

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita
Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita
Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 150 mg ta' vadadustat

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 300 mg fiha 300 mg ta' vadadustat

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 450 mg fiha 450 mg ta' vadadustat

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi bojod b'dijametru ta' 8 mm, imnaqqxa b'"VDT" fuq naħa u "150" fuq in-naħa l-oħra.

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli sofor ta' forma ovali b'wisa' ta' 8 mm, tul ta' 13 mm, imnaqqxa b'"VDT" fuq naħa u "300" fuq in-naħa l-oħra.

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli roża ta' forma ovali b'wisa' ta' 9 mm, tul ta' 15 mm, imnaqqxa b'"VDT" fuq naħa u "450" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vafseo huwa indikat għat-trattament ta' anemija sintomatika assoċjata ma' mard kroniku tal-kliwi (CKD, *chronic kidney disease*) fl-adulti fuq dijalisi ta' manteniment kronika.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Vadadustat għandu jinbenda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-anemija. Kull kawża oħra ta' anemija għandha tiġi evalwata qabel ma tinbenda t-terapija b'Vafseo, u meta jiġi deċiż li tiżdied id-doża.

Is-sintomi ta' anemija u l-kundizzjonijiet jew mard b'konsegwenza tagħha jistgħu jvarjaw bl-età, is-sess, u l-effett totali tal-marda; hemm bżonn ta' evalwazzjoni minn tabib tal-kors kliniku u tal-kundizzjoni tal-pazjent individwali. Minbarra l-preżenza tas-sintomi ta' anemija, kriterji bħar-rata ta' tnaqqis tal-konċentrazzjoni tal-emoglobina (Hb), rispons preċedenti għal terapija bil-hadid, u r-riskju ta' bżonn ta' trasfużjoni taċ-ċelluli homor tad-demem (RBC, *red blood cells*) jistgħu jkunu kkunsidati fl-evalwazzjoni tal-kors kliniku u tal-kundizzjoni tal-pazjent individwali.

Požologija

Evalwazzjoni qabel l-għoti

Evalwazzjoni tal-ammont ta' hadid u fatturi nutrittivi

L-istat tal-hadid għandu jiġi evalwat fil-pazjenti kollha qabel u waqt it-trattament. Għandha tingħata terapija supplimentari tal-hadid meta l-ferritin fis-serum ikun inqas minn 100 mcg/L jew meta s-saturazzjoni ta' transferrin fis-serum tkun inqas minn 20%.

Bidu tad-doża

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 300 mg darba kuljum. Iżżidx id-doża aktar spiss minn darba kull 4 ġimgħat. It-tnaqqis fid-doża jista' jsir aktar frekwenti.

Pazjenti li jaqilbu minn sustanza li tistimola l-eritropoezi (ESA, erythropoiesis-stimulating agent)

Meta l-pazjenti jaqilbu minn ESA għal Vafseo, id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 300 mg darba kuljum.

Dawk il-pazjenti li jaqilbu minn doża għolja ta' ESA fil-linja bażi jistgħu jesperjenzaw tnaqqis inizjali fil-livelli ta' Hb qabel ma gradwalment imorru lura għal-livelli ta' Hb fil-linja bażi sa Ġimgħat 16 sa 20 (ara sezzjoni 5.1 għall-kors ta' Hb matul it-trattament fi studji individwali). Meta wieħed iqis iż-żieda gradwali f'Hb b'Vafseo, tista' tiġi kkunsidrata terapija ta' salvataġġ f'forma ta' trasfużjoni ta' RBC jew trattament b'ESA matul il-fażi ta' tranżizzjoni jekk il-valuri ta' Hb jinżlu taħt 9.0 g/dL jew ir-rispons jiġi kkunsidrat bħala mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti li jirċievu trasfużjonijiet ta' RBC huma rakkomandati li jkomplu t-trattament b'Vafseo matul il-perjodu ta' trasfużjoni. Vafseo għandu jitwaqqaf għal dawk il-pazjenti li qed jirċievu trattament ta' salvataġġ b'ESA temporanju u jista' jitkompla meta l-livelli ta' Hb ikunu ≥ 10 g/dL. Skont l-ESA li jintuża, it-twaqqif tat-trattament b'Vafseo għandu jiġi estiż għal:

- Jumejn wara l-aħħar doża ta' epoetin
- 7 ijiem wara l-aħħar doża ta' darbepoetin alfa
- 14-il jum wara l-aħħar doża ta' methoxy polyethylene glycol-epoetin beta.

Wara t-trattament ta' salvataġġ b'ESA, Vafseo għandu jerga' jinbenda bid-doża preċedenti jew b'doża waħda oghla, b'titrazzjoni sussegwenti skont il-linji gwida tat-titrazzjoni tad-doża mogħtija hawn taħt f'din is-sezzjoni.

Titrazzjoni tad-doża

Meta tibda jew taġġusta t-terapija, immonitorja l-livelli ta' Hb kull ġimagħatejn sakemm ikunu stabbli, imbagħad immonitorjahom mill-inqas darba fix-xahar. L-aġġustament tad-doża għandu jsir b'żidiet ta' 150 mg fil-medda ta' bejn 150 mg u d-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 600 mg biex jintlahqu jew jinżammu livelli ta' Hb bejn 10 sa 12 g/dL. Iżżidx id-doża aktar spiss minn darba kull 4 ġimgħat. It-tnaqqis fid-doża jista' jsir aktar frekwenti.

It-trattament m'għandux jitkompla għal aktar minn 24 ġimġha ta' terapija jekk ma tinkisibx żieda klinikament sinifikanti fil-livelli ta' Hb. Għandhom jiġu mfittxija u ttrattati spjegazzjonijiet alternattivi għal rispons inadegwat qabel ma jerġa' jinbeda Vafseo (ara Tabella 1).

Tabella 1: Titrazzjoni tad-doża ta' Vafseo

Bidla fil-Valur tal-Hb	Inqas minn 10 g/dL	10 sa 12 g/dL	Aktar minn 12 g/dL iżda inqas minn 13 g/dL	13 g/dL jew aktar
L-ebda żieda fl-Hb ta' aktar minn 1 g/dL f'perjodu ta' ġimagħtejn jew ta' aktar minn 2 g/dL f'4 ġimġhat	Żieda ta' 150 mg jekk ma kienx hemm żieda fid-doża fl-aħħar 4 ġimġhat	Żomm l-istess doża	Tnaqqis ta' 150 mg	Waqqaf temporanjament id-doża ta' Vafseo sakemm l-Hb tkun 12 g/dL jew inqas, imbagħad kompli b'doża ta' 150 mg inqas mid-doża ta' qabel it-twaqqif. Jekk il-pazjent kien qed jieħu 150 mg qabel it-twaqqif, kompli b'150 mg.
Żieda fl-Hb ta' aktar minn 1 g/dL fi kwalunkwe perjodu ta' ġimagħtejn jew ta' aktar minn 2 g/dL f'4 ġimġhat	Tnaqqis ta' 150 mg jew żomm* l-istess doża	Tnaqqis ta' 150 mg jew żomm* l-istess doża	Tnaqqis ta' 150 mg	

* It-tnaqqis tad-doża jista' ma jkunx meħtieġ f'każ ta' valur wiehed tal-Hb.

Monitoraġġ

Meta tibda jew taġġusta t-terapija, immonitorja l-livelli ta' Hb kull ġimagħtejn sakemm ikunu stabbli, imbagħad immonitorjahom mill-inqas darba fix-xahar.

