

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter
Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter
Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter

Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg vadadustat.

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter

Varje 300 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg vadadustat.

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter

Varje 450 mg filmdragerad tablett innehåller 450 mg vadadustat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter

Runda, vita tabletter (8 mm i diameter), präglade med "VDT" på den ena sidan och "150" på den andra.

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter

Ovala, gula tabletter (bredd: 8 mm, längd: 13 mm), präglade med "VDT" på den ena sidan och "300" på den andra.

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter

Ovala, rosa tabletter (bredd: 9 mm, längd: 15 mm), präglade med "VDT" på den ena sidan och "450" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vafseo är avsett för behandling av symtomatisk anemivid kronisk njursjukdom (CKD) hos vuxna med kronisk dialysbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med vadadustat ska inledas av läkare med erfarenhet av anemibehandling. Alla andra orsaker till anemi ska utvärderas innan behandling med Vafseo påbörjas och vid beslut om dosökning.

Anemisymptom och följdtilstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. Läkarmedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Utöver förekomsten av symtom på anemi kan kriterier som hastigheten för minskning av hemoglobinkoncentration (Hb), tidigare svar på järnbehandling och risken för behov av erytrocyttransfusion kan beaktas vid bedömning av enskilda patienters kliniska förlopp och tillstånd.

Dosering

Utvärdering före administrering

Utvärdering av järndepåer och näringsmässiga faktorer

Järnstatus ska kontrolleras hos samtliga patienter före och under behandlingen. Behandling med järntillskott ska ges om serumferritin är lägre än 100 µg/l eller om serumtransferrinmättnad är mindre än 20 %.

Startdos vid insättning av behandling

Rekommenderad startdos är 300 mg en gång dagligen. Dosen ska inte ökas oftare än var fjärde vecka. Dosminskning kan göras oftare.

Patienter som byter från ett erytropoesstimulerande läkemedel (ESL)

Vid byte från ESL till Vafseo är den rekommenderade startdosen 300 mg en gång dagligen.

Hos patienter som byter från en hög dos av ESL kan Hb-nivåerna initialt minska innan de gradvis återgår till ursprungsnivåerna efter 16 till 20 veckors behandling (se avsnitt 5.1 angående Hb-förloppet under behandling i enskilda studier). Med hänsyn till den gradvisa Hb-ökningen med Vafseo kan räddningsbehandling i form av erytrocyttransfusion eller ESL-behandling övervägas under övergångsfasen om Hb-värdena sjunker under 9,0 g/dl eller behandlingssvaret inte anses godtagbart (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas att patienter som får erytrocyttransfusioner fortsätter behandlingen med Vafseo under transfusionsperioden. Behandlingen med Vafseo ska pausas för patienter som tillfälligt får räddningsbehandling med ESL och sedan återupptas när Hb-nivåerna är ≥ 10 g/dl. Beroende på vilket ESL som används ska uppehållet i behandlingen med Vafseo förlängas till:

- 2 dagar efter den sista dosen av epoetin
- 7 dagar efter den sista dosen av darbepoetin alfa
- 14 dagar efter den sista dosen av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta.

Efter räddningsbehandling med ESL ska Vafseo återupptas med tidigare dos eller en dos högre. Därefter ska titrering ske enligt de riktlinjer för dositering som anges nedan i detta avsnitt.

Dositrering

Vid insättning och justering av behandling ska Hb-nivåerna följas upp varannan vecka tills de är stabila och därefter minst en gång i månaden. Dosjusteringar ska göras stegvis med 150 mg inom intervallet 150 mg till den högsta rekommenderade dagliga dosen på 600 mg för att uppnå eller bibehålla Hb-nivåer på 10 till 12 g/dl. Dosen ska inte ökas oftare än var fjärde vecka. Dosminskning kan göras oftare.

Behandlingen ska inte överskrida 24 behandlingsveckor om en kliniskt betydelsefull ökning av Hb-värdena inte uppnås. Alternativa förklaringar till ett otillräckligt behandlingssvar ska sökas och behandlas innan Vafseo sätts in igen (se tabell 1).

Tabell 1: Dostitrering av Vafseo

Förändring av Hb-värde	Mindre än 10 g/dl	10 till 12 g/dl	Mer än 12 g/dl men mindre än 13 g/dl	13 g/dl eller mer
Ingen ökning av Hb på mer än 1 g/dl under en 2-veckorsperiod eller på mer än 2 g/dl på 4 veckor	Öka dosen med 150 mg om ingen dosökning gjorts under de senaste 4 veckorna	Fortsätt med samma dos	Minska dosen med 150 mg	Gör dosuppehåll med Vafseo tills Hb är under eller lika med 12 g/dl. Återuppta behandlingen med en dos som är 150 mg lägre än dosen före dosuppehållet.
Ökning av Hb på mer än 1 g/dl under en 2-veckorsperiod eller på mer än 2 g/dl på 4 veckor	Minska dosen med 150 mg eller fortsätt med samma dos*	Minska dosen med 150 mg eller fortsätt med samma dos*	Minska dosen med 150 mg	Om patienten stod på 150 mg före dosuppehållet, återuppta behandlingen med 150 mg.

* Dosminskning behövs eventuellt inte vid en enstaka förändring av Hb-värdet.

Övervakning

Vid insättning och justering av behandling ska Hb-nivåerna följas upp varannan vecka tills de är stabila och därefter minst en gång i månaden.

ALAT, ASAT och bilirubin måste utvärderas före insättning av Vafseo, en gång i månaden under tre månader efter insättning och därefter när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Missad dos

Om en dos missas ska den tas så snart som möjligt samma dag och nästa dos ska tas vid den vanliga tiden följande dag. Patienten ska inte ta en dubbel dos.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Vafseo rekommenderas inte för användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C) eftersom säkerhet och effekt inte har utvärderats i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Vafseo för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Den filmdragerade tabletten tas oralt med eller utan mat och ska sväljas hel utan att tuggas.

Vafseo kan tas när som helst före, i samband med eller efter dialys.

