

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter

Én 150 mg filmovertrukket tablet indeholder 150 mg vadadustat

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter

Én 300 mg filmovertrukket tablet indeholder 300 mg vadadustat

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter

Én 450 mg filmovertrukket tablet indeholder 450 mg vadadustat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter

Runde, hvide tabletter med en diameter på 8 mm og med "VDT" præget på den ene side og "150" på den anden side.

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter

Ovale, gule tabletter, der er 8 mm brede og 13 mm lange, med "VDT" præget på den ene side og "300" på den anden side.

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter

Ovale, lyserøde tabletter, der er 9 mm brede og 15 mm lange, med "VDT" præget på den ene side og "450" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vafseo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom (CKD) hos voksne, der er i kronisk vedligeholdelsesdialyse.

4.2 Dosering og administration

Vadadustat skal initieres af en læge med erfaring i behandling af anæmi. Alle andre årsager til anæmi skal evalueres, før behandling med Vafseo initieres, og når der træffes beslutning om dosisøgning.

Symptomer på og følgetilstande til anæmi kan variere med alder, køn og samlet sygdomsbyrde. Lægelig evaluering af den enkelte patients kliniske forløb og tilstand er nødvendig. Foruden foreliggende symptomer på anæmi kan der fokuseres på kriterier, såsom hastigheden, hvormed koncentrationen af hæmoglobin (Hb) falder, tidligere respons på jernbehandling og risikoen for behov for transfusion af røde blodceller (RBC), i forbindelse med evaluering af den enkelte patients kliniske forløb og tilstand.

Dosering

Evaluering før administration

Evaluering af jerndepoter og ernæringsfaktorer

Jernstatus skal evalueres hos alle patienter før og under behandlingen. Der bør administreres behandling med jerntilskud, når serumferritin er mindre end 100 µg/l, eller når serumtransferrinmætningen er mindre end 20 %.

Dosisinitiering

Den anbefalede startdosis er 300 mg én gang dagligt. Dosisøgning må ikke foretages hyppigere end én gang hver 4. uge. Dosisreduktion må gerne foretages hyppigere.

Patienter, der skifter fra et erythropoiesestimulerende middel (ESA)

Ved skift fra et ESA til Vafseo er den anbefalede startdosis 300 mg én gang dagligt.

De patienter, der skifter fra en høj dosis af ESA ved *baseline*, kan opleve et indledende fald i Hb-niveauerne, før de gradvist vender tilbage til Hb-niveauerne ved *baseline* i uge 16 til 20 (se pkt. 5.1 for Hb-forløbet under behandlingen i individuelle studier). Under hensyntagen til den gradvise stigning i Hb med Vafseo kan der overvejes nødbehandling i form af RBC-transfusion eller ESA-behandling i overgangsfasen, hvis Hb-værdierne falder til under 9,0 g/dl, eller responset anses for ikke acceptabelt (se pkt. 4.4). Patienter, der får RBC-transfusioner, anbefales at fortsætte behandlingen med Vafseo i transfusionsperioden. Vafseo bør sættes på pause for de patienter, der får midlertidig nødbehandling med ESA, og kan genoptages, når Hb-niveauerne er ≥ 10 g/dl. Afhængigt af den anvendte ESA bør pausen i Vafseo-behandlingen udvides til:

- 2 dage efter sidste dosis epoetin
- 7 dage efter sidste dosis darbepoetin alfa
- 14 dage efter sidste dosis methoxypolyethylenglycol-epoetin beta.

Efter nødbehandling med ESA bør Vafseo genoptages ved den tidligere dosis eller en dosis højere med efterfølgende titrering i henhold til retningslinjerne for dosistitrering nedenfor i dette punkt.

Dosistitrering

Når behandlingen initieres eller justeres, skal koncentrationen af Hb monitoreres hver anden uge, indtil den er stabil, og derefter mindst en gang om måneden. Dosisjustering skal finde sted i trin på 150 mg inden for intervallet 150 mg til den maksimale anbefalede daglige dosis på 600 mg med henblik på at opnå eller vedligeholde Hb-niveauer inden for 10 til 12 g/dl. Dosisøgning må ikke foretages hyppigere end én gang hver 4. uge. Dosisreduktion må gerne foretages hyppigere.

Behandlingen bør ikke fortsættes længere end 24 uger, hvis der ikke opnås en klinisk betydelig stigning i Hb-niveauerne. Der bør søges alternative forklaringer på et utilstrækkeligt respons, og disse bør behandles, inden Vafseo genstartes (se tabel 1).

Tabel 1: Dosistitrering af Vafseo

Ændring i Hb-værdi	Mindre end 10 g/dl	10 til 12 g/dl	Større end 12 g/dl, men mindre end 13 g/dl	13 g/dl eller derover
Ingen stigning i Hb på mere end 1 g/dl i løbet af 2 uger eller mere end 2 g/dl i løbet af 4 uger	150 mg øgning hvis ingen dosisøgning i de sidste 4 uger	Bibehold dosis	150 mg reduktion	Afbryd doseringen med Vafseo, indtil Hb er mindre end eller lig med 12 g/dl, og genoptag derefter med en dosis, der er 150 mg mindre end dosen før afbrydelsen.
Stigning i Hb på mere end 1 g/dl i en vilkårlig 2-ugers periode eller mere end 2 g/dl i løbet af 4 uger	150 mg reduktion eller bibehold* dosis	150 mg reduktion eller bibehold* dosis	150 mg reduktion	Hvis patienten fik 150 mg før afbrydelsen, genoptages med 150 mg.

* Der er ikke nødvendigvis behov for dosisreduktion ved en enkeltstående Hb-værdi.

Monitorering

Når behandlingen initieres eller justeres, skal koncentrationen af Hb monitoreres hver anden uge, indtil den er stabil, og derefter mindst en gang om måneden.

ALAT, ASAT og bilirubin skal evalueres før initiering af Vafseo, månedligt i tre måneder efter initiering og derefter som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Glemte dosis

Hvis en dosis springes over, skal den næste dosis tages, så snart patienten kommer i tanker om det i løbet af samme dag, og patienten skal derefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt den næste dag. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Brug af Vafseo frarådes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C), da dets sikkerhed og virkning ikke er blevet evalueret hos denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Vafseos sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Den filmovertrukne tablet administreres oralt med eller uden mad og skal sluges hel uden at tygge.