L-ALT, l-AST, u l-bilirubina jridu jiġu evalwati qabel ma jinbeda Vafseo, kull xahar għal tliet xhur wara l-bidu u kif indikat klinikament minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża malli jiftakru matul l-istess jum, imbagħad il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu l-ghada. Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu doża doppja.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat. Vafseo mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) għax is-sigurtà u l-effikaċja ma gewx evalwati f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vafseo fil-popolazzjoni pedjatrika ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pillola miksija b'rita tingħata mill-ħalq mal-ikel jew fuq stonku vojta u għandha tinbela' sħiħa mingħajr ma tintmagħad.

Vafseo jista' jittiehed fi kwalunkwe hin qabel, waqt, jew wara d-dijalisi.

Vafseo għandu jingħata mill-inqas siegħa qabel supplimenti orali tal-ħadid, prodotti li l-komponent primarju tagħhom jikkonsisti minn ħadid jew sustanzi li jehlu mal-phosphate li fihom il-ħadid. Minhabba li vadadustat jista' jiffirma kelat b'katjoni multivalenti, Vafseo għandu jingħata mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara sustanzi li jehlu mal-phosphate li ma fihomx il-ħadid jew prodotti mediċinali oħra li l-komponent primarju tagħhom jikkonsisti minn katjoni multivalenti bħal calcium, magnesium jew aluminium (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju kardjovaskulari u ta' mortalità

Fi provi kliniċi kkontrollati, pazjenti b'CKD dipendenti fuq id-dijalisi (DD) ttrattati b'Vafseo esperjenzaw riskji simili għall-mewt, infart mijokardijaku u puplesija meta mqabbla ma' darbepoetin alfa (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi serji jew puplesija għandhom jiġu evalwati minnufih u ttrattati skont l-istandard tal-kura. Id-deċiżjoni li t-trattament jitwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għall-pazjent individwali.

Avvenimenti tromboemboliċi

L-avvenimenti tromboemboliċi kienu rrapportati li kienu komuni hafna fost il-pazjenti minn żewġ provi kliniċi kkontrollati b'sustanza attiva f'CKD (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, il-pazjenti b'fattori ta' riskju preeżistenti għal avveniment tromboemboliku u bi storja medika preċedenti ta' avvenimenti tromboemboliċi (eż., trombozi fil-vini tal-fond, emboliżmu pulmonari, u incidenti ċerebrovaskulari) għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Il-pazjenti b'sinjali u sintomi ta' avvenimenti tromboemboliċi għandhom jiġu evalwati minnufih u ttrattati skont l-istandard tal-kura. Id-deċiżjoni li t-trattament jitwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għall-pazjent individwali.

Indeboliment tal-fwied

Vafseo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Epatotossicità

Ġiet irrappurtata zieda fl-ALT, fl-AST (frekwenza komuni) u/jew fil-bilirubina (frekwenza mhux komuni) attribwita għal Vafseo (ara sezzjoni 4.8). L-ALT, l-AST, u l-bilirubina jridu jiġu evalwati qabel ma jinbeda Vafseo, kull xahar għal tliet xhur wara l-bidu u kif indikat klinikament minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.2).

Vafseo jrid jiġi mwaqqaf jekk iż-żidiet fl-ALT jew fl-AST ta' > 3x ULN ikunu akkumpanjati b'zieda fil-bilirubina ta' > 2x ULN, jew jekk ikun hemm ALT jew AST ta' > 3x ULN li jippersistu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Aggravar ta' pressjoni għolja

L-għoti ta' Vafseo f'pazjenti b'CKD jista' jkun assoċjat ma' aggravar ta' pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata qabel ma jinbeda u mbaġhad regolarment bi frekwenza determinata mis-sitwazzjoni individwali tal-pazjent u l-prattika klinika lokali. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-importanza li jżommu mat-terapija bil-mediċini kontra l-pressjoni għolja u tal-monitoraġġ tal-pressjoni tad-demem.

Konvulżjonijiet

Il-konvulżjonijiet kienu rrappurtati b'mod komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu vadadustat (ara sezzjoni 4.8). Vadadustat għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' konvulżjonijiet jew aċċessjonijiet, epilessija jew kundizzjonijiet mediċi assoċjati ma' predispożizzjoni għal attività ta' konvulżjoni bħal infezzjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*). Id-deċiżjoni li t-ttrattament jitwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għall-pazjent individwali.

Tnaqqis inizjali fil-livelli tal-Hb f'pazjenti li jaqilbu mill-ESA

Il-livelli tal-Hb jistgħu jonqsu inizjalment meta l-pazjenti jaqilbu minn ESA għal Vafseo, speċjalment f'pazjenti li kienu fuq dożi għoljin ta' ESA fil-linja bażi. Generalment, iktar kemm tkun għolja d-doża ta' ESA fil-linja bażi, it-tnaqqis inizjali fil-livelli ta' Hb se jkun aktar kbir qabel ma l-livelli jmorru lura gradwalment għal Hb fil-linja bażi sal-Ġimgħat 16 sa 20 (ara sezzjoni 5.1 għall-kors ta' Hb matul it-ttrattament fi studji individwali). Tista' tiġi kkunsidrata t-terapija ta' salvataġġ, bhat-trasfużjoni ta' RBC jew it-ttrattament b'ESA, matul il-fażi ta' tranżizzjoni jekk il-valuri ta' Hb jaqgħu taħt 9.0 g/dL jew jekk ir-rispons ikun ikkunsidrat bħala mhux aċċettabbli. Il-pazjenti li jirċievu trasfużjonijiet ta' RBC huma rakkomandati li jkomplu t-ttrattament b'Vafseo matul il-perjodu ta' trasfużjoni. Vafseo għandu jitwaqqaf temporanjament matul it-ttrattament ta' salvataġġ b'ESA u jista' jitkompla meta l-livelli ta' Hb ikunu ≥ 10 g/dL (ara sezzjoni 4.2).

Rispons inadegwat għat-terapija

Rispons inadegwat għat-terapija b'vadadustat għandu jwassal għal tffitxija tal-fatturi kawżali. Għandu jiġi kkunsidrat l-għadd tar-retikuloċiti bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk jiġu esklużi kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons, u l-pazjent ikollu retikuloċitopenija, għandu jiġi kkunsidrat eżami tal-mudullun. Fin-nuqqas ta' kawża indirizzabbli għal rispons inadegwat sal-24 ġimgħa ta' terapija, Vafseo għandu jitwaqqaf.

Użu ħażin

L-użu ħażin jista' jwassal għal żieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ħomor tad-demm. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Vadadustat kien metabolikament stabbli *in vitro* u l-metaboliżmu permezz taċ-ċitokromu P450s (CYPs) kien minimu. Ir-rotot metaboliki involuti kienu l-ossidazzjoni u prinċipalment il-glukuronidazzjoni. Il-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni vadadustat-O-glucuronide kien ikkatalizzat minn bosta uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs, UGT1A1, 1A7, 1A8 u 1A9).

Vadadustat għandu interazzjonijiet potenzjalment klinikament rilevanti ma' substrati tal-proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*), substrati ta' OAT3, inibituri ta' OAT1/3 u substrati ta' CYP2C9 b'indici terapewtiku dejjaq.

Vadadustat indotta CYP2B6, inibixxa CYP2C8 u kkawża down-regulation ta' CYP3A4 f'esperimenti *in vitro*. Madankollu, dawn l-interazzjonijiet ma' għewx eżaminati *in vivo*.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' vadadustat

Supplimenti tal-ħadid, sustanzi li jehlu mal-phosphate, u prodotti mediċinali oħra li l-komponent primarju tagħhom jikkonsisti minn katjoni multivalenti.