Vafseo ska tas minst 1 timme före orala järntillskott, produkter vars primära beståndsdel består av järn eller järninnehållande fosfatbindare. Eftersom vadaustat kan bilda ett kelat med multivalenta katjoner ska Vafseo tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter fosfatbindare som inte innehåller järn eller andra läkemedel vars primära beståndsdel består av multivalenta katjoner såsom kalcium, magnesium eller aluminium (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär risk och mortalitetsrisk

I kontrollerade studier hade dialysberoende (DD) CKD-patienter som behandlades med Vafseo liknande risk för dödsfall, hjärtinfarkt och stroke jämfört med patienter som fick darbepoetin alfa (se avsnitt 5.1).

Patienter med tecken och symtom på allvarliga kardiovaskulära reaktioner eller stroke ska utvärderas omgående och behandlas enligt aktuella vårdrutiner. Beslutet att avbryta eller sätta ut behandlingen ska baseras på en riskanalys för den individuella patienten.

Tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser rapporterades som mycket vanliga hos patienterna i två aktivt kontrollerade kliniska studier av CKD (se avsnitt 4.8). Därför ska patienter med bakomliggande riskfaktorer för tromboembolisk händelse samt patienter som tidigare haft tromboemboliska händelser (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och cerebrovaskulär händelse) övervakas noga.

Patienter med tecken och symtom på tromboemboliska händelser ska snabbt utvärderas och behandlas enligt vårdrutiner. Beslutet att göra uppehåll i eller avbryta behandlingen bör baseras på en bedömning av nytta/risk för den enskilda patienten.

Nedsatt leverfunktion

Vafseo rekommenderas inte för användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hepatotoxicitet

En ökning av ALAT, ASAT (frekvens: vanliga) och/eller bilirubin (frekvens: mindre vanliga) som förknippades med Vafseo rapporterades (se avsnitt 4.8). ALAT, ASAT och bilirubin måste utvärderas före insättning av Vafseo, en gång i månaden under tre månader efter insättning och därefter när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Vafseo måste sättas ut om ALAT- eller ASAT-höjningar > 3x ULN åtföljs av en bilirubinökning > 2x ULN, eller vid ihållande ALAT eller ASAT > 3x ULN (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Försämring av hypertoni

Administrering av Vafseo hos patienter med CKD kan vara förknippad med försämring av hypertoni (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska följas före insättning och därefter regelbundet med en frekvens som

avgörs av patientens individuella situation samt lokala vådrutiner. Patienterna ska informeras om vikten av följsamhet till blodtrycksbehandling och kontroll av blodtrycket.

Krampanfall

Kramper rapporterades ofta hos patienter som fick vadadustat (se avsnitt 4.8). Vadadustat bör användas med försiktighet till patienter som tidigare haft kramper eller anfall, epilepsi eller medicinska tillstånd som förknippas med benägenhet för krampaktivitet, såsom infektioner i centrala nervsystemet (CNS). Beslutet att göra uppehåll i eller avbryta behandlingen bör baseras på en bedömning av nytta/risk för den enskilda patienten.

Initial minskning av Hb-nivåer hos patienter som byter från ESL

Hb-nivåerna kan initialt minska när patienter byter från ett ESL till Vafseo, särskilt hos patienter som står på höga baslinjedoser av ESL. Generellt gäller att ju högre ESL-dosen är vid baslinjen, desto djupare sjunker Hb-nivåerna initialt innan de gradvis återgår till baslinje-Hb vid vecka 16 till 20 (se avsnitt 5.1 angående Hb-förloppet under behandling i enskilda studier). Räddningsbehandling såsom erytrocyttransfusion eller ESL-behandling kan övervägas under övergångsfasen om Hb-värdena sjunker under 9,0 g/dl eller om behandlingssvaret inte anses vara godtagbart. Det rekommenderas att patienter som får erytrocyttransfusioner fortsätter med behandlingen med Vafseo under transfusionsperioden. Behandlingen med Vafseo ska pausas tillfälligt under räddningsbehandling med ESL och ska återupptas när Hb-nivåerna är ≥ 10 g/dl (se avsnitt 4.2).

Otillräckligt behandlingssvar

Om behandlingssvaret på vadadustat är otillräckligt bör orsaksfaktorer sökas. Mätning av retikulocyntantalet bör övervägas som del av bedömningen. Om typiska orsaker till icke-respons kan uteslutas och patienten har retikulocytopeni bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om det inte finns någon åtgärdbar orsak till det otillräckliga behandlingssvaret efter 24 veckors behandling ska Vafseo sättas ut.

Felaktig användning

Felaktig användning kan leda till en kraftig ökning av volymen röda blodkroppar. Detta kan vara förknippat med livshotande komplikationer.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vadadustat var metaboliskt stabilt *in vitro* och metabolismen via cytokrom P450 (CYP) var minimal. Metaboliseringsvägarna var oxidering och huvudsakligen glukuronidering. Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten vadadustat-O-glukuronid katalyserades av flera uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferaser (UGT-enzymen UGT1A1, 1A7, 1A8 och 1A9).

Vadadustat har potentiellt kliniskt relevanta interaktioner med bröstcancerresistensprotein (BCRP)-substrat, OAT3-substrat, OAT1/3-hämmare och CYP2C9-substrat med ett smalt terapeutiskt index.

Vadadustat inducerade CYP2B6, hämmade CYP2C8 och ledde till nedreglering av CYP3A4 i *in vitro*-experiment. Dessa interaktioner har dock inte undersökts *in vivo*.

Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för vadadustat

Järntillskott, fosfatbindare och andra läkemedel vars primära beståndsdel består av multivalenta katjoner.

Samtidig administrering med orala järntillskott (t.ex. järncitrat, järnsulfat och natriumjärncitrat), produkter som innehåller järn, järninnehållande fosfatbindare (t.ex. järncitrat och sukroferrioxihydroxid) och fosfatbindare som inte innehåller järn (kalciumacetat och sevelamerkarbonat) minskar exponeringen ($C_{\max}$ och AUC) för vadadustat.

Samtidig administrering av orala järnbaserade läkemedel minskade biotillgängligheten av vadadustat upp till 90 % och 92 % för AUC_{∞} respektive $C_{\max}$.

Samtidig administrering av fosfatbindare som inte innehåller järn minskade biotillgängligheten av vadadustat upp till 55 % och 52 % för AUC_{∞} respektive $C_{\max}$.