Vafseo kan tages når som helst før, under eller efter dialyse.

Vafseo skal administreres mindst 1 time før orale jerntilskud, produkter, hvor den primære komponent består af jern, eller jernholdige fosfatbindere. Da vadadustat kan danne et kelat med multivalente kationer, skal Vafseo administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter ikke-jernholdige fosfatbindere eller andre lægemidler, hvor den primære komponent består af multivalente kationer, såsom calcium, magnesium eller aluminium (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kardiovaskulær og mortalitetsrisiko

I kontrollerede kliniske studier oplevede patienter med dialyseafhængig (*dialysis-dependent*, DD) CKD behandlet med Vafseo tilsvarende risici for død, myokardieinfarkt og slagtilfælde sammenlignet med darbepoetin alfa (se pkt. 5.1).

Patienter med tegn og symptomer på alvorlige kardiovaskulære bivirkninger eller slagtilfælde skal evalueres omgående og behandles ifølge behandlingsstandard. Beslutning om at afbryde eller seponere behandlingen skal være baseret på en benefit-risk-overvejelse for den enkelte patient.

Tromboemboliske hændelser

Tromboemboliske hændelser (TE) blev rapporteret med hyppigheden meget almindelig blandt patienterne fra to aktivt kontrollerede kliniske studier af CKD (se pkt. 4.8). Derfor skal patienter med eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser og tromboemboliske hændelser i anamnesen (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli og slagtilfælde) monitoreres nøje.

Patienter med tegn og symptomer på tromboemboliske hændelser skal evalueres omgående og behandles ifølge behandlingsstandard. Beslutning om at afbryde eller seponere behandlingen skal være baseret på en benefit-risk-overvejelse for den enkelte patient.

Nedsat leverfunktion

Vafseo bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hepatotoksicitet

Der er rapporteret en stigning i ALAT, ASAT (hyppighed almindelig) og/eller bilirubin (hyppighed ikke almindelig), der tilskrives Vafseo (se pkt. 4.8). ALAT, ASAT og bilirubin skal evalueres før initiering af Vafseo, månedligt i tre måneder efter initiering og derefter som klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Vafseo skal afbrydes, hvis ALAT- eller ASAT-stigninger $> 3 \times \text{ULN}$ ledsages af en bilirubinstigning $> 2 \times \text{ULN}$, eller hvis der vedvarende er ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forværring af hypertension

Administration af Vafseo hos patienter med CKD kan være forbundet med forværring af hypertension (se pkt. 4.8). Blodtrykket bør monitoreres før initiering og derefter regelmæssigt med en hyppighed bestemt ud fra patientens individuelle situation og lokal klinisk praksis. Patienten skal advises om vigtigheden af at overholde den antihypertensive behandling og monitorere blodtrykket.

Krampeanfald

Krampeanfald er blevet rapporteret med hyppigheden almindelig hos patienter, der fik vadadustat (se pkt. 4.8). Vadadustat skal anvendes med forsigtighed til patienter med krampeanfald, epilepsi eller medicinske tilstande i anamnesen forbundet med en disponering for krampeaktivitet, såsom infektioner i centralnervesystemet (CNS). Beslutning om at afbryde eller seponere behandlingen skal være baseret på en benefit-risk-overvejelse for den enkelte patient.

Indledende fald i Hb-niveauer hos patienter, der skifter fra ESA

Hb-niveauet kan indledningsvis falde ved skift af patienter fra et ESA til Vafseo, især hos patienter, der fik høje ESA-doser ved *baseline*. Generelt gælder det, at jo højere *baseline* ESA-dosis er, jo dybere vil det indledende fald i Hb-niveauerne være, før niveauerne gradvist vender tilbage til *baseline* Hb i uge 16 til 20 (se pkt. 5.1 for Hb-forløbet under behandlingen i individuelle studier). Nødbehandling, såsom RBC-transfusion eller ESA-behandling, kan overvejes i overgangsfasen, hvis Hb-værdierne falder til under 9,0 g/dl, eller hvis responset anses for ikke acceptabelt. Patienter, der får RBC-transfusioner, anbefales at fortsætte behandlingen med Vafseo i transfusionsperioden. Vafseo bør sættes midlertidigt på pause under nødbehandling med ESA og kan genoptages, når Hb-niveauerne er ≥ 10 g/dl (se pkt. 4.2).

Utilstrækkeligt respons på behandling

Et utilstrækkeligt respons på behandling med vadadustat bør medføre en søgning efter kausale faktorer. En reticulocytælling bør overvejes som en del af evalueringen. Hvis typiske årsager til udeblevet respons udelukkes, og patienten har reticulocytopeni, bør en undersøgelse af knoglemarven overvejes. Hvis der ikke efter 24 ugers behandling kan identificeres en årsag til et utilstrækkeligt respons, som kan korrigeres, bør Vafseo seponeres.

Misbrug

Misbrug kan medføre en kraftig stigning i volumen af røde blodceller. Dette kan være forbundet med livstruende komplikationer.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vadadustat var metabolisk stabilt *in vitro*, og metabolisme via cytochrom P450 (CYP) var minimal. De involverede metaboliske pathways var oxidation og hovedsageligt glucuronidation. Den væsentligste cirkulerende metabolit vadadustat-O-glucuronid blev katalyseret af multiple uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferaser (UGT, UGT1A1, 1A7, 1A8 og 1A9).

Vadadustat har potentielt klinisk relevante interaktioner med substrater for brystcancerresistensprotein (BCRP), OAT3-substrater, OAT1/3-hæmmere og CYP2C9-substrater med et snævert terapeutisk indeks.

Vadadustat inducerede CYP2B6, hæmmede CYP2C8 og forårsagede nedregulering af CYP3A4 i *in vitro*-eksperimenter. Disse interaktioner er imidlertid ikke blevet undersøgt *in vivo*.

Andre lægemidlers virkning på vadadustats farmakokinetik

Jerntilskud, fosfatbindere og andre lægemidler, hvor den primære komponent består af multivalente kationer.