L-għoti flimkien ma' supplimenti orali tal-ħadid (eż., ferric citrate, ferrous sulphate, sodium ferrous citrate), prodotti li fihom il-ħadid, sustanzi li jehlu mal-phosphate li fihom il-ħadid (eż., ferric citrate, sucroferric oxyhydroxide) u sustanzi li jehlu mal-phosphate li ma fihomx il-ħadid (calcium acetate, sevelamer carbonate) inaqqas l-esponiment (C_{max} u AUC) ta' vadadustat.

L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali orali bbażati fuq il-ħadid naqqas il-bijodisponibilità ta' vadadustat b'sa 90% u 92% f'termini tal-AUC_∞ u s-C_{max}.

L-għoti flimkien ta' sustanzi li jehlu mal-phosphate li ma fihomx il-ħadid naqqas il-bijodisponibilità ta' vadadustat b'sa 55% u 52% għall-AUC_∞ u s-C_{max}.

Vafseo għandu jingħata mill-inqas siegħa qabel ma jingħataw supplimenti orali tal-ħadid, prodotti li l-komponent primarju tagħhom jikkonsisti minn ħadid jew sustanzi li jehlu mal-phosphate li fihom il-ħadid. Minħabba li vadadustat jista' jiffirma kelat b'katjoni multivalenti, Vafseo għandu jingħata mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara li jingħataw sustanzi li jehlu mal-phosphate li ma fihomx il-ħadid jew prodotti mediċinali oħra li l-komponent primarju tagħhom jikkonsisti minn katjoni multivalenti bħal calcium, magnesium jew aluminium.

Inibituri tat-trasportaturi tal-anjoni organiċi (OAT, *organic anion transporter*) OAT1/OAT3

L-għoti flimkien ma' probenecid, inibitur tal-OAT1/OAT3, żied il-valuri tal-AUC ta' vadadustat bi kważi darbtejn. Jekk jingħata flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati tal-OAT1 jew OAT3 (eż. benzylpenicillin, teriflunomide jew p-aminohippuric acid), il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'kawtela u evalwati għal effetti eċċessivi ta' vadadustat. Għar-reazzjonijiet avversi potenzjali u l-aġġustament fid-doża f'każ ta' żieda mghaġġla fl-Hb jekk joghġbok irreferi għal sezzjonijiet 4.8 u 4.2.

Effett ta' vadadustat fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Substrati ta' BCRP u xi statins

Vadadustat jista' jżid l-AUC tas-substrati tal-BCRP, u xi statins meta jingħataw flimkien. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tas-substrati tal-BCRP mogħtija b'riċetta fl-istess hin. Ġew studjati dawn li ġejjin (ara Tabella 2).

Tabella 2: Interazzjonijiet potenzjalment klinikament sinifikanti bejn vadadustat u substrati tal-BCRP, u statins partikolari

Prodott mediċinali mogħti fl-istess hin	Effett fuq il-konċentrazzjoni	Kumment kliniku
sulfasalazine	4.5 darbiet ↑ l-AUC ta' sulfasalazine; l-ebda bidla sostanzjali fl-esponiment tal-metaboliti attivi	Immonitorja għal sinjali ta' avvenimenti avversi ta' sulfasalazine.
simvastatin	~2 darbiet ↑ l-AUC ta' simvastatin	Illimita d-doża massima ta' simvastatin f'pazjenti b'CKD fuq Vafseo għal 20 mg darba kuljum. Immonitorja għal sinjali ta' avvenimenti avversi ta' simvastatin.
rosuvastatin	2 sa 3 darbiet ↑ l-AUC u s-C _{max} ta' rosuvastatin	Illimita d-doża massima ta' rosuvastatin f'pazjenti b'CKD fuq Vafseo għal 10 mg darba kuljum. Immonitorja għal sinjali ta' avvenimenti avversi ta' rosuvastatin.

Flimkien ma' sulfasalazine, simvastatin, u rosuvastatin, immonitorja għal sinjali ta' effetti eċċessivi ta' substrati tal-BCRP mogħtija flimkien bħal fluvastatin, nelfinavir, pitavastatin, u topotecan, u għall-ħtieġa li titnaqqas id-doża tagħhom.

Substrati ta' OAT3

Vadadustat jista' jżid l-AUC tas-substrati tal-OAT3 meta jingħataw flimkien. L-AUC ta' furosemide (40 mg) żdiedet b'darbtejn wara doži multipli ta' Vafseo (600 mg darba kuljum). Immonitorja għal sinjali ta' effetti eċċessivi tas-substrati tal-OAT3 mogħtija fl-istess hin bħal famotidine, furosemide, methotrexate, olmesartan, sitagliptin, u zidovudine.

Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tas-substrati tal-OAT3 mogħtija fl-istess hin.

Substrati ta' CYP2C9

L-għoti flimkien ta' vadadustat (600 mg) ma' celecoxib (200 mg) zied is-C_{max} u l-AUC ta' celecoxib b'60% u 11%, rispettivament. Il-pazjenti li qed jirċievu warfarina jew substrati ta' CYP2C9 b'indici terapewtiku dejjaq oħra (eż., phenytoin) għandhom għalhekk jiġu mmaniġġjati b'kawtela u evalwati għal effetti eċċessivi meta jiġu ttrattati b'vadadustat.

Substrati ta' CYP2B6

Vadadustat huwa induttur *in vitro* ta' CYP2B6. L-għoti ta' vadadustat flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP2B6 (eż. efavirenz, bupropion) jista' jbidel il-farmakokinetika tagħhom, u għalhekk għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta vadadustat jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP2B6.

Substrati ta' CYP3A4

Abbaži ta' *data in vitro*, vadadustat jista' jkollu potenzjal għal downregulation ta' CYP3A4. L-għoti ta' vadadustat flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 jista' jibdel il-farmakokinetika tagħhom u għalhekk meta vadadustat jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP3A4, dan għandu jsir b'attenzjoni.

Substrati ta' CYP2C8

Abbaži ta' *data in vitro*, vadadustat jista' jinibixxi CYP2C8 u għalhekk jista' jzid l-esponiment għas-substrati ta' CYP2C8 u għalhekk meta vadadustat jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP2C8, dan għandu jsir b'attenzjoni.