Vafseo ska tas minst 1 timme före administrering av orala järntillskott, produkter vars primära beståndsdel består av järn eller järninnehållande fosfatbindare. Eftersom vadadustat kan bilda ett kelat med multivalenta katjoner ska Vafseo tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter fosfatbindare som inte innehåller järn eller andra läkemedel vars primära beståndsdel består av multivalenta katjoner såsom kalcium, magnesium eller aluminium.

Organiska anjontransportörer (OAT) OAT1/OAT3-hämmare

Samtidig administrering av probenecid, en OAT1/OAT3-hämmare, ökade AUC-värdena för vadadustat nästan tvåfaldigt. Vid samtidig administrering med starka eller måttliga OAT1- eller OAT3-hämmare (t.ex. bensylpenicillin, teriflunomid eller p-aminohippursyra) ska försiktighet iakttas och patienterna utvärderas avseende kraftiga effekter av vadadustat. För potentiella biverkningar och dosjustering vid snabb ökning av Hb, se avsnitt 4.8 och 4.2.

Effekter av vadadustat på farmakokinetiken för andra läkemedel

BCRP-substrat och vissa statiner

Vadadustat kan öka AUC för BCRP-substrat och vissa statiner vid samtidig administrering. Dosjustering av samtidigt förskrivna BCRP-substrat kan behövas. Följande har studerats (se tabell 2).

Tabell 2: Potentiellt kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner mellan vadadustat och BCRP-substrat samt utvalda statiner

Samtidigt administrerat läkemedel	Effekt på koncentration	Klinisk kommentar
sulfasalazin	4,5-faldig $\uparrow$ AUC för sulfasalazin; ingen substantiell förändring av exponering av aktiva metaboliter	Övervaka avseende tecken på biverkningar av sulfasalazin.
simvastatin	$\approx$ 2-faldig $\uparrow$ AUC för simvastatin	Begränsa den högsta dosen av simvastatin hos patienter med CKD som står på Vafseo till 20 mg dagligen. Övervaka avseende tecken på biverkningar av simvastatin.
rosuvastatin	2- till 3-faldig $\uparrow$ AUC och $C_{\max}$ för rosuvastatin	Begränsa den högsta dosen av rosuvastatin hos patienter med CKD som står på Vafseo till 10 mg dagligen. Övervaka avseende tecken på biverkningar av rosuvastatin.

Utöver sulfasalazin, simvastatin och rosuvastatin, övervaka avseende kraftiga effekter av samtidigt administrerade BCRP-substrat såsom fluvastatin, nelfinavir, pitavastatin och topotekan samt behov av dosreduktion av dessa.

OAT3-substrat

Vadadustat kan öka AUC för OAT3-substrat vid samtidig administrering. AUC för furosemid (40 mg) ökade 2-faldigt efter flera doser av Vafseo (600 mg en gång dagligen). Övervaka avseende tecken på kraftiga effekter av samtidigt administrerade OAT3-substrat såsom famotidin, furosemid, metotrexat, olmesartan, sitagliptin och zidovudin.

Dosjustering av samtidigt förskrivna OAT3-substrat kan behövas.

CYP2C9-substrat

Samtidig administrering av vadadustat (600 mg) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 60 % respektive 11 %. För patienter som får warfarin eller andra CYP2C9-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. fenytoin) måste därför försiktighet iakttas och patienterna ska utvärderas avseende kraftiga effekter vid behandling med vadadustat.

CYP2B6-substrat

Vadadustat är *in vitro*-inducerare av CYP2B6. Samtidig administrering av vadadustat och känsliga substrat för CYP2B6 (t.ex. efavirenz, bupropion) kan förändra deras farmakokinetik och därför måste försiktighet iakttas när vadadustat administreras samtidigt med CYP2B6-substrat.

CYP3A4-substrat

Baserat på *in vitro*-data kan vadadustat ha potential för nedreglering av CYP3A4. Samtidig administrering av vadadustat och CYP3A4-substrat kan förändra deras farmakokinetik, varför försiktighet ska iakttas när vadadustat administreras samtidigt med CYP3A4-substrat.

CYP2C8-substrat

Baserat på *in vitro*-data kan vadadustat hämma CYP2C8 och därför öka exponeringen för CYP2C8-substrat som administreras samtidigt, varför försiktighet ska iakttas när vadadustat administreras samtidigt med CYP2C8-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av vadadustat hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av vadadustat undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om vadadustat utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att metaboliter från vadadustat utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med vadadustat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier visade inga effekter av vadadustat på fertilitet (se avsnitt 5.3).
Den potentiella risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vafseo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna är baserade på sammanslagna data från två aktivt kontrollerade studier av DD-CKD med 1 947 patienter som behandlades med Vafseo och 1 955 som behandlades med darbepoetin alfa, inklusive 1 514 som exponerades för Vafseo i minst 6 månader och 1 047 som exponerades i över ett år.

De vanligaste (> 10 %) biverkningarna hos patienter som behandlas med vadadustat är tromboemboliska händelser (13,7 %), diarré (12,7 %) och hypertoni (11,1 %).

De vanligaste (≥ 1 %) allvarliga biverkningarna hos patienter som behandlas med vadadustat är tromboemboliska händelser (10,0 %), hypotoni (1,6 %) och hypertoni (1,1 %).

Tabell över biverkningar

Samtliga biverkningar redovisas enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data), och anges i tabell 3.

