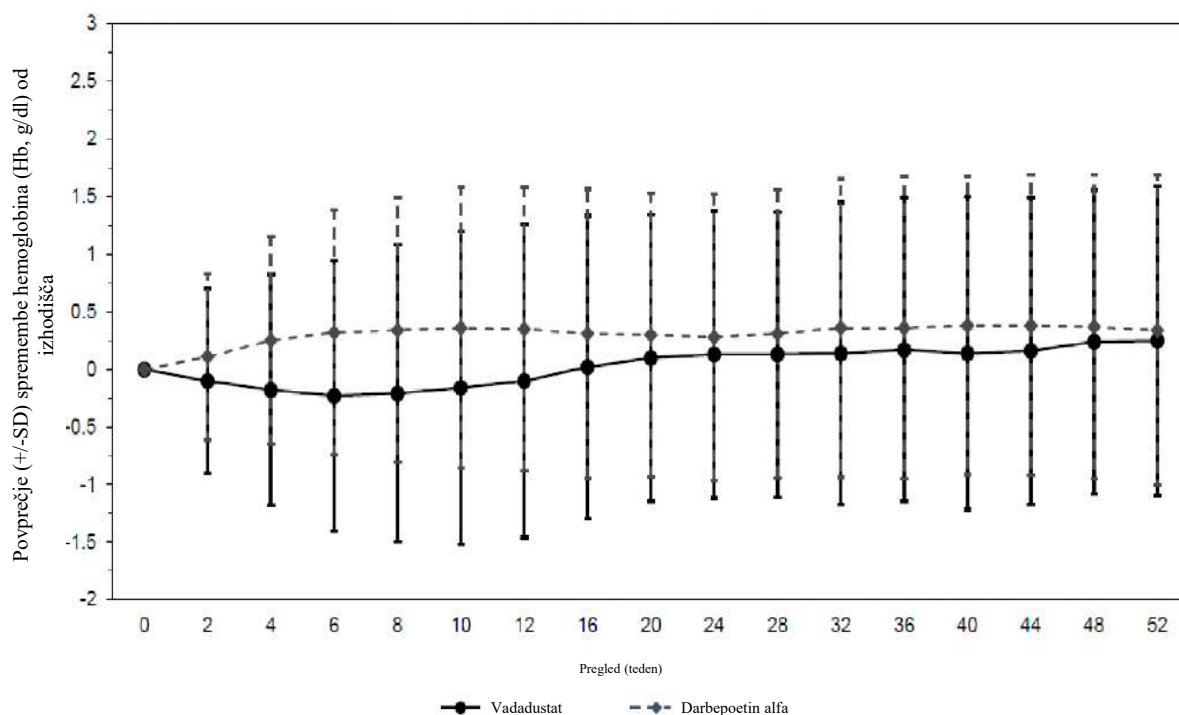
	INNO₂VATE 1		INNO₂VATE 2	
Hb (g/dl)	Zdravilo Vafseo N = 181	Darbepoetin alfa N = 188	Zdravilo Vafseo N = 1777	Darbepoetin alfa N = 1777
Izhodiščno povprečje (SD)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Primarno končno stanje tedni 24 do 36 povprečje (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (LSM) [95 % IZ]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Ključno sekundarno končno stanje tedni 40 do 52 povprečje (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča (LSM) [95 % IZ]	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

IZ: interval zaupanja; LSM: povprečje najmanjših kvadratov; SD: standardna deviacija

Slika 1: Povprečje (+/-SD) spremembe Hb (g/dl) od izhodišča za popravek INNO₂VATE 1



Slika 2: Povprečje (+/-SD) spremembe Hb (g/dl) od izhodišča za spremembo INNO₂VATE 2