4.6 Fertilita, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' vadadustat f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax vadadustat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk vadadustat jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakokinetika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' vadadustat fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'vadadustat, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali ma wrew l-ebda effett ta' vadadustat fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vafseo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq *data* miġbura minn żewġ studji kkontrollati b'sustanza attiva dwar DD-CKD ta' 1947 pazjent ittrattati b'Vafseo u 1955 ittrattati b'darbepoetin alfa, inklużi 1514 esposti għal mill-inqas 6 xhur u 1047 esposti għal aktar minn sena għal Vafseo.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (> 10%) f'pazjenti ttrattati b'vadadustat huma avvenimenti tromboemboliċi (13.7%), dijarea (12.7%) u pressjoni għolja (11.1%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti (≥ 1%) f'pazjenti ttrattati b'vadadustat huma avvenimenti tromboemboliċi (10.0%), pressjoni baxxa (1.6%) u pressjoni għolja (1.1%).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi (ADRs, *adverse drug reactions*) kollha huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, *system organ class*) u l-frekwenza: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli) u qed jidhru f'Tabella 3.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi

	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras Konvulżjonijiet ^a	
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja Avvenimenti tromboemboliċi ^a	Pressjoni baxxa Sensittività eċċessiva	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Stitikezza Dardir Rimettar Ugħigh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq	
Investigazzjonijiet		Żieda fl-enzimi tal-fwied ^b	Żieda fil-bilirubina fid-demm

a) għal aktar dettalji jekk jogħġbok irreferi għal “Avvenimenti tromboemboliċi” u “Konvulżjonijiet” hawn taht.

b) Tinkludi t-termini ppreferuti żieda fit-transaminases, żieda fl-ALT, żieda fl-AST, żieda fl-enzimi tal-fwied, test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulin

Avvenimenti tromboemboliċi

Avvenimenti ta' inċidenti ċerebrovaskulari seħħew f'0.8% kontra 0.9% (0.5 kontra 0.5 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Avvenimenti ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT) seħħew f'0.7% kontra 0.5% (0.4 kontra 0.3 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Avvenimenti ta' emboliżmu pulmonari seħħew f'0.3% kontra 0.5% (0.2 kontra 0.3 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Avvenimenti ta' attacchi iskemiċi temporanji seħħew f'0.8% kontra 0.4% (0.5 kontra 0.3 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Avvenimenti ta' infart mijokardijaku akut seħħew f'4.3% kontra 4.2% (3.1 kontra 2.9 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Avvenimenti ta' trombozi fi trapjant ta' tessut ħaj arterjovenuża seħħew f'1.1% kontra 1.1% (0.9 kontra 1.0 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Avvenimenti ta' trombozi tal-fistula arterjovenuża seħħew fi 3.0% kontra 2.3% (2.1 kontra 1.6 avvenimenti/100 PY) fil-gruppi ta' vadadustat u darbepoetin alfa rispettivament.

Għal informazzjoni dwar ir-riskju kardjovaskulari u ta' mortalità, u tromboemboliżmu jekk jogħġbok ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Żieda fl-enzimi tal-fwied u tal-bilirubina fid-demm:

Ħsara epatoċellulari attribwita lil Vafseo kienet irrappurtata b'mod mhux komuni (f'inqas minn 0.2% tal-pazjenti). Il-maġġoranza tal-avvenimenti ma kinux serji, kienu asintomatiċi u għadew wara t-twaqqif ta' Vafseo. Iż-żmien sal-bidu kien ġeneralment fl-ewwel 3 xhur tat-trattament. Testijiet anormali ta' enzimi tal-fwied: żieda fl-ALT (3x ULN), AST (3x ULN), u l-bilirubina (2x ULN) fis-serum deheru f'1.8%, 1.4% u 0.3% tal-pazjenti ttrattati b'Vafseo, rispettivament.

Kien hemm avveniment avversi serju wiehed ta' korriment epatoċellulari b' suffeġra f' pazjent fi prova klinika ta' NDD-CKD li sehhet madwar 8 ġimgħat wara li nbeda Vafseo. Dan il-każ kellu diversi fatturi u għadda wara li Vafseo u prodotti mediċinali oħra mogħtija fl-istess hin twaqqfu. Dan il-każ uniku ma ssodisfax il-kriterji tal-liġi ta' Hy minħabba zieda sinifikanti fl-alkaline phosphatase (ALP), li sehhet qabel iż-żieda fil-bilirubina, u li jindika li l-kolestazi huwa fattur li jikkontribwixxi għaż-żieda fil-bilirubina.

Konvulzjonijiet

F' pazjenti b' DD-CKD, sehhew konvulzjonijiet f' 1.6% (1.1 pazjenti b' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' vadadustat, u 1.6% (1.3 pazjenti b' avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent ta' esponiment) fil-grupp ta' darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' vadadustat tista' tirriżulta f' estensjonijiet tal-effetti farmakoloġiċi bħal zieda fl-Hb u policitemija sekondarja. Is-sintomi ta' doża eċċessiva ta' vadadustat għandhom jiġu mmanigġjati kif klinikament xieraq (eż., tnaqqis fid-doża ta' Vafseo jew twaqqif) b' monitoraġġ mill-qrib u trattament kif indikat klinikament. Madwar 16% tad-doża ta' vadadustat titneħħa bid-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kontra l-anemija, preparazzjonijiet oħra kontra l-anemija, Kodiċi ATC: B03XA08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vadadustat huwa inibitur tal-fattur ikkawżat min-nuqqas ta' ossiġenu prolyl-hydroxylase li jwassal għal zieda fil-livelli ċellulari tal-fattur ikkawżat min-nuqqas ta' ossiġenu u b'hekk jistimula l-produzzjoni ta' erythropoietin (EPO) endoġena, iżid il-mobilizzazzjoni tal-hadid u l-produzzjoni ta' ċelluli homor tad-dem, li jirriżultaw f' zieda b' rata gradwali fl-Hb (ara Figuri 1 u 2).

Elettrofizjoloġija kardijaka

Vadadustat ma kkawża l-ebda titwil tal-QTc klinikament sinifikanti wara doża ta' 600 mg u 1200 mg f' individwi f' saħħithom.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vadadustat mogħti darba kuljum għat-trattament ta' anemija f' pazjenti adulti b' CKD ġew studjati bi tqabbil ma' darbepoetin alfa f' żewġ studji globali multiċentriċi, fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, ikkontrollati b' sustanza attiva, ta' noninferjorità, u open-label f' pazjenti DD.

Il-popolazzjoni f' DD-CKD għal Vafseo kienet ta' età ta' bejn 19-il sena u 93 sena, 55.9% kienu rġiel, u l-perċentwal ta' pazjenti Kawkasi, Ispaniċi, Suwed (inklużi Afrikani Amerikani) u Ażjatiċi kien ta' 64.5%, 38.5%, 24.1%, u 4.5%, rispettivament.

Fiz-żewġ studji, in-noninferjorità ta' vadadustat għal darbepoetin alfa kellha tiġi konkluzja jekk il-limitu l-aktar baxx tas-CI ta' 95% għad-differenza fil-bidla medja stmata fil-medja tal-Hb mil-Linja Bażi fiz-2 gruppi tat-trattament kienet akbar mill-marġini ta' noninferjorità speċifikat minn qabel ta' -0.75 g/dL.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 1:1 biex jirċievu Vafseo b'doża tal-bidu ta' 300 mg darba kuljum jew darbepoetin alfa taht il-ġilda jew ġol-vini skont l-informazzjoni ta' preskrizzjoni għal 52 ġimgħa biex jiġu vvalutati l-punti aħharin tal-effikaċja. Vafseo ġie ttitrat f'żidiet/tnaqqis ta' 150 mg sa 600 mg biex tintlaħaq il-mira tal-Hb tal-pazjent. Wara 52 ġimgħa, il-pazjenti tkomplew fuq it-trattament li qed jiġi studjat biex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul sakemm intlaħqu l-punti aħharin ta' avveniment avvers kardjovaskulari maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular event*) mmexxi mill-avveniment. Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja għal kull studju kien id-differenza fil-bidla medja tal-Hb mil-linja bażi għall-perjodu ta' evalwazzjoni primarja (Ġimgħat 24 sa 36). Il-punt aħhari sekondarju ewlieni tal-effikaċja kien id-differenza fil-bidla medja tal-Hb mil-linja bażi għall-perjodu ta' evalwazzjoni sekondarju (Ġimgħat 40 sa 52). Il-punt aħhari primarju tas-sigurtà kien iż-żmien għall-ewwel MACE. MACE kien iddefinit bħala mortalità minn kull kawża, infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) mhux fatali u puplesija mhux fatali.