Tabell 3: Biverkningar

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Krampanfall ^a	
Blodkärl	Hypertoni Tromboemboliska händelser ^a	Hypotoni Överkänslighet	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta	
Magtarmkanalen	Diarré	Förstoppning Illamående Kräkningar Övre buksmärta	
Undersökningar		Förhöjda leverenzymvärden ^b	Förhöjt bilirubin i blod

a) Se "Tromboemboliska händelser" och "Krampanfall" nedan för mer information.

b) Inkluderar de rekommenderade termerna förhöjda transaminaser, förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjda leverenzymvärden och avvikande leverfunktionstest.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tromboemboliska händelser

Cerebrovaskulära händelser förekom hos 0,8 % jämfört med 0,9 % (0,5 jämfört med 0,5 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

Djup ventrombos (DVT) förekom hos 0,7 % jämfört med 0,5 % (0,4 jämfört med 0,3 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

Lungemboli förekom hos 0,3 % jämfört med 0,5 % (0,2 jämfört med 0,3 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

Transitorisk ischemisk attack förekom hos 0,8 % jämfört med 0,4 % (0,5 jämfört med 0,3 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

Akut hjärtinfarkt förekom hos 4,3 % jämfört med 4,2 % (3,1 jämfört med 2,9 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

Arteriovenös grafttrombos förekom hos 1,1 % jämfört med 1,1 % (0,9 jämfört med 1,0 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

Arteriovenös fisteltrombos förekom hos 3,0 % jämfört med 2,3 % (2,1 jämfört med 1,6 händelser/100 patientår) i grupperna som fick vadadustat respektive darbepoetin alfa.

För information om kardiovaskulär risk, mortalitetsrisk och tromboembolism, se avsnitt 4.4 och 5.1.

Förhöjda leverenzymmer och förhöjt bilirubin i blod

Hepatocellulär skada som förknippades med Vafseo rapporterades som en mindre vanlig biverkning (hos mindre än 0,2 % av patienterna). Majoriteten av händelserna var inte allvarliga, asymtomatiska och upphörde efter utsättning av Vafseo. Tidpunkten för insjuknande var i allmänhet inom de 3 första månaderna av behandlingen. Onormala leverenzymmer: förhöjda serumnivåer av ALAT (3x ULN), ASAT (3x ULN) och bilirubin (2x ULN) sågs hos 1,8 %, 1,4 % respektive 0,3 % av patienterna som behandlades med Vafseo.

En allvarlig biverkning förekom hos en NDD-CKD-patient i en klinisk studie i form av hepatocellulär skada med gulsot, som inträffade cirka 8 veckor efter insättning av Vafseo. Detta fall var multifaktoriellt och biverkningen upphörde efter att behandlingen med Vafseo och andra samtidiga läkemedel satts ut. Detta enda fall uppfyllde inte kriterierna för Hys lag på grund av ett signifikant förhöjt alkaliskt fosfatas (ALP) som föregick bilirubinhöjningen, vilket tyder på kolestas som en bidragande faktor till det förhöjda bilirubinet.

Krampanfall

Hos DD-CKD-patienter förekom kramper hos 1,6 % (1,1 patienter med händelser per 100 patientårs exponering) i vadadustatgruppen och hos 1,6 % (1,3 patienter med händelser per 100 patientårs exponering) i gruppen som fick darbepoetin alfa (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdosis av vadadustat kan leda till förstärkning av de farmakologiska effekterna, såsom ökat Hb och sekundär polycytemi. Symtom på överdosis av vadadustat ska behandlas på kliniskt lämpligt sätt (t.ex. minskning av Vafseo-dosen eller utsättning av behandlingen) och patienten ska noga övervakas samt behandlas om detta är kliniskt indicerat. Ungefär 16 % av vadadustatdosen avlägsnas via dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, övriga medel vid anemier, ATC-kod: B03XA08

Verkningsmekanism

Vadadustat är en hypoxiinducerbar faktor (HIF)-prolylhydroxylashämmare som ger ökade cellnivåer av hypoxiinducerande faktor och därigenom stimulerar produktionen av endogent erythropoietin (EPO), vilket ökar järnmobiliseringen samt produktionen av röda blodkroppar, vilket leder till en gradvis ökning av Hb-värdet (se figur 1 och 2).

Hjärtats elektrofysiologi

Vadadustat orsakade ingen kliniskt signifikant förlängning av QTc-intervallet efter en dos på 600 mg respektive 1 200 mg hos friska frivilliga.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för vadadustat en gång dagligen för behandling av anemi hos vuxna patienter med CKD jämfördes med darbepoetin alfa i två globala randomiserade, aktivt kontrollerade, öppna non-inferiority-studier vid flera center hos DD-patienter.

DD-CKD-populationen för Vafseo var i åldern 19 till 93 år, 55,9 % var män, och andelen kaukasier, latinamerikaner, svarta (inklusive afroamerikaner) och asiater var 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % respektive 4,5 %.

I båda studierna fastställdes non-inferiority för vadadustat jämfört med darbepoetin alfa om den lägre gränsen för 95 % KI för skillnaden i uppskattad genomsnittlig förändring av medelvärde för Hb från baslinjen i de två behandlingsgrupperna var högre än den på förhand specificerade marginalen för non-inferiority på -0,75 g/dl.

Patienterna randomiserades 1:1 till Vafseo med en startdos på 300 mg en gång dagligen eller darbepoetin alfa administrerat subkutant eller intravenöst enligt forskrivningsinformationen i 52 veckor för att utvärdera effektmåten. Vafseo titrerades i ökning/minskningar på 150 mg upp till 600 mg för att uppnå patientens målvärde för Hb. Efter 52 veckor fortsatte patienterna med studiebehandling för att utvärdera långsiktig säkerhet tills de händelsestyrda effektmåten allvarliga ogynnsamma kardiovaskulära händelser (major adverse cardiovascular events, MACE) hade uppnåtts. Det primära effektmåttet för varje studie var skillnaden i medelförändring av Hb från baslinjen till den primära utvärderingsperioden (vecka 24 till 36). Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var skillnaden i medelförändring av Hb från baslinjen till den sekundära utvärderingsperioden (vecka 40 till 52). Det primära säkerhetsmåttet var tid till första MACE. MACE definierades som mortalitet oavsett orsak, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke.