Samtidig administration med orale jerntilskud (f.eks. jerncitrat, jernsulfat, natriumjerncitrat), produkter, der indeholder jern, jernholdige fosfatbindere (f.eks. jerncitrat, sucroferrioxhydroxid) og ikke-jernholdige fosfatbindere (calciumacetat, sevelamercarbonat) nedsætter eksponeringen (C_{\max} og AUC) for vadadustat.

Samtidig administration af orale jernbaserede lægemidler nedsætter vadadustats biotilgængelighed med op til 90 % og 92 %, hvad angår AUC_{∞} og C_{\max} .

Samtidig administration af ikke-jernholdige fosfatbindere nedsætter vadadustats biotilgængelighed med op til 55 % og 52 % for AUC_{∞} og C_{\max} .

Vafseo skal administreres mindst 1 time før orale jerntilskud, produkter, hvor den primære komponent består af jern, eller jernholdige fosfatbindere. Da vadadustat kan danne et kelat med multivalente kationer, skal Vafseo administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter ikke-jernholdige fosfatbindere eller andre lægemidler, hvor den primære komponent består af multivalente kationer, såsom calcium, magnesium eller aluminium.

Hæmmere af organisk anion-transporter (OAT) OAT1/OAT3

Samtidig administration med probenecid, en OAT1/OAT3-hæmmer, øgede vadadustats AUC-værdier næsten 2 gange. Hvis der finder samtidig administration sted med stærke eller moderate OAT1- eller OAT3-hæmmere (f.eks. benzylpenicillin, teriflunomid eller p-aminohippursyre), skal patienten behandles med forsigtighed og evalueres for uforholdsmæssigt store virkninger af vadadustat. Vedrørende potentielle bivirkninger og dosisjustering i tilfælde af hurtig Hb-stigning henvises til pkt. 4.8 og 4.2.

Vadadustats virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

BCRP-substrater og nogle statiner

Vadadustat kan øge BCRP-substraters og nogle statiners AUC ved samtidig administration. Det kan være nødvendigt med dosisjustering af samtidigt ordinerede BCRP-substrater. Følgende er blevet undersøgt (se tabel 2).

Tabel 2: Potentielt klinisk betydende lægemiddelinteraktioner mellem vadadustat og BCRP-substrater samt udvalgte statiner

Samtidigt administreret lægemiddel	Virkning på koncentrationen	Klinisk kommentar
sulfasalazin	4,5 gange ↑ sulfasalazin AUC, ingen væsentlig ændring i eksponering for aktive metabolitter	Monitorér for tegn på bivirkninger af sulfasalazin.

Samtidigt administreret lægemiddel	Virkning på koncentrationen	Klinisk kommentar
simvastatin	~2 gange ↑ simvastatin AUC	Begræns den højeste dosis simvastatin hos CKD-patienter, der får Vafseo, til 20 mg dagligt. Monitorér for tegn på bivirkninger af simvastatin.
rosuvastatin	2 til 3 gange ↑ rosuvastatin AUC og C_{max}	Begræns den højeste dosis rosuvastatin hos CKD-patienter, der får Vafseo, til 10 mg dagligt. Monitorér for tegn på bivirkninger af rosuvastatin.

Foruden sulfasalazin, simvastatin og rosuvastatin skal der monitoreres for tegn på uforholdsmæssigt stor virkning af samtidigt administrerede BCRP-substrater, såsom fluvastatin, nelfinavir, pitavastatin og topotecan, og for behovet for dosisreduktioner af disse.

OAT3-substrater

Vadadustat kan øge OAT3-substraters AUC ved samtidig administration. AUC for furosemid (40 mg) steg 2 gange efter multiple doser Vafseo (600 mg én gang dagligt). Monitorér for tegn på uforholdsmæssigt stor virkning af de samtidigt administrerede OAT3-substrater, såsom famotidin, furosemid, methotrexat, olmesartan, sitagliptin og zidovudin.

Det kan være nødvendigt med dosisjustering af samtidigt administrerede OAT3-substrater.

CYP2C9-substrater

Administration af vadadustat (600 mg) samtidigt med celecoxib (200 mg) øgede celecoxibs C_{max} og AUC med henholdsvis 60 % og 11 %. Patienter, der får warfarin eller andre snævre terapeutiske CYP2C9-substrater (f.eks. phenytoin), skal derfor behandles med forsigtighed og evalueres for uforholdsmæssigt store virkninger, når de behandles med vadadustat.

CYP2B6-substrater

Vadadustat er en inducer af CYP2B6 *in vitro*. Samtidig administration af vadadustat med følsomme CYP2B6-substrater (f.eks. efavirenz, bupropion) kan ændre deres farmakokinetik, og der skal derfor udvises forsigtighed, når vadadustat administreres sammen med CYP2B6-substrater.

CYP3A4-substrater

Baseret på *in vitro*-data kan vadadustat have potentiale til CYP3A4-nedregulering. Samtidig administration af vadadustat og CYP3A4-substrater kan ændre deres farmakokinetik. Der skal derfor udvises forsigtighed, når vadadustat administreres samtidigt med CYP3A4-substrater.

CYP2C8-substrater

Baseret på *in vitro*-data kan vadadustat hæmme CYP2C8 og kan dermed øge eksponeringen for CYP2C8-substrater. Der skal derfor udvises forsigtighed, når vadadustat administreres samtidigt med CYP2C8-substrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Dyreforsøg har ikke vist virkninger af vadadustat på fertiliteten (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vadadustat til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vadadustat undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om vadadustat udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at vadadustat udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med vadadustat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vafseo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne er baseret på puljede data fra to aktivt kontrollerede studier af DD-CKD, hvor 1 947 patienter blev behandlet med Vafseo, og 1 955 blev behandlet med darbepoetin alfa, herunder 1 514, der blev eksponeret i mindst 6 måneder, og 1 047, der blev eksponeret i mere end et år for Vafseo.

De hyppigste bivirkninger (> 10 %) hos patienter, der behandles med vadadustat, er tromboemboliske hændelser (13,7 %), diarré (12,7 %) og hypertension (11,1 %).