Trattament ta' anemija

Iż-żewġ studji INNO₂VATE 1 u INNO₂VATE 2 f'pazjenti adulti b'DD-CKD b'valuri ta' Hb fil-linja bażi bejn 8.0 sa 11.0 g/dL fl-Istati Uniti (US) u 9.0 sa 12.0 g/dL barra l-Istati Uniti. INNO₂VATE 1 inkluda pazjenti b'DD-CKD inċidentali li bdew id-dijalisi fi żmien 16-il ġimgħa mill-bidu tal-partecipazzjoni tagħhom fil-prova u li qatt ma kienu hađu s-sustanza li tistimola l-eritropoezi (ESA), kellhom użu limitat ta' ESA fil-passat jew inżammu fuq ESAs. INNO₂VATE 2 inkluda pazjenti fuq dijalisi ta' manteniment kronika għal aktar minn 12-il ġimgħa li kienu qalbu minn terapija preċedenti b'ESA. Fiz-żewġ studji, Vafseo lahaq il-punt aħhari primarju tal-Hb skont marġini ta' noninferjorità ddefinit minn qabel (-0.75 g/dL). Ir-rizultati għall-punti aħharin primarji u sekondarji tal-effikaċja huma pprovduti fit-Tabella 4. Il-kors ta' Hb waqt it-trattament fi studji individwali huwa pprovdut f'Figura 1 u Figura 2.

Tabella 4: Studji INNO₂VATE

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
Medja fil-linja bażi (SD)	9.37 (1.07)	9.19 (1.14)	10.25 (0.85)	10.23 (0.83)
Punt aħhari primarju medja ta' Ġimgħat 24 sa 36 (SD)	10.36 (1.13)	10.61 (0.94)	10.36 (1.01)	10.53 (0.96)
Bidla medja aġġustata mil-linja bażi (LSM) [CI ta' 95%]	1.26 [1.05, 1.48]	1.58 [1.37, 1.79]	0.19 [0.12, 0.25]	0.36 [0.29, 0.42]
Punt aħhari sekondarju ewlieni medja ta' ġimgħat 40 sa 52 (SD)	10.51 (1.19)	10.55 (1.14)	10.40 (1.04)	10.58 (0.98)
Bidla medja aġġustata mil-linja bażi (LSM) [CI ta' 95%]	1.42 [1.17, 1.68]	1.50 [1.23, 1.76]	0.23 [0.16, 0.29]	0.41 [0.34, 0.48]

CI: intervall ta' kunfidenza; LSM: medja least squares; SD: devjazzjoni standard

Figura 1: Bidla medja (+/-SD) mil-linja baži fl-Hb (g/dL) għall-korrezzjoni ta' INNO₂VATE 1

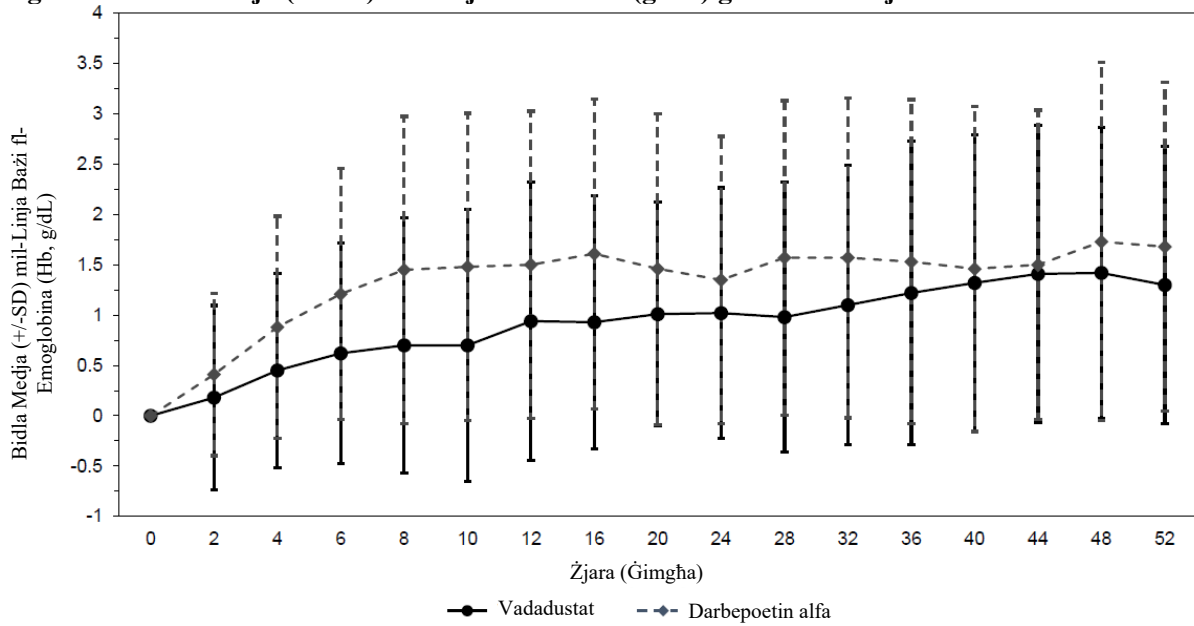
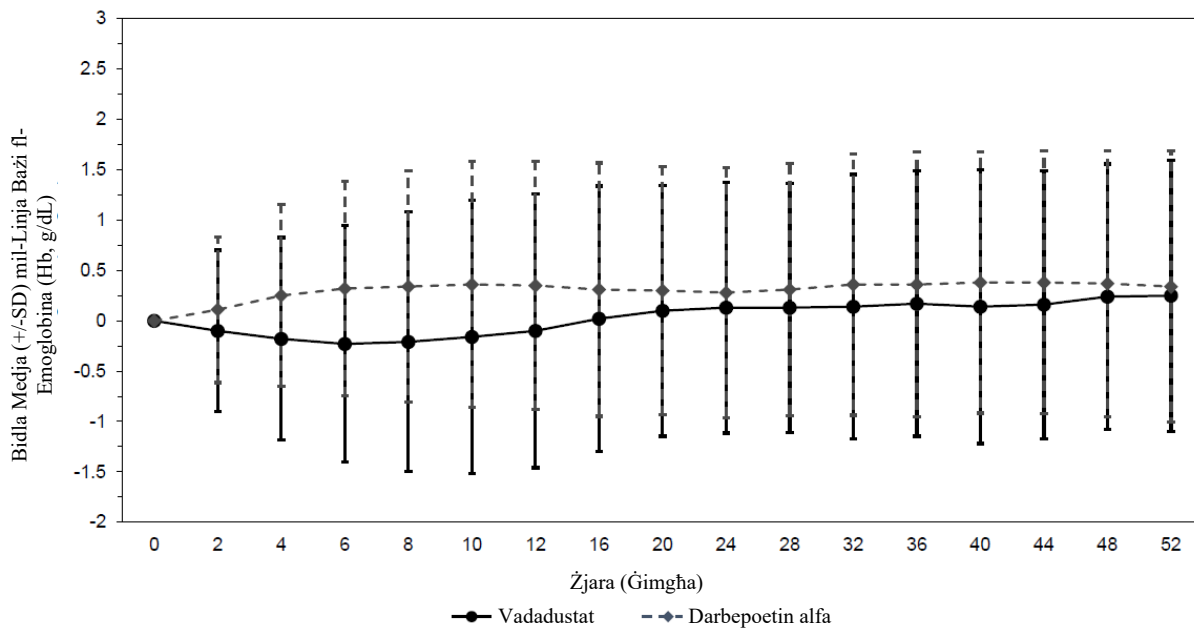


Figura 2: Bidla medja (+/-SD) mil-linja baži fl-Hb (g/dL) għall-konverżjoni ta' INNO₂VATE 2



Eżiti kardjovaskulari

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE) giet evalwata bhala parti mill-evalwazzjoni tas-sigurtà fit-tul taż-żewġ studji globali dwar l-effikaċja f'pazjenti b'DD-CKD. Vafseo lahaq il-punt aħħari primarju kompost tas-sigurtà ddefinit bhala noninferjorità ta' Vafseo għal darbepoetin alfa fiż-żmien għall-okkorrenza ta' MACE għall-popolazzjoni tal-istudju globali (il-margini ta' 1.3 NI [HR (CI ta' 95%) kien 0.96 (0.83, 1.11)] (ara Tabella 5)..