Behandling av anemi

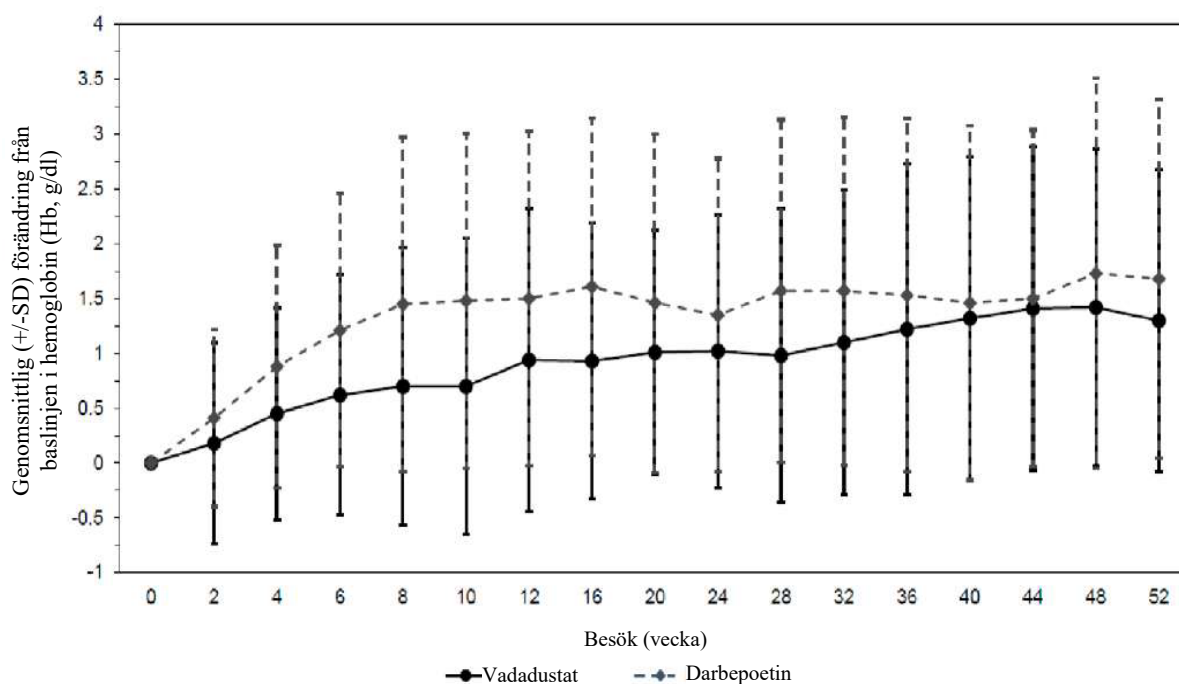
De två studierna INNO₂VATE 1 och INNO₂VATE 2 utfördes hos vuxna DD-patienter med CKD med Hb-värden vid baslinjen på 8,0–11,0 g/dl i USA och 9,0–12,0 g/dl utanför USA. I INNO₂VATE 1 inkluderades patienter med incident dialysberoende CKD som påbörjade dialys inom 16 veckor från det att de började i studien och som inte hade använt erythropoesstimulerande medel (ESL), hade begränsad tidigare användning av ESL eller var välinställda på behandling med ESL. I INNO₂VATE 2 inkluderades patienter på kronisk underhållsbehandling med dialys i mer än 12 veckor, som hade övergått från tidigare behandling med ESL. Vafseo uppfyllde det primära effektmåttet för Hb enligt den på förhand definierade marginalen för non-inferiority (0,75 g/dl) i båda studierna. Resultaten för de primära och sekundära effektmåten anges i tabell 4. Hb-förloppet under behandling i enskilda studier visas i figur 1 och figur 2.

Tabell 4: INNO₂VATE-studierna

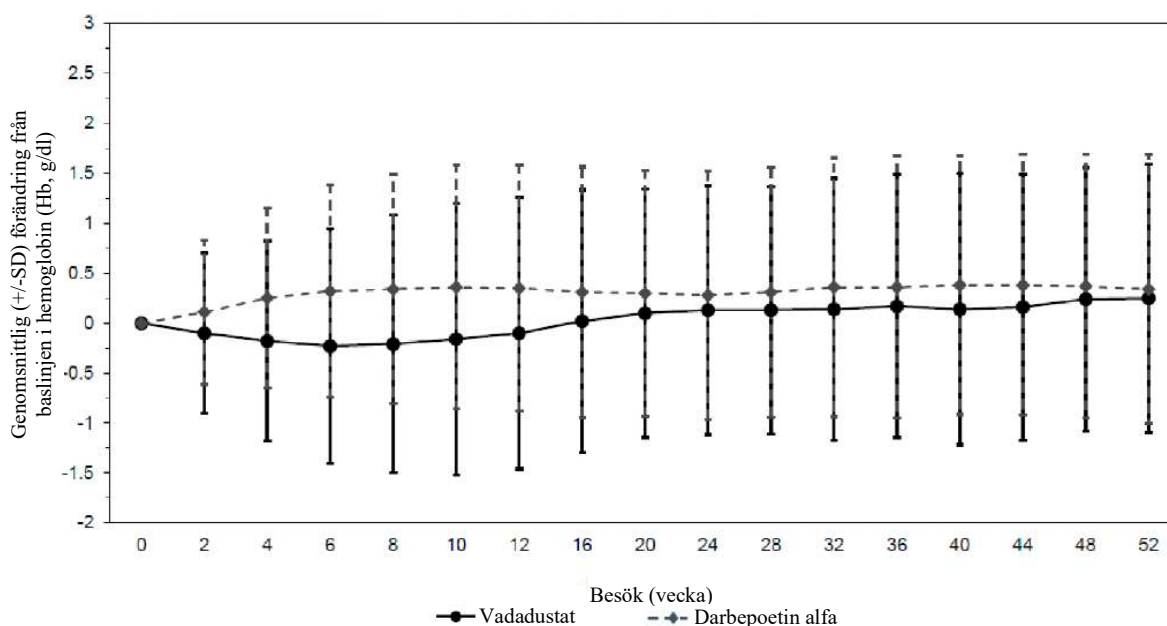
	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoetin alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetin alfa N = 1 777
Medelvärde vid baslinjen (SD)	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Primärt effektmått vecka 24 till 36, medelvärde (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (LS-medelvärde; 95 % KI)	1,26 (1,05; 1,48)	1,58 (1,37; 1,79)	0,19 (0,12; 0,25)	0,36 (0,29; 0,42)
Huvudsakligt sekundärt effektmått vecka 40 till 52, medelvärde (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (LS-medelvärde; 95 % KI)	1,42 (1,17; 1,68)	1,50 (1,23; 1,76)	0,23 (0,16; 0,29)	0,41 (0,34; 0,48)