De hyppigste (≥ 1 %) alvorlige bivirkninger hos patienter, der behandles med vadadustat, er tromboemboliske hændelser (10,0 %), hypotension (1,6 %) og hypertension (1,1 %).

Bivirkninger i tabelform

Alle bivirkningerne er anført efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data), og de er vist i tabel 3.

Tabel 3: Bivirkninger

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		Hovedpine Krampeanfald ^a	
Vaskulære sygdomme	Hypertension Tromboemboliske hændelser ^a	Hypotension Overfølsomhed	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste	
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Forstoppelse Kvalme Opkastning Øvre mavesmerter	

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser		Forhøjede leverenzym ^b	Blodbilirubin forhøjet

a) For yderligere detaljer, se "Tromboemboliske hændelser" og "Krampeanfald" herunder.

b) Indbefatter de foretrukne termer transaminaser forhøjede, ALAT forhøjet, ASAT forhøjet, leverenzym forhøjet, abnorm leverfunktionstest.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tromboemboliske hændelser

Hændelser med slagtilfælde forekom hos 0,8 % vs. 0,9 % (0,5 vs. 0,5 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Hændelser med dyb venetrombose forekom hos 0,7 % vs. 0,5 % (0,4 vs. 0,3 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Lungeemboli-hændelser forekom hos 0,3 % vs. 0,5 % (0,2 vs. 0,3 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Hændelser med transitoriske iskæmiske anfald forekom hos 0,8 % vs. 0,4 % (0,5 vs. 0,3 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Hændelser med akut myokardieinfarkt forekom hos 4,3 % vs. 4,2 % (3,1 vs. 2,9 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Hændelser med arteriovenøs grafttrombose forekom hos 1,1 % vs. 1,1 % (0,9 vs. 1,0 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Hændelser med arteriovenøs fisteltrombose forekom hos 3,0 % vs. 2,3 % (2,1 vs. 1,6 hændelser/100 PY) i hhv. vadadustat- og darbepoetin alfa-grupperne.

Vedrørende oplysninger om kardiovaskulær og mortalitetsrisiko og tromboemboli, se pkt. 4.4 og 5.1.

Forhøjede leverenzym og forhøjet blodbilirubin

Hepatocellulær skade, der tilskrives Vafseo, er rapporteret med hyppigheden ikke almindelig (hos mindre end 0,2 % af patienterne). Hovedparten af hændelserne var ikke-alvorlige, asymptomatiske og fortog sig efter seponering af Vafseo. Tidspunktet for debut var generelt inden for de første 3 måneder af behandlingen. Unormale leverenzymtests: forhøjet serum ALAT (3 x ULN), ASAT (3 x ULN) og bilirubin (2 x ULN) blev observeret hos hhv. 1,8 %, 1,4 % og 0,3 % af patienterne behandlet med Vafseo.

Der var én alvorlig utilsigtet hændelse af hepatocellulær skade med gulsot hos en patient i et NDD-CKD klinisk studie, som opstod ca. 8 uger efter initiering af Vafseo. Dette tilfælde var multifaktoriel og fortog sig, efter at Vafseo og andre samtidige lægemidler blev seponeret. Dette ene tilfælde opfyldte ikke Hy's lovkriterier på grund af en signifikant forhøjet basisk fosfatase (*alkaline phosphatase*, ALP), som gik forud for bilirubinforhøjelsen, hvilket indikerer kolestase som en medvirkende faktor til det forhøjede bilirubin.

Krampeanfald

Hos DD-CKD-patienter forekom krampeanfald hos 1,6 % (1,1 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i vadadustat-gruppen og hos 1,6 % (1,3 patienter med hændelser pr. 100 patientårs eksponering) i darbepoetin alfa-gruppen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med vadadustat kan medføre udvidelse af de farmakologiske virkninger, såsom forhøjet Hb og sekundær polycytæmi. Symptomer på overdosering med vadadustat skal behandles, som det er klinisk relevant (f.eks. reduktion af Vafseo-dosen eller seponering), med nøje monitorering og behandling, som det er klinisk indiceret. Ca. 16 % af vadadustat-dosen fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod anæmi, andre midler mod anæmi, ATC-kode: B03XA08

Virkningsmekanisme

Vadadustat er en hypoksi-inducerbar faktor prolyl-hydroxylasehæmmer, som medfører øgede celleniveauer af hypoksi-inducerbar faktor og dermed stimulerer produktionen af endogen erythropoietin (EPO), hvilket øger jernmobiliseringen og produktionen af røde blodceller, som medfører en gradvis stigning i Hb (se figur 1 og 2).

Hjerteelektrofysiologi

Vadadustat forårsagede ikke klinisk betydende QTc-forlængelse efter en dosis på 600 mg og 1200 mg hos raske forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen og sikkerheden af vadadustat indgivet én gang dagligt til behandling af anæmi hos voksne patienter med CKD blev undersøgt sammenlignet med darbepoetin alfa i to globale, randomiserede, aktivkontrollerede, åbne, non-inferioritets-multicenterstudier hos DD-patienter.

Populationen med DD-CKD til Vafseo var i alderen 19 til 93 år, 55,9 % var mænd, og den procentvise andel kaukasiske, latinamerikanske, sorte (inklusive afroamerikanere) og asiatiske patienter var henholdsvis 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % og 4,5 %.

I begge studierne blev non-inferioritet for vadadustat i forhold til darbepoetin alfa konstateret, hvis den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet for forskellen i estimeret middelændring i gennemsnitligt Hb fra *baseline* i de 2 behandlingsgrupper var større end den forudspecificerede non-inferioritetsmargen på -0,75 g/dl.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få Vafseo med en startdosis på 300 mg én gang dagligt eller darbepoetin alfa administreret subkutant eller intravenøst i henhold til ordinationsoplysningerne i 52 uger med henblik på evaluering af effektendepunkterne. Vafseo blev titreret i trinvis øgninger/reduktioner på 150 mg op til 600 mg for at nå patientens Hb-mål. Efter 52 uger fortsatte patienterne med forsøgsbehandlingen for at vurdere langtidssikkerheden, indtil de hændelsesdrevne endepunkter, større utilsigtet kardiovaskulær hændelse (MACE), blev nået. Det primære effektendepunkt for alle studierne var forskellen i middelændring i Hb fra *baseline* til den primære evalueringsperiode (uge 24 til 36). Det vigtigste sekundære effektendepunkt var forskellen i middelændring i Hb fra *baseline* til den sekundære evalueringsperiode (uge 40 til 52). Det primære

sikkerhedsendepunkt var tid til første MACE. MACE var defineret som mortalitet uanset årsag, ikke-fatalt myokardieinfarkt (MI) og ikke-fatalt slagtilfælde.