Kardiovaskularni izidi

Pogostnost pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov (MACE) so ocenili kot del dolgoročnega varnostnega ovrednotenja dveh globalnih študij učinkovitosti pri DD-KBL bolnikih. Zdravilo Vafseo je izpolnilo sestavljeno primarno končno stanje varnosti, opredeljeno kot neinferiornost zdravila Vafseo proti darbepoetinu alfa v času nastopa MACE v globalni populaciji študije (1,3 NI odstopanje [HR (95 % IZ) je bilo 0,96 (0,83; 1,11)]) (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Analiza* sestavljenih 3-točkovnih MACE in posameznih kardiovaskularnih končnih stanj v študijah INNO₂VATE

	Zdravilo Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1955 n (%)	Razmerje tveganja [95 IZ]
Katerikoli pomemben neželeni kardiovaskularni dogodek (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Smrtnost ne glede na vzrok	253 (13,0)	253 (12,9)	
Miokardni infarkt, ki se ne konča s smrtjo	76 (3,9)	87 (4,5)	
Možganska kap, ki se ne konča s smrtjo	26 (1,3)	37 (1,9)	

*Analize MACE so opravili na randomiziranih preiskovancih, ki so prejeli vsaj po 1 odmerek raziskovanega zdravila.

IZ: interval zaupanja; MACE: pomembni neželeni kardiovaskularni dogodki.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vafseo za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje anemije, povezane s kroničnimi boleznimi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vadadustat se hitro absorbira po enkratnih in ponavljajočih se peroralnih odmerkih. Mediani čas do najvišjih plazemskih koncentracij (T_{max}) je približno 2 do 3 ure.

Po ponavljajočih se odmerkih pri zdravih preiskovancih niso ugotovili pomembnega kopičenja.

Zdravilo Vafseo se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Jemanje 450-miligramske tablete zdravila Vafseo s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob je zmanjšalo C_{max} za 27 %, AUC pa za 6 % v primerjavi s stanjem na tešče.

Porazdelitev

Vadadustat je v veliki meri vezan na beljakovine (99,5 % ali več v človeški plazmi). Povprečno razmerje med krvjo in plazmo je bilo manj kot 1 (0,50 do 0,55), kar kaže na minimalno sekvestracijo v rdeče krvničke (red blood cells - RBCs). Pri bolnikih s KBL je bil navidezni volumen porazdelitve (V_d/F) 11,6 l.

Biotransformacija

Vadadustat se presnavlja predvsem z direktno glukuronidacijo z UDP-glukuronoziltransferaznimi (UGT) encimi v konjugate O-glukuronida. Glavni presnovek je vadadustat-O-glukuronid (15 % AUC plazemske radioaktivnosti). Vadadustat acil glukuronid (0,047 % skupne radioaktivnosti v plazmi) je manj pomemben presnovek. Presnovki vadadustata niso aktivni.

Izločanje

Razpolovni čas vadadustata pri bolnikih z DD-KBL je bil 9,2 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega vadadustata 650 mg zdravim odraslim so prestregli 85,9 % odmerka (58,9 % v urinu in 26,9 % v blatu). Izločanje vadadustata (nespremenjena oblika) je bilo manj kot 1 % z urinom in približno 9 % z blatom.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara ledvic

Izpostavljenosti vadaustatu pri bolnikih z DD-KBL so bile približno dvakrat večje kot pri zdravih preiskovancih. Pomembnih razlik v farmakokinetiki (C_{max} , AUC ali povprečni razpolovni čas) niso ugotovili, če so dali zdravilo Vafseo 4 ure pred dializo ali 2 uri po dializi.

Okvara jeter

Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) ni pomembno vplivala na AUC ali C_{max} vadaustata v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Razpolovni čas in navidezni celotni telesni očistek vadaustata sta bila med preiskovanci z normalnim delovanjem jeter in bolniki z zmerno okvaro jeter primerljiva. Pri hudi okvari jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) vadaustata niso raziskovali.

Starost, spol, rasa in telesna masa

Analiza populacijske farmakokinetike ni pokazala klinično pomembnih vplivov starosti (19 do 104 let), spola, rase ali telesne mase (47 do 118 kg) na farmakokinetiko vadaustata.