KI: konfidensintervall; LS: minsta kvadrat; SD: standardavvikelse

Figur 1: Genomsnittlig (+/-SD) förändring från baslinjen i hemoglobin (Hb, g/dl) för INNO₂VATE 1-korrigerad



Figur 2: Genomsnittlig (+/-SD) förändring från baslinjen i hemoglobin (Hb, g/dl) för INNO₂VATE 2-korrigerig



Kardiovaskulära händelser

Incidensen av allvarliga ogynnsamma kardiovaskulära händelser (MACE) utvärderades som en del i den långsiktiga säkerhetsutvärderingen av de två globala effektstudierna hos DD-patienter med CKD. Vafseo uppfyllde det sammansatta primära säkerhetseffektmåttet definierat som non-inferiority för Vafseo jämfört med darbepoetin alfa i tid till MACE för den globala studiepopulationen (marginal för non-inferiority 1,3 [HR 95 % KI] var 0,96 [0,83; 1,11]) (se tabell 5).

Tabell 5: INNO₂VATE, analys av sammansatta tredelade MACE och individuella kardiovaskulära effektmått

	Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1 955 n (%)	Riskkvot [95 % KI]
Alla allvarliga ogynnsamma kardiovaskulära händelser (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Mortalitet oavsett orsak	253 (13,0)	253 (12,9)	
Ikke-fatal hjärtinfarkt	76 (3,9)	87 (4,5)	
Ikke-fatal stroke	26 (1,3)	37 (1,9)	

* MACE-analyserna genomfördes på randomiserade patienter som fått minst 1 dos studiebehandling.

KI: konfidensintervall; MACE: allvarliga ogynnsamma kardiovaskulära händelser

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vafseo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av anemi associerad med kroniska sjukdomar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vadadustat absorberas snabbt efter enstaka och upprepade perorala doser. Mediantid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) är ungefär 2–3 timmar.

Ingen signifikant ackumulering har observerats efter upprepad dosering hos friska frivilliga.

Vafseo kan tas med eller utan mat. Administrering av en tablett Vafseo 450 mg tillsammans med en standardmåltid med högt fettinnehåll minskade $C_{\max}$ med 27 % och minskade AUC med 6 %, jämfört med i fastande tillstånd.

Distribution

Vadadustat binds i hög grad till protein (större än eller lika med 99,5 % i human plasma). Den genomsnittliga kvoten blod:plasma var mindre än 1 (0,50–0,55), vilket tyder på minimal sequestrering till röda blodkroppar. Den skenbara distributionsvolymen (V_d/F) hos patienter med CKD var 11,6 l.

Metabolism

Vadadustat metaboliseras primärt via direkt glukuronidering av UDP-glukuronyltransferas-enzym (UGT-enzym) till O-glukuronidkonjugat. Huvudmetabolit är vadadustat-O-glukuronid (15 % av AUC av plasmaradioaktivitet). Acylglukuronid av vadadustat (0,047 % av den totala radioaktiviteten i plasma) är en mindre metabolit. Metaboliter av vadadustat är inte aktiva.

Eliminering

Halveringstiden för vadadustat hos DD-CKD-patienter var 9,2 timmar. Efter en enstaka oral dos av radioaktivt märkt vadadustat 650 mg till friska vuxna återfanns 85,9 % av dosen (58,9 % i urinen och 26,9 % i feces). Utsöndringen av vadadustat (oförändrad form) var mindre än 1 % i urinen och cirka 9 % i feces.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för vadadustat hos DD-patienter med CKD var ungefär 2 gånger högre jämfört med hos friska frivilliga. Inga markanta skillnader i farmakokinetiken ($C_{\max}$, AUC eller genomsnittlig halveringstid) sågs när Vafseo gavs 4 timmar före eller 2 timmar efter dialys.

Nedsatt leverfunktion

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass B) hade ingen betydelsefull påverkan på AUC eller $C_{\max}$ för vadadustat jämfört med hos friska frivilliga. Halveringstid och totalt skenbart clearance för vadadustat var jämförbara mellan individer med normal leverfunktion och individer med måttligt nedsatt leverfunktion. Vadadustat har inte studerats vid kraftigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh klass C).

Ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt

Populationsfarmakokinetisk analys tydde inte på några kliniskt signifikanta effekter av ålder (19–104 år), kön, etnicitet eller kroppsvikt (47–118 kg) på farmakokinetiken för vadadustat.

En sensitivitetsanalys vid extrema kroppsvikter (30,1 till 204 kg) visade att dositeringsalgoritmen resulterade i förväntade Hb-nivåer vid gränserna för det fördefinierade fönstret på 10 till 12 g/dl. Därför föreslås ingen dosjustering vid extrema kroppsvikter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mortalitet sågs i icke-kliniska studier på mus, råtta, kanin och hund på grund av förstärkta farmakologiska effekter såsom polycytemi och hyperviskositet av blodet och polycytemi, vilket ledde

till trombos och organinfarkt vid dosnivåer som var kliniskt relevanta (utgick från exponeringsmultipler på 0,04 mg till den högsta rekommenderade terapeutiska dosen på 600 mg).

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Vadadustat var inte teratogent för varken råtta eller kanin upp till den högsta dosnivån som testades (160 mg/kg/dag respektive 50 mg/kg/dag), motsvarande 1,7 respektive 0,16 gånger exponeringen hos människa vid dosen 600 mg hos honorna (baserat på AUC för NDD-patienter med CKD). Effekter på utvecklingen noterades endast hos råtta i dosnivåer motsvarande 1,7 gånger exponeringen hos människa vid dosen 600 mg, definierat som minskad kroppsvikt hos fostret och ökad förekomst av försämrad ossifikation av skelettet. Båda dessa effekter ansågs sekundära till minskad kroppsvikt och födointag hos de dräktiga honorna. I en doseringsstudie på råtta vid doser som orsakade signifikant maternell toxicitet sågs emellertid en ökning av postimplantationsförluster vid ≥ 120 mg/kg/dag och minskad kroppsvikt hos fostret vid 240 mg/kg/dag, men ingen teratogenicitet.