Tabella 5: Analizi* ta' INNO₂VATE tal-punt ahhari kompost ta' 3 punti tal-MACE u punti ahharin kardjovaskulari individwali

	Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoetin Alfa N = 1955 n (%)	Proporzjon ta' Periklu [CI ta' 95%]
Kwalunkwe avveniment avvers kardjovaskulari magġuri (MACE)	355 (18.2)	377 (19.3)	0.96 [0.83, 1.11]
Mortalità minn kull kawża	253 (13.0)	253 (12.9)	
Infart mijokardijaku li ma kienx fatali	76 (3.9)	87 (4.5)	
Puplesija li ma kinitx fatali	26 (1.3)	37 (1.9)	

*L-analizijiet MACE twettqu fuq individwi li ntgħażlu b'mod każwali li rċevew mill-inqas doża waħda bit-trattament tal-istudju.

CI: intervall ta' kunfidenza; MACE: avvenimenti avversi kardjovaskulari magġuri.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Vafseo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' anemija assoċjata ma' disturbi kroniċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Vadadustat jiġi assorbit malajr wara doži orali singoli u ripetuti. Il-ħin medjan għall-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max}) huwa madwar sagħtejn sa 3 sigħat.

L-ebda akkumulazzjoni sinifikanti ma ġiet osservata wara dożaġġ ripetut f'individwi f'saħħithom.

Vafseo jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojti. L-għoti ta' pillola ta' 450 mg ta' Vafseo ma' ikla standard b'ħafna xaham naqqas is- C_{max} b'27% u naqqas l-AUC b'6%, meta mqabbla mal-kundizzjonijiet ta' sawm.

Distribuzzjoni

Vadadustat jehel hafna mal-proteini (99.5% jew aktar fil-plażma umana). Il-proporzjon medju tad-demem mal-plażma kien inqas minn 1 (0.50 sa 0.55) li jissuġġerixxi sekwestru minimu fiċ-ċelluli ħomor tad-demem (RBCs, *red blood cells*). F'pazjenti b'CKD il-volum apparenti tad-distribuzzjoni (Vd/F) kien 11.6 L.

Bijotrasformazzjoni

Vadadustat huwa primarjament metabolizzat permezz ta' glukuronidazzjoni diretta minn enzimi UDP-glucuronosyltransferase (UGT) għal konjugati ta' O-glucuronide. Il-metabolit ewlieni huwa vadadustat-O-glucuronide (15% tal-AUC tar-radjuattività fil-plażma). Vadadustat acyl glucuronide (0.047% tar-radjuattività totali fil-plażma) huwa metabolit minuri. Il-metaboliti ta' vadadustat mhumiex attivi.

Eliminazzjoni

Il-half-life ta' vadadustat f'pazjenti b'DD-CKD kienet ta' 9.2 sigħat. Wara doża orali waħda ta' vadadustat radjutikkettat 650 mg lil adulti f'saħħithom, 85.9% tad-doża ġiet irkuprata (58.9% fl-awrina u 26.9% fl-ippurġar). L-eliminazzjoni għal vadadustat (f'forma mhux mibdula) kienet inqas minn 1% fl-awrina u madwar 9% fl-ippurġar.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

L-esponiment ta' vadadustat f'pazjenti b'DD-CKD kienu madwar darbtejn oġhla meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. Ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika (C_{max} , AUC jew half-life medja) meta Vafseo ingħata 4 sigħat qabel id-dijalisi jew sagħtejn wara d-dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) ma affettwax b'mod sinifikanti l-AUC jew is- C_{max} ta' vadadustat meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom. Il-half-life u t-tneħħija totali apparenti mill-ġisem għal vadadustat kienu komparabbli bejn individwi b'funzjoni normali tal-fwied u individwi b'funzjoni moderata tal-fwied. Vadadustat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C).

Età, ġeneru, razza, u piż tal-ġisem

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma ssuġġeriet l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-età (19 sa 104 sena), il-ġeneru, ir-razza, jew il-piż tal-ġisem (47 sa 118 kg) fuq il-farmakokinetika ta' vadadustat.

Analizi tas-sensittività f'piżijiet tal-ġisem estremi (30.1 sa 204 kg) uriet li l-algoritmu tat-titrazzjoni tad-doża rriżulta f'livelli ta' Hb imbassra fil-limiti tal-medda predefinita ta' 10 sa 12 g/dL. Għalhekk, l-ebda aġġustament tad-doża mhu propost għal piżijiet tal-ġisem estremi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi provi mhux kliniċi, ġew osservati mortalitajiet fil-ġrieden, firien, fniek u klieb minhabba effetti farmakoloġiċi esaġerati bħal poliċitemija u iperviskożità tad-dem, li wasslu għal trombozi u infart ta' organi f'livelli ta' doża li kienu klinikament rilevanti (li jibdw minn esponimenti multipli ta' 0.04 għad-doża terapewtika massima rakkomandata ta' 600 mg).

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu ieħor speċjali għall-bnedmin.

Vadadustat ma kienx teratoġeniku la fil-firien u lanqas fil-fniek sal-oġhla livell ta' doża ttestjat (160 mg/kg/jum u 50 mg/kg/jum, rispettivament), li jikkorrispondu għal 1.7 u 0.16 darbiet l-esponiment tal-bniedem fid-doża ta' 600 mg (abbażi tal-AUC f'pazjenti b'NDD-CDK), rispettivament, fl-ommijiet. Effetti fuq l-iżvilupp ġew innutati biss fil-firien f'livelli ta' doża li jikkorrispondu għal 1.7 darbiet l-esponiment tal-bniedem fid-doża ta' 600 mg; ikkaratterizzati bħala tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u żieda fl-inċidenza ta' tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-iskelettru, it-tnejn li huma kienu kkunsidrati bħala sekondarji għat-tnaqqis fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel fin-nisa tqal. Madankollu, fi studju ta' sejba tad-doża fil-firien, f'doži li kkawżaw tossiċità sinifikanti għall-omm, kien hemm żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni ta' ≥ 120 mg/kg/jum u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu b'240 mg/kg/jum, iżda l-ebda teratoġenicità.