Analiza občutljivosti pri skrajnih vrednostih telesne mase (30,1 do 204 kg) je pokazala, da je algoritem titriranja odmerka privedel do napovedanih ravni Hb na mejah vnaprej opredeljenega okna 10 do 12 g/dl. Zato pri skrajnih vrednostih telesne mase ne predlagajo prilagajanja odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih preskušanjih so ugotovili smrtnosti pri miših, podganah, kuncih in psih zaradi pretiranih farmakoloških učinkov, na primer policitemije in hiperviskoznosti krvi, ki sta povzročili trombozo in infarkte organov pri ravneh odmerkov, ki so bile klinično pomembne (z začetkom od mnogokratnikov izpostavljenosti 0,04 do največjega priporočenega terapevtskega odmerka 600 mg).

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo drugega posebnega tveganja za človeka.

Vadaustat ni bil teratogen niti pri podganah niti pri kuncih do ravni največjega preskušane odmerka (160 mg/kg/dan oziroma 50 mg/kg/dan), kar ustreza 1,7-kratniku oziroma 0,16-kratniku človeške izpostavljenosti pri odmerku 600 mg (na podlagi AUC pri NDD-KLB bolnikih) pri samicah. Vpliv na razvoj so opazili samo pri podganah pri ravneh odmerkov, ki so ustrezali 1,7-kratniku človeške izpostavljenosti pri odmerku 600 mg; značilno je bilo zmanjšanje telesne mase ploda in pogostejše zmanjšanje skeletne osifikacije; menili so, da je oboje posledica zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane pri nosečih samicah. So pa v študiji za določanje odmerkov pri podganah ugotovili zvečanje izgube zarodkov po ugnežditvi pri odmerkih ≥ 120 mg/kg/dan in zmanjšano telesno maso plodov pri odmerku 240 mg/kg/dan, ne pa teratogenosti, pri odmerkih, ki so povzročili pomembno toksičnost za matere.

Vadaustat se je izločal v mleko podgan z razmerjem med mlekom in plazmo do 14,49.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev karboksimetilškrob

hipromeloza (E 464)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551)
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol (E 1203)
makrogol (E 1521)
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172) (Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete)
rdeči železov oksid (E 172) (Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete)
črni železov oksid (E 172) (Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete

28 tablet v 2 pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije s 14 x 150 mg filmsko obloženimi tabletami
98 tablet v 7 pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije s 14 x 150 mg filmsko obloženimi tabletami

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete

28 tablet v 2 pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije s 14 x 300 mg filmsko obloženimi tabletami
98 tablet v 7 pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije s 14 x 300 mg filmsko obloženimi tabletami

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete

28 tablet v 2 pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije s 14 x 450 mg filmsko obloženimi tabletami
98 tablet v 7 pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije s 14 x 450 mg filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Nemčija
tel. +49 2371 937-0

faks +49 2371 937-106
info@medice.de

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. april 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete
vadadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg vadadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vafseo 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete
vadadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medice

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete
vadadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg vadadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vafseo 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete
vadadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medice

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete
vadadustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 450 mg vadadustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vafseo 450 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete
vadadustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medice

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete

vadadustat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vafseo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vafseo
3. Kako jemati zdravilo Vafseo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vafseo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vafseo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vafseo je zdravilo, ki zveča količino hemoglobina (beljakovina v rdečih krvničkah, ki prenaša kisik po telesu) in število rdečih krvničk v krvi. Vsebuje učinkovino vadadustat.

Zdravilo Vafseo se uporablja za zdravljenje simptomatske anemije (nizka raven rdečih krvničk ali hemoglobina v krvi), ki je povezana s kronično boleznijo ledvic (KBL) pri odraslih na kronični vzdrževalni dializi. Kadar je količina hemoglobina ali število rdečih krvničk majhno, celice v vašem telesu ne prejemajo dovolj kisika. Anemija lahko povzroča simptome, kot so utrujenost, šibkost ali kratka sapa.