Behandling af anæmi

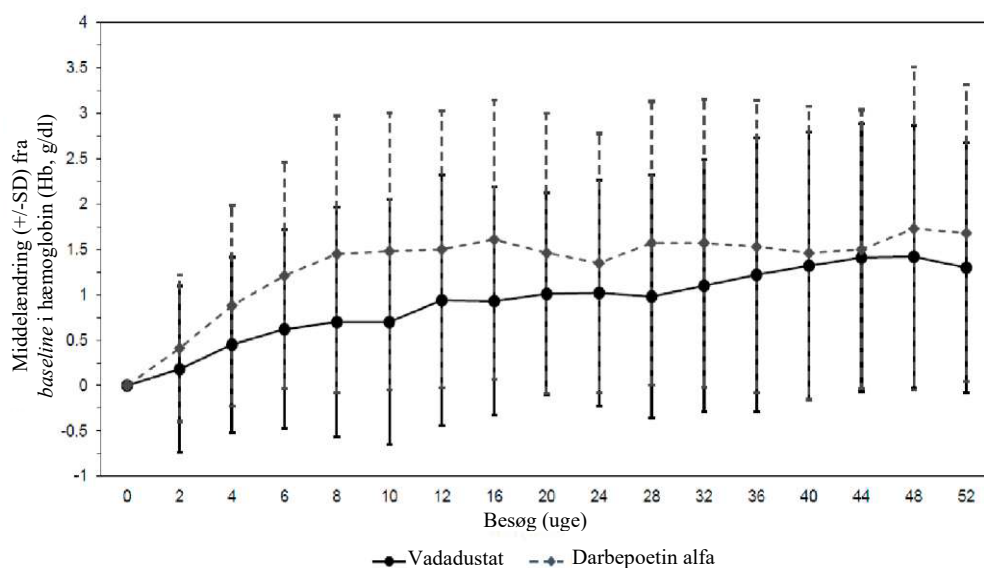
De to studier INNO₂VATE 1 og INNO₂VATE 2 blev udført hos voksne DD-CKD-patienter med Hb-værdier ved *baseline* på 8,0 til 11,0 g/dl i USA og 9,0 til 12,0 g/dl uden for USA. INNO₂VATE 1 inkluderede patienter, der udviklede DD-CKD og begyndte i dialyse inden for 16 uger efter påbegyndelse af deres forsøgsdeltagelse, og som var naive i forhold til erythropoiesestimulerende middel (ESA), havde begrænset tidligere brug af ESA eller var vedligeholdt på ESA. INNO₂VATE 2 inkluderede patienter på kronisk vedligeholdelsesdialyse i mere end 12 uger, som var skiftet fra tidligere ESA-behandling. I begge studierne opfyldte Vafseo det primære Hb-endepunkt i henhold til den foruddefinerede non-inferioritetsmargen (-0,75 g/dl). Resultaterne for de primære og sekundære effektendepunkter er angivet i tabel 4. Hb-forløbet under behandlingen i individuelle studier kan ses i figur 1 og figur 2.

Tabel 4: INNO₂VATE-studier

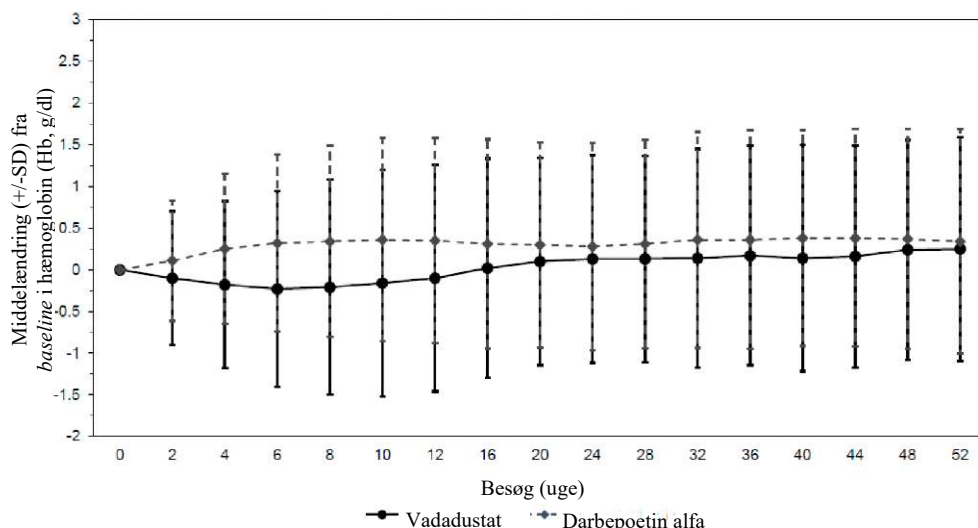
Hb (g/dl)	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
	Vafseo N = 181	Darbepoetin alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoetin alfa N = 1777
Middelværdi (SD) ved <i>baseline</i>	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Middelværdi for primært endepunkt uge 24 til 36 (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Tilpasset middellændring fra <i>baseline</i> (LSM) [95 % CI]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Middelværdi for vigtigste sekundære endepunkt uge 40 til 52 (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Tilpasset middellændring fra <i>baseline</i> (LSM) [95 % CI]	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

CI: konfidensinterval; LSM: *least squares mean*; SD: standardafvigelse

Figur 1: Middellændring (+/-SD) fra *baseline* i Hb (g/dl) for INNO₂VATE 1-korrektion



Figur 2: Middellændring (+/-SD) fra *baseline* i Hb (g/dl) for INNO₂VATE 2-konversion



Kardiovaskulære resultater

Forekomsten af større kardiovaskulære utilsigtede hændelser (MACE) blev evalueret som en del af evalueringen af den langsigtede sikkerhed i de to globale studier af virkning hos DD-CKD-patienter. Vafseo opfyldte det sammensatte primære sikkerhedsendepunkt, som var defineret som non-inferioritet for Vafseo i forhold til darbepoetin alfa, hvad angik tid til forekomst af MACE for den globale studiepopulation (1,3 NI-margen [HR (95 % CI) var 0,96 (0,83; 1,11)]) (se tabel 5).