Vadadustat ġie eliminat fil-ħalib fil-firien bi proporzjon ta' ħalib ma' plazma ta' sa 14.49.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460)
Sodium starch glycolate
Hypromellose (E 464)
Silica, colloidal anhydrous (E 551)
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talc (E 553b)
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide isfar (E 172) (Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita)
Iron oxide aħmar (E 172) (Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita)
Ferrosoferric oxide (E 172) (Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita

28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminium b'14 x 150 mg pillola miksija b'rita
98 pillola f'7 folji tal-PVC/fojl tal-aluminium b'14 x 150 mg pillola miksija b'rita

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita

28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminium b'14 x 300 mg pillola miksija b'rita
98 pillola f'7 folji tal-PVC/fojl tal-aluminium b'14 x 300 mg pillola miksija b'rita

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita

28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminium b'14 x 450 mg pillola miksija b'rita
98 pillola f'7 folji tal-PVC/fojl tal-aluminium b'14 x 450 mg pillola miksija b'rita

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' April 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita
vadadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' vadadustat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vafseo 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita
vadadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Medice

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita
vadadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' vadadustat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vafseo 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita
vadadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Medice

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita
vadadustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 450 mg ta' vadadustat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vafseo 450 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita
vadadustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Medice

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita

vadadustat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vafseo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vafseo
3. Kif għandek tiehu Vafseo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vafseo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vafseo u għalxiex jintuża

X'inhu VAFSEO

Vafseo huwa mediċina li żżid l-ammont ta' emoglobina (il-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demmi tiegħek li ġgħorr l-ossigenu madwar il-ġisem) u n-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmi fid-demmi tiegħek. Fih is-sustanza attiva vadadustat.

Vafseo jintuża għat-trattament ta' anemija sintomatika (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmi jew emoglobina fid-demmi tiegħek) li hi assoċjata ma' mard kroniku tal-kliwi (CKD, *chronic kidney disease*) f'adulti fuq dijaliżi ta' manteniment kronika. Meta l-ammont ta' emoglobina jew l-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmi ikunu baxxi, iċ-ċelluli f'għisem jistgħu ma jirċivux biżżejjed ossigenu. L-anemija tista' tikkawża sintomi bħal għeja, dgħufija jew qtugħ ta' nifs.

Kif jaħdem Vafseo

Vafseo jżid il-livell ta' sustanza msejha "Fattur Ikkawżat min-Nuqqas ta' Ossigenu" (HIF, *Hypoxia-Inducible Factor*), li żżid il-produzzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmi meta l-livelli tal-ossigenu jkunu baxxi. Meta jgħolli l-livelli tal-HIF, Vafseo jżid il-produzzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmi u jgħolli l-livelli tal-emoglobina. Dan itejjeb il-provvista tal-ossigenu lil għisem u jista' jnaqqas is-sintomi tal-anemija tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vafseo

Tihux Vafseo

- jekk inti allergiku għal vadadustat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Vafseo jekk inti:

- kellek **ghoqiedi tad-demmm** fil-passat jew ghandek fatturi ta' riskju għall-ghoqiedi tad-demmm. Din il-medicina żżid il-produzzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm u dan jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa ghoqiedi tad-demmm. Eżempji ta' fatturi ta' riskju huma:
 - piż żejjed
 - dijabete
 - mard tal-qalb
 - li tqatta' ħafna ħin mhux fuq saqajk minħabba operazzjoni jew marda
 - jekk tiehu kontraċettivi orali

Importanti li tgħid lit-tabib tieghek dwar episodji preċedenti ta' attacki tal-qalb, puplesija, ghoqiedi tad-demmm jew fatturi ta' riskju sabiex it-tabib tieghek ikun jista' jiddeċiedi jekk din il-medicina hijiex trattament xieraq għall-anemija tieghek.

Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk tahseb li żviluppajt ghoqda tad-demmm. Tista' ssib deskrizzjoni tas-sintomi possibbli ta' ghoqiedi tad-demmm hawn taht fit-taqsimha 4.

- għandek **pressjoni tad-demmm għolja** (ipertensjoni). Vafseo jista' jaggrava l-pressjoni tad-demmm għolja tieghek. Għalhekk, huwa importanti ħafna li tiehu l-medicini tal-pressjoni tad-demmm għolja tieghek regolarment u li spiss tiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tieghek.
- għandek **mard sever tal-fwied**.
- għandek **konvulżjoni** jew aċċessjoni jew possibbilment sinjali ta' twissija li jaf isseħħ konvulżjoni, bħal ugiġħ ta' ras, irritabilità, biża', konfużjoni jew thossok stramb(a)
- qed taqleb minn **doži għoljin ta' sustanza li tistimula l-erythropoiesis (ESA)** għax tista' tkun tehtiegħ trasfużjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm jew ESA supplimentari waqt li t-tabib ikun qed jaġġusta d-doża ta' Vafseo tieghek.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Vafseo jekk għandek kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet imsemmija hawn fuq.

L-użu ħażin jista' jwassal għal żieda fiċ-ċelluli homor tad-demmm u konsegwentement iħaxxen id-demmm. Dan jista' jikkawża problemi ta' theddida għall-ħajja fil-qalb jew fil-vini/arterji tad-demmm.

Testijiet tad-demmm

Mard kroniku tal-kliewi jista' jikkawża anemija, li tista' żżid ir-riskju ta' problemi tal-qalb u tal-vini u l-arterji u saħansitra tal-mewt. Għalhekk, huwa importanti li tittratta l-anemija tieghek. It-tabib tieghek se jiċċekkja regolarment l-ammont ta' emoglobina fid-demmm tieghek.

It-trattament jista' jżid l-enzimi tal-fwied. It-tabib tieghek se jiċċekkja l-ammont ta' dawn l-enzimi fid-demmm tieghek regolarment fil-bidu tat-trattament tieghek u mbaġħad kull xahar għall-ewwel 3 xhur tat-trattament tieghek.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Vafseo lil tfal u adolexxenti taht it-18-il sena. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tiegħu f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Vafseo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Vafseo jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu medicini oħra, u l-medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Vafseo.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk ħadt jew qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- Medicini użati biex inaqqsu l-livelli ta' phosphate fid-demmm tieghek (imsejha **sustanzi li jehlu mal-phosphate**) bħal **sevelamer carbonate** jew **calcium acetate** u medicini jew supplimenti li fihom il-ħadid bħal **ferric citrate**, **sucroferric oxyhydroxide**, **ferrous sulphate**, **sodium ferrous citrate**
- **probenecid**, medicina użata għat-trattament tal-gotta
- **sulfasalazine**, medicina għat-trattament ta' infjammazzjoni severa tal-musrana u tal-ġogi rewmatici

- mediċini magħrufa bħala **statins** biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol fid-demmm tiegħek (eżempji jinkludu **simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin** jew **pitavastatin**)
- **furosemide** jew **olmesartan**, mediċini użati għat-trattament ta' pressjoni tad-demmm għolja
- **nelfinavir, efavirenz** jew **zidovudine**, mediċini użati għat-trattament tal-HIV
- **topotecan**, mediċina użata għat-trattament tal-kanċer
- **famotidine**, mediċina użata għat-trattament tal-ulċeri fl-istonku
- **methotrexate**, mediċina użata għat-trattament tal-kanċer u ta' disturbi awtoimmuni
- **sitagliptin**, mediċina użata għat-trattament tad-dijabete
- **celecoxib**, mediċina użata għat-trattament tal-uġiġħ u l-infjammazzjoni
- **warfarina**, mediċina użata biex twaqqaf lid-demmm milli jagħqad
- **phenytoin**, mediċina użata għat-trattament tal-epilessija
- **benzylpenicillin**, mediċina użata għat-trattament ta' infezzjonijiet
- **teriflunomide**, mediċina użata għat-trattament tal-isklerożi multipla
- **aċidu p-aminohippuric**, sustanza għad-dijanjożtika użata f'testijiet li jinvolvu l-kliwi
- **bupropion**, mediċina użata għat-trattament tad-depressjoni

It-tabib tiegħek jiddeċiedi kif għandek tuża dawn il-mediċini waqt it-trattament tiegħek b'Vafseo.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk vadadustat jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk tistax tieħu Vafseo waqt it-tqala jew it-treddiġħ.