Kako zdravilo Vafseo deluje

Zdravilo Vafseo zveča raven snovi, ki se imenuje dejavnik, ki ga inducira hipoksija ("Hypoxia-Inducible Factor" - HIF), ta pa zveča izdelavo rdečih krvničk, kadar je raven kisika nizka. S tem, ko zdravilo Vafseo zveča količino HIF, zveča izdelavo rdečih krvničk in zviša raven hemoglobina. To izboljša preskrbo vašega telesa s kisikom in lahko zmanjša simptome anemije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vafseo

Ne vzemite zdravila Vafseo

- če ste alergični na vadadustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Vafseo, če:

- ste v preteklosti imeli **krvne strdke** in/ali imate dejavnike tveganja za krvne strdke. To zdravilo zveča nastajanje rdečih krvničk, to pa lahko zveča tveganje za razvoj krvnih strdkov. Primeri dejavnikov tveganja so:
 - prevelika telesna masa,
 - sladkorna bolezen,
 - bolezni srca,
 - dolgotrajna nepokretnost zaradi operacije ali bolezni,
 - jemanje peroralnih kontraceptivov.Pomembno je, da poveste zdravniku za predhodno srčno kap, možgansko kap, krvne strdke ali dejavnike tveganja, da se bo zdravnik lahko odločil, če je to primerno zdravilo za vašo anemijo. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če mislite, da je pri vas nastal krvni strdek. Opis možnih simptomov krvnih strdkov lahko najdete v nadaljevanju v poglavju 4;
- imate **visok krvni tlak** (hipertenzijo). Zdravilo Vafseo lahko poslabša vaš visok krvni tlak. Zato je zelo pomembno, da redno jemljete svoja zdravila proti visokemu krvnemu tlaku in da si pogosto merite krvni tlak;
- imate **hudo bolezen jeter**;
- imate **epileptične krče** ali napad krčev ali možne opozorilne znake, da se lahko pojavijo epileptični krči, na primer glavobol, razdražljivost, strah, zmedenost ali nenavadni občutki;
- prehajate z **velikih odmerkov zdravila, ki spodbuja eritropoezo (ESA)**, ker boste mogoče potrebovali transfuzijo rdečih krvničk ali dodatno ESA, medtem ko zdravnik prilagaja vaš odmerek zdravila Vafseo.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Vafseo, če imate katero od zgoraj omenjenih bolezni.

Zloraba lahko povzroči povečanje števila rdečih krvničk in s tem zgosti kri. To lahko povzroči smrtno nevarne težave s srcem ali krvnimi žilami.

Preiskave krvi

Kronična bolezen ledvic lahko povzroči anemijo, ki lahko zveča tveganje za težave s srcem in krvnimi žilami ter celo smrt. Zato je pomembno, da anemijo zdravite. Zdravnik bo redno preveril količino hemoglobina v vaši krvi.

Zdravljenje lahko zviša jetrne encime. Zdravnik bo redno preverjal količino teh encimov v vaši krvi na začetku vašega zdravljenja, nato pa enkrat na mesec prve 3 mesece vašega zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte zdravila Vafseo otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Za uporabo tega zdravila v tej starostni skupini ni dovolj podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Vafseo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Vafseo lahko vpliva na to, kako delujejo druga zdravila, druga zdravila pa lahko vplivajo na to, kako deluje zdravilo Vafseo.