Tabel 5: INNO₂VATE-analyse* af det sammensatte 3-punkts-MACE og individuelle kardiovaskulære endepunkter

	Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1955 n (%)	Hazard ratio [95 % CI]
Alle større utilsigtede kardiovaskulære hændelser (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Mortalitet uanset årsag	253 (13,0)	253 (12,9)	
Ikke-fatalt myokardieinfarkt	76 (3,9)	87 (4,5)	
Ikke-fatalt slagtilfælde	26 (1,3)	37 (1,9)	

*MACE-analyserne blev udført på randomiserede forsøgspersoner, som fik mindst 1 dosis studiebehandling. CI: konfidensinterval, MACE: større utilsigtede kardiovaskulære hændelser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vafseo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af anæmi i forbindelse med kroniske lidelser (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vadadustat absorberes hurtigt efter orale enkeltdoser og gentagne orale doser. Mediantiden til maksimale plasmakoncentrationer (T_{max}) er ca. 2 til 3 timer.

Der er ikke observeret væsentlig akkumulering efter gentagen dosering hos raske forsøgspersoner.

Vafseo kan administreres med eller uden mad. Administration af en 450 mg Vafseo tablet med et fedtrigt standardmåltid reducerede C_{max} med 27 % og reducerede AUC med 6 % i forhold til faste.

Fordeling

Vadadustat binder sig i høj grad til protein (mere end eller lig med 99,5 % i human plasma). Blod/plasma-middelratioen var mindre end 1 (0,50 til 0,55), hvilket tyder på minimal sekvestring i røde blodceller (RBC). Hos patienter med CKD var det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd/F) 11,6 l.

Biotransformation

Vadadustat metaboliseres primært via direkte glucuronidation ved hjælp af UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymet til O-glucuronidkonjugater. Hovedmetabolitten er vadadustat-O-glucuronid (15 % af AUC af plasmaradioaktivitet). Vadadustatacylglucuronid (0,047 % af den samlede radioaktivitet i plasma) er en mindre betydningsfuld metabolit. Vadadustats metabolitter er ikke aktive.

Elimination

Halveringstiden af vadadustat hos DD-CKD-patienter var 9,2 timer. Efter administration af en enkelt oral dosis radioaktivt mærket vadadustat 650 mg til raske forsøgspersoner blev 85,9 % af dosen genfundet (58,9 % i urin og 26,9 % i fæces). Udskillelsen var for vadadustat (uændret form) mindre end 1 % i urin og ca. 9 % i fæces.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Vadadustats eksponering hos DD-CKD-patienter var ca. 2 gange højere sammenlignet med raske forsøgspersoner. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i farmakokinetik (C_{max} , AUC eller middelhalveringstid), når Vafseo blev administreret 4 timer før dialyse eller 2 timer efter dialyse.

Nedsat leverfunktion

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) havde ingen væsentlig indvirkning på AUC eller C_{max} for vadadustat sammenlignet med raske forsøgspersoner. Halveringstiden og den tilsyneladende samlede kropsclearance for vadadustat var sammenlignelig hos forsøgspersoner med normal leverfunktion og forsøgspersoner med moderat leverfunktion. Vadadustat er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

Alder, køn, race og kropsvægt

Farmakokinetisk populationsanalyse tydede ikke på, at alder (19 til 104 år), køn, race eller kropsvægt (47 til 118 kg) havde nogen klinisk betydningsfulde virkninger på vadadustats farmakokinetik.

En følsomhedsanalyse ved ekstremerne for legemsvægt (30,1 til 204 kg) viste, at dosistitreringsalgoritmen førte til forventede Hb-niveauer ved grænserne for det prædefinerede vindue på 10 til 12 g/dl. Derfor foreslås der ingen dosisjustering ved ekstremerne for legemsvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske forsøg blev der observeret mortalitet hos mus, rotter, kaniner og hunde som følge af unormalt store farmakologiske virkninger, såsom polycytæmi og hyperviskositet af blodet, der medførte trombose og organinfarkt ved dosisniveauer, der var klinisk relevante (begyndende ved eksponeringer på 0,04 gange den maksimale anbefalede terapeutiske dosis på 600 mg).

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale.

Vadadustat var ikke teratogent hos moderdyrene hos hverken rotterne eller kaninerne op til det højeste testede dosisniveau (henholdsvis 160 mg/kg/dag og 50 mg/kg/dag), svarende til henholdsvis 1,7 og 0,16 gange den humane eksponering ved dosen på 600 mg (baseret på AUC hos NDD-CDK-patienter). Der blev kun bemærket virkninger på udviklingen hos rotter ved dosisniveauer svarende til 1,7 gange den humane eksponering ved dosen på 600 mg, der var kendetegnet ved et fald i føtal kropsvægt og en forøget forekomst af reduceret ossifikation af skelettet, som begge blev betragtet som sekundære i forhold til faldet i kropsvægt og fødeindtagelse hos de drægtige moderdyr. I et dosisfastsættende studie hos rotter var der imidlertid ved doser, der forårsagede væsentlig maternal toksicitet, en stigning i postimplantationstab ved ≥ 120 mg/kg/dag og reduceret føtal kropsvægt ved 240 mg/kg/dag, men ingen teratogenicitet.