Mhux magħruf jekk Vafseo għandux effett fuq il-fertilità tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vafseo mhux mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

Vafseo fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Vafseo

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tiegħek

It-tabib tiegħek se jgħidlek x'doża ta' Vafseo għandek tieħu. It-trattament b'Vafseo normalment jibda b'doża ta' 300 mg kuljum. Minn hemm 'il quddiem, it-tabib tiegħek jista' jew iżid jew inaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum f'passi ta' 150 mg. L-inqas doża hija 150 mg kuljum u l-ogħla doża hija 600 mg kuljum.

Dejjem hu Vafseo kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Huwa importanti li t-tabib tiegħek jiċċekkja regolarment l-ammont ta' emoglobina fid-demmm tiegħek. Fuq il-baži tar-rizultati ta' dawn it-testijiet it-tabib tiegħek jista' jżid jew inaqqas id-doża tiegħek. Jekk l-ammont ta' emoglobina fid-demmm tiegħek isir għoli wisq, it-trattament tiegħek jitwaqqaf. Tibdiex it-trattament tiegħek mill-ġdid sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan u uża biss id-doża li jordnalek it-tabib tiegħek.

Kif tieħu Vafseo

- Il-pilloli miksija b'rita ta' Vafseo jittieħdu mill-ħalq mal-ilma.
- Ħu l-pillola ta' Vafseo tiegħek sħiħa u mingħajr ma tomgħodha jew tkissirha.
- Ħu d-doża ta' Vafseo tiegħek darba kuljum.
- Vafseo jista' jittieħed mal-ikel jew bejn ikla u oħra.

- Tista' tiehu Vafseo fi kwalunkwe hin qabel, waqt, jew wara d-dijalisi

Sustanzi li jgħaqqdu l-phosphate u Vafseo

Jekk qed tinghata trattament b'sustanzi li jehlu mal-phosphate li ma jinkludux haċid (bħal sevelamer carbonate jew calcium acetate) jew mediċini oħra li fihom calcium, magnesium jew aluminium, għandek tiehu Vafseo mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara li tiehu dawk il-mediċini, għax inkella vadadustat ma jiġix assorbit sew minn ġismek. Jekk is-sustanza li tgħaqqad il-phosphate li qed tiehu fiha l-haċid, ara l-informazzjoni t'hawn taht.

Prodotti li fihom il-haċid u Vafseo

Jekk tiehu mediċini li fihom il-haċid jew sustanzi li jehlu mal-phosphate li jinkludu l-haċid, għandek tiehu Vafseo mill-inqas siegħa qabel dawn il-prodotti. Vadadustat ma jiġix assorbit sew minn ġismek jekk ma ssegwix dawn l-istruzzjonijiet.

Jekk tiehu Vafseo aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli jew doża oġhla milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Vafseo

- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Tihux żewġ pilloli fl-istess ġurnata.
- Jekk għad fadal **aktar minn 24 siegħa** (jum) qabel id-doża skedata li jmiss tiegħek: hu d-doża li nsejt tiehu malajr kemm jista' jkun u hu d-doża li jmiss fil-ġurnata skedata li jmiss.
- Jekk għad fadal **inqas minn 24 siegħa** (jum) qabel id-doża skedata li jmiss: aqbez id-doża li nsejt tiehu u hu d-doża li jmiss fil-ġurnata skedata li jmiss.

Jekk tieqaf tiehu Vafseo

Jekk tieqaf tiehu Vafseo, l-anemija tiegħek jaf tigrava. Tiqafx tiehu din il-mediċina hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk ikollok xi wahda minn dawn li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni)
- għoqiedi tad-demem (avvenimenti tromboembolici) li jistgħu jwasslu għal:
 - attakk tal-qalb (infart mijokardijaku), b'sintomi bħal uġiġħ fis-sider u/jew f'partijiet oħra tal-ġisem, thossok sturdut, qtugħ ta' nifs, thossok jew tkun ma tiflaħx, sens ta' ansjetà
 - puplesija (aċcident ċerebrovaskulari), b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras sever f'daqqa, aċcessjonijiet, telf ta' koordinazzjoni, telf ta' bilanċ
 - għoqda tad-demem f'vini/arterji tad-demem fil-pulmun (emboliżmu pulmonari), b'sintomi bħal uġiġħ fis-sider jew fil-parti ta' fuq ta' daharek, diffikultà biex tiehu n-nifs, tisgħol id-demem
 - għoqda tad-demem f'vina, bħal fir-rigħel (magħrufa bħal trombozi fil-vini tal-fond), b'sintomi bħal hmara u nefha li twegġa
 - "puplesija żgħira" (TIA), b'sintomi bħal disturb fit-taħdit u fil-vista, u nuqqas ta' sensazzjoni jew dgħufija fil-wiċċ, fid-dirgħajn u fir-rigħlejn
 - stenozi (trombozi tal-fistula arterjovenuza u trombozi arterjovenuza li ssehh wara trapjant ta' tessut haġ), b'sintomi bħal vini vjola u mqabbżin li jidhru minn ġol-ġilda, simili għal vini varikużi.

Effetti sekundarji oħrajn possibbli

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- dijarea

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġh ta' ras
- konvulżjonijiet
- pressjoni tad-demem baxxa (ipotensjoni)
- sensitività eċċessiva
- sogħla
- stitikezza
- tħossok imdardar
- rimettar
- uġiġh fil-parti ta' fuq tal-istonku
- zieda fl-enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- zieda fl-ammont ta' bilirubina (prodott li jirriżulta mit-tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demem) fid-demem tiegħek

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vafseo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vafseo

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hi vadadustat. Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' vadadustat.

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hi vadadustat. Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' vadadustat.

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hi vadadustat. Kull pillola miksija b'rita fiha 450 mg ta' vadadustat

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460), sodium starch glycolate, hypromellose (E 464), silica, colloidal anhydrous (E 551), magnesium stearate. Ara sezzjoni 2 “Vafseo fih is-sodium”.

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E 1203), macrogol (E 1521), talc (E 553b), titanium dioxide (E 171), iron oxide isfar (E 172) (għall-qawwa ta' 300 mg biss), iron oxide aħmar (E 172) u ferrosferric oxide (E 172) (it-tnejn għall-qawwa ta' 450 mg biss).

Kif jidher Vafseo u l-kontenut tal-pakkett

Vafseo 150 mg pilloli miksija b'rita huma tondi u bojod, imnaqqxa b'“VDT” fuq naħa u “150” fuq in-naħa l-oħra.

Vafseo 300 mg pilloli miksija b'rita huma ovali u sofor, imnaqqxa b'“VDT” fuq naħa u “300” fuq in-naħa l-oħra.

Vafseo 450 mg pilloli miksija b'rita huma ovali u roża, imnaqqxa b'“VDT” fuq naħa u “450” fuq in-naħa l-oħra.

Vafseo pilloli miksija b'rita jiġu f'kaxxi tal-kartun li fihom 28 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji tal-PVC/fojl tal-aluminium.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Il-Ġermanja

telefon +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Manifattur

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

L-Irlanda

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