Še posebno povejte zdravniku ali farmacevtu, če ste jemali ali jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki znižujejo raven fosfatov v vaši krvi (imenujejo se **zdravila, ki vežejo fosfate**), na primer **sevelamerijev karbonat** ali **kalcijev acetat**, in zdravila ali prehranska dopolnila, ki **vsebujejo železo**, na primer **železov citrat**, **železov oksihidroksid saharozni kompleks**, **železov sulfat**, **natrijev železov citrat**;
- **probenecid**, zdravilo za zdravljenje protina;
- **sulfasalazin**, zdravilo za zdravljenje hudega vnetja črevesa in revmatičnih sklepov;
- zdravila, znana kot **statini**, ki znižujejo raven holesterola v vaši krvi (primeri vključujejo **simvastatin**, **rosuvastatin**, **fluvastatin** in **pitavastatin**);

- **furosemid** ali **olmesartan**, zdravili za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- **nelfinavir**, **efavirenz** ali **zidovudin**, zdravila za zdravljenje HIV;
- **topotekan**, zdravilo za zdravljenje raka;
- **famotidin**, zdravilo za zdravljenje želodčnih razjed;
- **metotreksat**, zdravilo za zdravljenje raka in avtoimunskih bolezni;
- **sitagliptin**, zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni;
- **celekoksib**, zdravilo za zdravljenje bolečine in vnetja;
- **varfarin**, zdravilo, ki zaustavi strjevanje krvi;
- **fenitoin**, zdravilo za zdravljenje epilepsije;
- **benzilpenicilin**, zdravilo za zdravljenje okužb;
- **teriflunomid**, zdravilo za zdravljenje multiple skleroze;
- **p-aminohipurna kislina**, diagnostična snov, ki se uporablja pri preiskavah ledvic;
- **bupropion**, zdravilo za zdravljenje depresije.

Zdravnik bo odločil, kako boste uporabljali ta zdravila med zdravljenjem z zdravilom Vafseo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali se vadaustat izloča v materino mleko.

Zdravnik bo odločil, ali lahko jemljete zdravilo Vafseo med nosečnostjo ali dojenjem.

Ni znano, ali zdravilo Vafseo vpliva na vašo plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Vafseo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Vafseo contains sodium

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Vafseo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vaš odmerek

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Vafseo morate jemati. Zdravljenje z zdravilom Vafseo se bo običajno začelo z odmerkom 300 mg na dan. Nato vam lahko zdravnik bodisi zvečuje bodisi zmanjšuje dnevni odmerek v korakih po 150 mg. Najmanjši odmerek je 150 mg na dan, največji pa 600 mg na dan.

Vedno jemljite zdravilo Vafseo tako, kot vam je predpisal zdravnik.

Pomembno je, da zdravnik redno preverja količino hemoglobina v vaši krvi. Na podlagi teh testnih rezultatov lahko zdravnik zveča ali zmanjša vaš odmerek. Če količina hemoglobina v vaši krvi postane prevelika, bo zdravnik zdravljenje prekinil. Ne začnite spet jemati zdravila, dokler vam tega ne naroči zdravnik, in jemljite samo odmerek, ki vam ga predpiše zdravnik.

Jemanje zdravila Vafseo

- Filmsko obložene tablete Vafseo jemljite skozi usta z vodo.
- Pogoltnite tableto Vafseo celo, tablete ne smete žvečiti ali zdrobiti.
- Svoj odmerek zdravila Vafseo vzemite vsak dan enkrat.
- Zdravilo Vafseo lahko jemljete s hrano ali med dvema obrokom.
- Zdravilo Vafseo lahko vzamete kadar koli pred, med ali po dializi.

Zdravila, ki vežejo fosfate, in zdravilo Vafseo

Če se zdravite z zdravili, ki vežejo fosfate in ne vsebujejo železa (na primer s sevelamerijevim karbonatom ali kalcijevim acetatom), ali z zdravili, ki vsebujejo kalcij, magnezij ali aluminij, morate vzeti zdravilo Vafseo vsaj 1 uro pred ali 2 uri po jemanju teh zdravil, ker se vadađustat drugače ne bo pravilno absorbiral v vaše telo. Če jemljete zdravilo, ki veže fosfate in ki vsebuje železo, glejte informacije v nadaljevanju.