Vadadustat blev udskilt i mælken hos rotter med en mælk/plasma-ratio på op til 14,49.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Natriumstivelsesglycolat
Hypromellose (E 464)
Silica, kolloid vandfri (E 551)
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172) (Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter)
Rød jernoxid (E 172) (Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter)
Jern(II,III)oxid (E 172) (Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolie-blister med 14 x 150 mg filmovertrukne tabletter
98 tabletter i 7 PVC/aluminiumsfolie-blister med 14 x 150 mg filmovertrukne tabletter

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolie-blistere med 14 x 300 mg filmovertrukne tabletter

98 tabletter i 7 PVC/aluminiumsfolie-blistere med 14 x 300 mg filmovertrukne tabletter

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolie-blistere med 14 x 450 mg filmovertrukne tabletter

98 tabletter i 7 PVC/aluminiumsfolie-blistere med 14 x 450 mg filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Tyskland

tlf. +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1725/001

EU/1/23/1725/002

EU/1/23/1725/003

EU/1/23/1725/004

EU/1/23/1725/005

EU/1/23/1725/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. april 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikomindring) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter
vadadustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én filmovertrukket tablet indeholder 150 mg vadadustat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vafseo 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter
vadadustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Medice

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter
vadadustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én filmovertrukket tablet indeholder 300 mg vadadustat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vafseo 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter
vadadustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Medice

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter
vadadustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én filmovertrukket tablet indeholder 450 mg vadadustat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

98 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vafseo 450 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter
vadadustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Medice

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vafseo 150 mg filmoovertrukne tabletter

Vafseo 300 mg filmoovertrukne tabletter

Vafseo 450 mg filmoovertrukne tabletter

vadadustat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vafseo
3. Sådan skal du tage Vafseo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vafseo er et lægemiddel, der øger mængden af hæmoglobin (proteinet i dine røde blodlegemer, der transporterer ilt rundt i kroppen) og antallet af røde blodlegemer i blodet. Det indeholder det aktive stof vadadustat.

Vafseo bruges til behandling af symptomer på anæmi (lave niveauer af røde blodlegemer eller hæmoglobin i blodet) i forbindelse med kronisk nyresygdom (CKD) hos voksne, der er i kronisk vedligeholdelsesdialyse. Når mængden af hæmoglobin eller antallet af røde blodlegemer er lavt, er der risiko for, at cellerne i kroppen får for lidt ilt. Symptomerne på anæmi kan være træthed, svaghed eller åndenød.

Sådan virker Vafseo

Vafseo øger niveauet af et stof, der hedder "hypoksi-inducerbar faktor" (HIF), som øger produktionen af røde blodlegemer, når iltniveauet er lavt. Ved at øge HIF-niveauerne øger Vafseo produktionen af røde blodlegemer og niveauet af hæmoglobin. Det forbedrer iltforsyningen til kroppen og kan mindske symptomerne på anæmi.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vafseo

Tag ikke Vafseo

- hvis du er allergisk over for vadadustat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Vafseo, hvis du:

- har haft **blodpropper** tidligere og/eller har risikofaktorer for blodpropper. Dette lægemiddel øger produktionen af røde blodlegemer og kan derfor øge risikoen for at få blodpropper. Eksempler på risikofaktorer er:
 - overvægt
 - diabetes
 - hjertesygdomme
 - længere tids sengeleje på grund af operation eller sygdom
 - indtagelse af oral præventionDet er vigtigt, at du fortæller lægen om tidligere hjerteanfald, slagtilfælde, blodpropper eller risikofaktorer, så lægen kan afgøre, om dette lægemiddel er egnet til behandling af din anæmi. Kontakt straks lægen, hvis du mener, at du har udviklet en blodprop. Du kan finde en beskrivelse af de mulige symptomer på blodpropper i punkt 4.
- har **for højt blodtryk** (hypertension). Vafseo kan forværre dit høje blodtryk. Derfor er det meget vigtigt, at du tager din blodtryksænkende medicin regelmæssigt, og at du kontrollerer dit blodtryk ofte.
- har **svær leversygdom**
- har et **krampeanfald** eller mulige advarselstegn om, at der kan opstå et **krampeanfald**, såsom hovedpine, irritabilitet, frygt, forvirring eller usædvanlige følelser
- skifter fra **høje doser af erythropoiesestimulerende midler (ESA)**, da du kan have behov for en transfusion af røde blodlegemer eller supplerende ESA, mens lægen justerer din Vafseo-dosis.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Vafseo, hvis du har en eller flere af ovenstående tilstande.

Misbrug kan føre til en stigning i røde blodlegemer og dermed gøre blodet mere tykt. Dette kan forårsage livstruende problemer med hjertet eller blodkarrene.

Blodprøver

Kronisk nyresygdom kan forårsage anæmi, som kan øge risikoen for hjerte-karproblemer og endda for at dø. Derfor er det vigtigt at behandle din anæmi. Din læge vil kontrollere mængden af hæmoglobin i dit blod regelmæssigt.

Behandlingen kan øge leverenzymerne. Din læge vil regelmæssigt kontrollere mængden af disse enzymer i dit blod i starten af din behandling og derefter månedligt i de første 3 måneder af din behandling.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke få Vafseo. Der er utilstrækkelig information om brug af det til den aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Vafseo

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Vafseo kan påvirke andre lægemidlers virkning, og andre lægemidler kan påvirke Vafseos virkning.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget eller tager et eller flere af følgende lægemidler:

- lægemidler til sænkning af fosfatindholdet i blodet (kaldet **fosfatbindere**), som for eksempel **sevelamercarbonat** eller **calciumacetat**, og lægemidler eller tilskud, der **indeholder jern**, såsom **jerncitrat**, **sucroferrioxhydroxid**, **jernsulfat**, **natriumjerncitrat**
- **probenecid**, et lægemiddel til behandling af urinsyreigt
- **sulfasalazin**, et lægemiddel til behandling af svær tarmbetændelse eller ledbetændelse som følge af gigt
- lægemidler, der kaldes **statiner**, til sænkning af kolesterol i blodet (blandt andet **simvastatin**, **rosuvastatin**, **fluvastatin** eller **pitavastatin**)
- **furosemid** eller **olmesartan**, lægemidler til behandling af for højt blodtryk

- **nelfinavir, efavirenz** eller **zidovudin**, lægemidler til behandling af hiv
- **topotecan**, et lægemiddel til behandling af kræft
- **famotidin**, et lægemiddel til behandling af mavesår
- **methotrexat**, et lægemiddel til behandling af kræft og autoimmune sygdomme
- **sitagliptin**, et lægemiddel til behandling af diabetes
- **celecoxib**, et lægemiddel til behandling af smerter og betændelse
- **warfarin**, et lægemiddel til forebyggelse af blodpropper
- **phenytoin**, et lægemiddel til behandling af epilepsi
- **benzylpenicillin**, et lægemiddel til behandling af infektioner
- **teriflunomid**, et lægemiddel til behandling af multipel sklerose
- **p-aminohippursyre**, et diagnostisk stof, der bruges til undersøgelse af nyrerne
- **bupropion**, et lægemiddel til behandling af depression

Lægen vil beslutte, hvordan du skal bruge disse lægemidler, mens du bliver behandlet med Vafseo.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er uvist, om vadadustat udskilles i modermælk

Din læge vil afgøre, om du kan tage Vafseo, mens du er gravid eller ammer.