Vadadustat utsöndrades i mjölken hos råttor i en proportion på upp till 14,49 för mjölk/plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat
Hypromellos (E464)
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat

Tabletthölje

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172) (Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter)
Röd järnoxid (E172) (Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter)
Svart järnoxid (E172) (Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumfolieblister med 14 x 150 mg filmdragerade tabletter

98 tabletter i 7 PVC/aluminiumfolieblister med 14 x 150 mg filmdragerade tabletter

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumfolieblister med 14 x 300 mg filmdragerade tabletter

98 tabletter i 7 PVC/aluminiumfolieblister med 14 x 300 mg filmdragerade tabletter

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumfolieblister med 14 x 450 mg filmdragerade tabletter

98 tabletter i 7 PVC/aluminiumfolieblister med 14 x 450 mg filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Tyskland

tfn +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 april 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsuppdateringsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter
vadadustat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg vadadustat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vafseo 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter
vadadustat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medice

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter
vadadustat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg vadadustat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vafseo 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter
vadadustat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medice

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter
vadadustat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 450 mg vadadustat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vafseo 450 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter
vadadustat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medice

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter

vadadustat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vafseo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vafseo
3. Hur du tar Vafseo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vafseo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vafseo är och vad det används för

Vafseo är ett läkemedel som ökar mängden hemoglobin (proteinet i de röda blodkropparna som transporterar syre runt i kroppen) och antalet röda blodkroppar i blodet. Det innehåller den aktiva substansen vadadustat.

Vafseo används för behandling av symtomatisk anemi (låga nivåer av röda blodkroppar eller hemoglobin i blodet) vid kronisk njursjukdom hos vuxna med kronisk dialysbehandling. När mängden hemoglobin eller antalet röda blodkroppar är lågt kanske kroppen inte får tillräckligt med syre. Anemi kan ge symtom som trötthet, svaghet eller andfåddhet.

Hur Vafseo fungerar

Vafseo ökar nivån av HIF (hypoxi-inducerbar faktor), ett ämne som ökar produktionen av röda blodkroppar när syrenivån i blodet är låg. Genom att höja HIF-nivån ökar Vafseo produktionen av röda blodkroppar och höjer hemoglobinnivån. Detta förbättrar syretillförseln i kroppen och kan minska symtomen av anemi.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vafseo

Ta inte Vafseo:

- om du är allergisk mot vadadustat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Vafseo om du:

- tidigare har haft **blodproppar** och/eller har riskfaktorer för blodproppar. Detta läkemedel ökar produktionen av röda blodkroppar, vilket kan öka risken för att det bildas blodproppar. Exempel på riskfaktorer är:
 - övervikt
 - diabetes
 - hjärtsjukdomar
 - om du har varit stillasittande/liggande en lång tid på grund av operation eller sjukdom
 - om du tar orala preventivmedel.

Det är viktigt att du informerar din läkare om tidigare hjärtinfarkt, stroke, blodproppar eller riskfaktorer så att läkaren kan avgöra om detta läkemedel är en lämplig behandling av din anemi.

Tala omedelbart med läkare om du tror att du har fått en blodpropp. I avsnitt 4 nedan beskrivs möjliga symtom på blodpropp.

- har **høgt blodtryck** (hypertoni). Vafseo kan förvärra ditt höga blodtryck. Därför är det mycket viktigt att du tar dina läkemedel mot høgt blodtryck regelbundet och kontrollerar ditt blodtryck ofta.
- har **en svår leversjukdom**.
- får **kramper** eller krampanfall eller möjliga varningstecken på att du håller på att få kramper, såsom huvudvärk, irritabilitet, rädsla, förvirring eller ovanliga känslor
- byter från **høga doser av erytropoesstimulerande läkemedel (ESL)** eftersom det är möjligt att du behöver blodtransfusion med röda blodkroppar eller tillskott av ESL under tiden läkaren justerar din Vafseo-dos.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Vafseo om du har något av tillstånden som nämns ovan.

Felaktig användning kan leda till en ökning av antalet röda blodkroppar och därmed göra blodet tjockare. Detta kan orsaka livshotande problem med hjärtat eller blodkärlen.

Blodprover

Kronisk njursjukdom kan orsaka anemi kan öka risken för hjärt- och kärlsjukdomar och även dödsfall. Därför är det viktigt att behandla anemi. Läkaren kommer att kontrollera mängden hemoglobin i blodet regelbundet.

Behandlingen kan öka leverenzymerna. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera mängden av dessa enzymer i blodet när behandlingen påbörjas och därefter en gång i månaden under de tre första månaderna av behandlingen.

Barn och ungdomar

Ge inte Vafseo till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte finns tillräcklig information om användning hos denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Vafseo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vafseo kan påverka hur dessa läkemedel verkar, eller kan dessa läkemedel påverka hur Vafseo verkar.

Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel:

- läkemedel som används för att sänka fosfatnivåerna i blodet (så kallade **fosfatbindare**), till exempel **sevelamerkarbonat** eller **kalciumacetat** och läkemedel eller tillskott som **innehåller järn**, t.ex. **ferrocitrat**, **sukroferrioxihydroxid**, **ferrosulfat**, **natriumferrocitrat**
- **probenecid**: ett läkemedel som används för att behandla gikt
- **sulfasalazin**: ett läkemedel som används för att behandla svår inflammation i tarmen och reumatisk ledinflammation
- läkemedel som kallas **statiner** och används för att minska kolesterolnivån i blodet (till exempel **simvastatin**, **rosuvastatin**, **fluvastatin** eller **pitavastatin**)

- **furosemid** eller **olmesartan**: läkemedel som används för att behandla högt blodtryck
- **nelfinavir**, **efavirenz** eller **zidovudin**: läkemedel som används för att behandla hiv
- **topotekan**: ett läkemedel som används för att behandla cancer
- **famotidin**: ett läkemedel som används för att behandla magsår
- **metotrexat**: ett läkemedel som används för att behandla cancer och autoimmuna sjukdomar
- **sitagliptin**: ett läkemedel för behandling av diabetes
- **celecoxib**: ett läkemedel för behandling av smärta och inflammation
- **warfarin**: ett läkemedel som används för att motverka blodproppar
- **fenytoin**: ett läkemedel som används för att behandla epilepsi
- **bensylpenicillin**: ett läkemedel som används för att behandla infektioner
- **teriflunomid**: ett läkemedel som används för att behandla multipel skleros
- **p-aminohippursyra**: en diagnostisk substans som används vid tester av njurarna
- **bupropion**: ett läkemedel som används för att behandla depression

Läkaren kommer att avgöra hur du ska använda dessa läkemedel under behandlingen med Vafseo.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om vadaustat utsöndras i bröstmjolk.