Zdravila, ki vsebujejo železo, in zdravilo Vafseo

Če jemljete zdravila, ki vsebujejo železo, ali zdravila, ki vežejo fosfate, ki vsebujejo železo, morate vzeti zdravilo Vafseo vsaj 1 uro pred temi zdravili. Če se ne boste ravnali po teh navodilih, se vadađustat ne bo pravilno absorbiral v vaše telo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vafseo, kot bi smeli

Če vzamete več tablet ali večji odmerek, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vafseo

- Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Ne vzemite dveh tablet v enem dnevu.
- Če ostane **več kot 24 ur** (1 dan) pred naslednjim rednim odmerkom: pozabljeni odmerek vzemite čimprej, naslednji odmerek pa vzemite naslednjega načrtovanega dne.
- Če ostane **manj kot 24 ur** (1 dan) pred naslednjim rednim odmerkom: izpusťte pozabljeni odmerek, naslednji odmerek pa vzemite naslednjega načrtovanega dne.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vafseo

Če prenehate jemati zdravilo Vafseo, se vam anemija lahko poslabša. Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če dobite kaj od naslednjega:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišan krvni tlak (hipertenzija);
- krvni strdki (trombembolični dogodki), ki lahko povzročijo:
 - srčno kap (miokardni infarkt) s simptomi, kot so bolečina v prsih in/ali drugih delih telesa, občutek omotičnosti, kratka sapa, slabost ali bruhanje, občutek tesnobe;
 - možgansko kap s simptomi, kot so nenaden hud glavobol, napadi krčev (božjast), izguba koordinacije, izguba ravnotežja;
 - krvni strdek v krvni žili v pljučih (pljučna embolija) s simptomi, kot so bolečina v prsih ali zgornjem delu hrbta, oteženo dihanje, izkašljevanje krvi;
 - krvni strdek v veni, na primer v spodnjem udu (imenuje se globoka venska tromboza) s simptomi, kot so boleča oteklina in rdečina;
 - “manjšo možgansko kap” (TIA) s simptomi, kot so motnje govora in vida in odrevenelost ali šibkost v obrazu, zgornjih in spodnjih udih;
 - stenoza (tromboza arteriovenske fistule in tromboza arteriovenskega presadka) s simptomi, kot so škrlatne izbočene vene, ki se vidijo skozi kožo, podobne krčnim žilam.

Drugi možni neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, če dobite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- epileptični krči
- znižan krvni tlak (hipotenzija)
- preobčutljivost
- kašelj
- zaprtje
- slabost
- bruhanje
- bolečina v zgornjem delu trebuha
- zvišani jetrni encimi

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvečana raven bilirubina (produkt razgradnje rdečih krvničk) v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vafseo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vafseo

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je vadađustat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg vadađustata.

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je vadađustat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg vadađustata.

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je vadađustat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 450 mg vadađustata.

Druge sestavine so:

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza (E 464), koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551), magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 “Zdravilo Vafseo vsebuje natrij”.

Obloga tablete

Polivinilalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171), rumeni železov oksid (E 172) (samo pri 300 mg), rdeči železov oksid (E 172) in črni železov oksid (E 172) (oba samo pri 450 mg).

Izgled zdravila Vafseo in vsebina pakiranja

Vafseo 150 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bele, z vtisnjenim napisom “VDT” na eni strani in “150” na drugi strani.

Vafseo 300 mg filmsko obložene tablete so ovalne, rumene, z vtisnjenim napisom “VDT” na eni strani in “300” na drugi strani.

Vafseo 450 mg filmsko obložene tablete so ovalne, rožnate, z vtisnjenim napisom “VDT” na eni strani in “450” na drugi strani.

Vafseo filmsko obložene tablete so na voljo v škatlah, ki vsebujejo po 28 ali 98 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih iz PVC/aluminijeve folije.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

Česká republika

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

Danmark

MEDICE Nordic Denmark ApS
Tlf.: + 45 5786 2525

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Medice Nordic Norway AS
Tlf.: + 47 69 31 11 11

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

MEDICE Nordic Sweden AB
Tel.: + 46 200898305

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.