Det er uvist, om Vafseo påvirker fertiliteten.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Vafseo vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vafseo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage Vafseo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din dosis

Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis Vafseo du skal tage. Behandlingen med Vafseo vil som regel starte med en daglig dosis på 300 mg. Derefter kan lægen enten øge eller sænke din daglige dosis i trin på 150 mg. Den laveste dosis er 150 mg dagligt, og den højeste dosis er 600 mg dagligt.

Tag altid Vafseo efter lægens anvisninger.

Det er vigtigt, at lægen kontrollerer mængden af hæmoglobin i dit blod regelmæssigt. Ud fra disse testresultater vil lægen eventuelt øge eller sænke din dosis. Hvis mængden af hæmoglobin i dit blod bliver for høj, vil din behandling blive stoppet. Du må ikke genoptage behandlingen, før lægen siger, at du skal, og du må kun tage den dosis, som lægen ordinerer.

Sådan tages Vafseo

- Vafseo filmovertrukne tabletter tages gennem munden med vand.
- Tag din Vafseo tablet hel uden at tygge eller knuse den.
- Tag din Vafseo dosis én gang dagligt.
- Vafseo kan tages med mad eller mellem måltiderne.
- Du kan tage Vafseo når som helst før, under eller efter dialysen.

Fosfatbindere og Vafseo

Hvis du bliver behandlet med fosfatbindere, som ikke inkluderer jern (for eksempel sevelamercarbonat eller calciumacetat), eller lægemidler, der indeholder calcium, magnesium eller aluminium, skal du

tage Vafseo mindst 1 time før eller 2 timer efter, at du tager disse lægemidler, ellers vil vadaustat ikke blive optaget ordentligt i din krop. Hvis den fosfatbinder, du tager, indeholder jern, skal du se nedenstående oplysninger.

Jernholdige præparater og Vafseo

Hvis du tager lægemidler, der indeholder jern, eller fosfatbindere, der indeholder jern, skal du tage Vafseo mindst 1 time før disse præparater. Vadaustat vil ikke blive optaget ordentligt i din krop, hvis du ikke følger disse anvisninger.

Hvis du har taget for meget Vafseo

Hvis du har taget flere tabletter eller en højere dosis, end du skulle, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage Vafseo

- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du må ikke tage to tabletter på én dag.
- Hvis der er **mere end 24 timer** (1 dag) til din næste planlagte dosis, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt og tage den næste dosis på den næste planlagte dag.
- Hvis der er **mindre end 24 timer** (1 dag) til din næste planlagte dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på den næste planlagte dag.

Hvis du holder op med at tage Vafseo

Hvis du holder op med at tage Vafseo, kan din anæmi blive værre. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen siger, at du skal.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige alvorlige bivirkninger

Kontakt **straks** lægen, hvis du får et eller flere af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- for højt blodtryk (hypertension)
- blodpropper (tromboemboliske hændelser), som kan føre til:
 - hjerteanfald (myokardieinfarkt) med symptomer som smerter i brystet og/eller andre dele af kroppen, svimmelhed, åndenød, kvalme eller opkastning, angst
 - slagtilfælde med symptomer som pludselig voldsom hovedpine, krampeanfald, tab af koordinationsevne, balancetab
 - blodprop i et blodkar i lungen (lungeemboli) med symptomer som smerter i brystet eller øverst i ryggen, vejrtrækningsbesvær, hoste med blodigt opspyt
 - blodprop i en vene, såsom i benet (dyb venetrombose) med symptomer som smertefuld hævelse og rødme
 - ”mini-slagtilfælde” (forbigående iskæmisk anfald, TIA) med symptomer som tale- og synsforstyrrelse og følelseløshed eller svaghed i ansigt, arme og ben
 - stenose (arteriovenøs fisteltrombose og arteriovenøs grafttrombose) med symptomer som blårode, svulmende vener set gennem huden, som ligner åreknuder.

Andre mulige bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- krampeanfald
- lavt blodtryk (hypotension)
- overfølsomhed
- hoste
- forstoppelse
- kvalme
- opkastning
- smerter øverst i maven
- forhøjede leverenzzymer

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjet mængde bilirubin (et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer) i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vafseo indeholder

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter

- Aktivt stof: vadadustat. Én filmovertrukket tablet indeholder 150 mg vadadustat.

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter

- Aktivt stof: vadadustat. Én filmovertrukket tablet indeholder 300 mg vadadustat.

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter

- Aktivt stof: vadadustat. Én filmovertrukket tablet indeholder 450 mg vadadustat

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460), natriumstivelsesglycolat, hypromellose (E 464), silica, kolloid vandfri (E 551), magnesiumstearat. Se punkt 2 "Vafseo indeholder natrium".

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol (E 1203), macrogol (E 1521), talkum (E 553b), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172) (kun til 300 mg), rød jernoxid (E 172) og jern(II,III)oxid (E 172) (begge kun til 450 mg).

Udseende og pakningsstørrelser

Vafseo 150 mg filmovertrukne tabletter er runde og hvide med "VDT" præget på den ene side og "150" på den anden side.

Vafseo 300 mg filmovertrukne tabletter er ovale og gule med "VDT" præget på den ene side og "300" på den anden side.

Vafseo 450 mg filmovertrukne tabletter er ovale og lyserøde med "VDT" præget på den ene side og "450" på den anden side.

Vafseo filmovertrukne tabletter fås i æsker med 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i PVC/aluminiumsfolie-blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Tyskland

tlf. +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.