Din läkare kommer att avgöra om du kan ta Vafseo under graviditet eller amning.

Det är inte känt om Vafseo påverkar fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Vafseo påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vafseo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Vafseo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din dos

Läkaren talar om för dig vilken dos av Vafseo du ska ta. Behandlingen med Vafseo startar vanligtvis med en daglig dos på 300 mg. Därefter kan läkaren antingen öka eller minska din dagliga dos i steg om 150 mg. Den lägsta dosen är 150 mg per dag och den högsta dosen är 600 mg per dag.

Ta alltid Vafseo enligt läkarens anvisningar.

Det är viktigt att läkaren regelbundet kontrollerar mängden hemoglobin i ditt blod. Läkaren kan komma att öka eller sänka dosen utifrån dessa testresultat. Om mängden hemoglobin i blodet blir för hög kommer behandlingen att avslutas. Börja inte med behandlingen igen förrän läkaren säger till dig att göra det och använd endast den dos som läkaren har ordinerat.

Hur du tar Vafseo

- Vafseo filmdragerade tabletter sväljs genom munnen tillsammans med vatten.
- Svälj tabletterna hela utan att tugga eller krossa dem.
- Ta din dos av Vafseo en gång varje dag.
- Vafseo kan tas med mat eller mellan måltider.
- Du kan ta Vafseo när som helst före, i samband med eller efter dialysen.

Fosfatbindare och Vafseo

Om du behandlas med fosfatbindare som inte innehåller järn (såsom sevelamerkarbonat eller kalciumacetat) eller läkemedel som innehåller kalcium, magnesium eller aluminium ska du ta Vafseo minst 1 timme före eller 2 timmar efter att du tar dessa läkemedel. Annars tar kroppen inte upp vadadustat fullständigt. Om fosfatbindaren du tar innehåller järn, se informationen nedan.

Järninnehållande produkter och Vafseo

Om du tar läkemedel som innehåller järn eller fosfatbindare som innehåller järn ska du ta Vafseo minst 1 timme före dessa produkter. Detta gäller även fosfatbindare, om de innehåller järn. Vadadustat kommer inte att tas upp fullständigt av kroppen om du inte följer dessa instruktioner.

Om du har tagit för stor mängd av Vafseo

Kontakta omedelbart läkare om du har tagit för många tabletter eller en högre dos än du skulle.

Om du har glömt att ta Vafseo

- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta inte två tabletter samma dag.
- Om det är **mer än 24 timmar** (1 dygn) innan nästa planerade dos ska du ta den missade dosen så snart som möjligt och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten följande dag.
- Om det är **mindre än 24 timmar** (1 dygn) innan nästa planerade dos ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos på nästa planerade dag.

Om du slutar att ta Vafseo

Om du slutar att ta Vafseo kan din anemi försämrast. Sluta inte ta detta läkemedel såvida inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Möjliga allvarliga biverkningar

Kontakta **omedelbart** läkare om du får något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- högt blodtryck (hypertoni)
- blodproppar (tromboemboliska händelser) som kan leda till:
 - hjärtattack (myokardinfarkt) med symtom
 - såsom smärta i bröstet och/eller andra delar av kroppen, yrsel, andfåddhet, illamående eller kräkningar, oroskänsla
 - stroke (cerebrovaskulär olycka) med symtom såsom plötslig svår huvudvärk, krampanfall, förlust av koordinationsförmåga, förlorad balans (cerebrovaskulär händelse)
 - blodpropp i ett blodkärl i lungorna (lungemboli), med symtom som smärta i bröstet eller övre delen av ryggen, andningssvårigheter, upphostning av blod
 - blodpropp i en ven, t.ex. i benen (så kallad djup ventrombos) med symtom som smärtsam svullnad och rodnad
 - ”ministroke” (TIA), med symtom såsom tal- och synstörningar samt domningar eller svaghet i ansikte, armar och ben
 - stenosis (arteriovenös fisteltrombos och arteriovenös grafttrombos) med symtom som lilaaktiga, utbuktande ådror som syns genom huden och påminner om åderbräck.

Andra eventuella biverkningar

Tala med läkare om du får några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- diarré

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- kramper
- lågt blodtryck (hypotoni)
- överkänslighet
- hosta
- förstoppning
- illamående
- kräkningar
- smärta i övre delen av magen
- ökade leverenzym

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ökad mängd bilirubin (en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar) i blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vafseo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter

- Den aktiva substansen är vadadustat. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg vadadustat.

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter

- Den aktiva substansen är vadadustat. Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg vadadustat.

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter

- Den aktiva substansen är vadadustat. Varje filmdragerad tablett innehåller 450 mg vadadustat.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460), natriumstärkelseglykolat, hypromellos (E464), vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E551), magnesiumstearat. Se avsnitt 2 ”Vafseo innehåller natrium”.

Tabletthölje

Polyvinylalkohol (E1203), makrogol (E1521), talk (E553b), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) (endast för 300 mg), röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172) (båda endast för 450 mg).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vafseo 150 mg filmdragerade tabletter är runda och vita, präglade med ”VDT” på den ena sidan och ”150” på den andra.

Vafseo 300 mg filmdragerade tabletter är ovala och gula, präglade med ”VDT” på den ena sidan och ”300” på den andra.

Vafseo 450 mg filmdragerade tabletter är ovala och rosa, präglade med ”VDT” på den ena sidan och ”450” på den andra.

Vafseo filmdragerade tabletter tillhandahålls i kartonger innehållande 28 eller 98 filmdragerade tabletter i PVC/aluminiumfolieblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Tyskland

tfn +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Tillverkare

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irland

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tél/Tel: + 49 2371 937 0

Lietuva

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Tel.: + 49 2371 937 0

България

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Тел.: + 49 2371 937 0

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.