

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten
Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten
Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 150 mg vadadustat

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 300 mg vadadustat

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 450 mg bevat 450 mg vadadustat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte tabletten met een diameter van 8 mm en de inscriptie 'VDT' aan de ene kant en '150' aan de andere kant.

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten

Ovale, gele tabletten van 8 mm breed en 13 mm lang met de inscriptie 'VDT' aan de ene kant en '300' aan de andere kant.

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten

Ovale, roze tabletten van 9 mm breed en 15 mm lang met de inscriptie 'VDT' aan de ene kant en '450' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vafseo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie bij chronische nierziekte (*chronic kidney disease*, CKD) bij volwassenen die chronische onderhoudsdialyse krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met vadadustat moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van anemie. Alle andere oorzaken van anemie moeten worden beoordeeld voordat de behandeling met Vafseo wordt ingesteld en wanneer wordt overwogen om de dosis te verhogen.

De symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht en algehele ziektelast. Het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt moeten worden beoordeeld door een arts. Naast de aanwezigheid van symptomen van anemie kunnen criteria zoals de mate waarin de hemoglobineconcentratie (Hb) daalt, eerdere respons op ijzertherapie en het risico dat een transfusie van rode bloedcellen nodig is, overwogen worden bij het beoordelen van het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt.

Dosering

Beoordeling voorafgaand aan toediening

Beoordeling van ijzervoorraden en voedingsfactoren

Bij alle patiënten moet de ijzerstatus worden beoordeeld vóór en tijdens de behandeling. Aanvullende ijzertherapie moet worden toegediend bij serumferritine < 100 mcg/l of serumtransferrineverzadiging < 20%.

Aanvang van de behandeling

De aanbevolen startdosis is 300 mg eenmaal daags. Verhoog de dosis niet vaker dan eenmaal om de 4 weken. Dosisverlagingen kunnen vaker plaatsvinden.

Patiënten die overschakelen van een erythropoëse-stimulerend middel (erythropoiesis-stimulating agent, ESA)

Wanneer van een ESA wordt overgeschakeld op Vafseo is de aanbevolen startdosis 300 mg eenmaal daags.

Patiënten die overschakelen van een hoge dosis ESA in de uitgangssituatie kunnen een initiële verlaging van de Hb-concentratie ervaren voordat de Hb-concentratie geleidelijk stijgt naar de waarde in de uitgangssituatie tegen week 16 tot 20 (zie rubriek 5.1 voor het verloop van Hb tijdens de behandeling in afzonderlijke onderzoeken). Gezien het Hb tijdens de behandeling met Vafseo geleidelijk stijgt, kan een noodbehandeling in de vorm van een transfusie van rode bloedcellen of behandeling met ESA worden overwogen tijdens de overgangsfase, als de Hb-waarden onder 9,0 g/dl dalen of als de respons niet aanvaardbaar wordt geacht (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die een transfusie met rode bloedcellen krijgen, wordt aanbevolen de behandeling met Vafseo tijdens de transfusieperiode voort te zetten. De behandeling met Vafseo moet worden onderbroken bij patiënten die tijdelijke noodbehandeling met ESA krijgen en kan worden hervat bij Hb-waarden ≥ 10 g/dl. Afhankelijk van de ESA die wordt toegediend, moet de onderbreking van de behandeling met Vafseo worden verlengd tot:

- 2 dagen na de laatste dosis epoëtine
- 7 dagen na de laatste dosis darbepoëtine alfa
- 14 dagen na de laatste dosis methoxypolyethyleenglycolepoëtine bèta.

Na de noodbehandeling met ESA moet de behandeling met Vafseo worden hervat met de vorige dosis of één dosis hoger, gevolgd door een titratie volgens de richtsnoeren voor dosistitratie die hieronder in deze rubriek worden gegeven.

Dosistitratie

Wanneer de behandeling wordt opgestart of aangepast, moet de Hb-concentratie om de twee weken worden gecontroleerd totdat deze stabiel is, en daarna ten minste elke maand. Dosisaanpassingen

moeten gebeuren in stappen van 150 mg binnen het bereik van 10 tot 12 g/dl tot een maximale aanbevolen dagelijkse dosering van 600 mg om een Hb-concentratie tussen 10 tot 12 g/dl te bereiken of te handhaven. Verhoog de dosis niet vaker dan eenmaal om de 4 weken. Dosisverlagingen kunnen vaker plaatsvinden.

De behandeling mag niet langer dan 24 weken worden voortgezet wanneer er geen klinisch betekenisvolle stijging van de Hb-concentratie wordt bereikt. In dat geval moeten andere verklaringen voor onvoldoende respons worden gezocht en behandeld voordat de behandeling met Vafseo wordt hervat (zie tabel 1).

Tabel 1: Dosistitratie van Vafseo

Verandering in Hb-waarde	Lager dan 10 g/dl	10 tot 12 g/dl	Hoger dan 12 g/dl maar lager dan 13 g/dl	13 g/dl of hoger
<u>Geen stijging van Hb groter dan 1 g/dl in 2 weken of groter dan 2 g/dl in 4 weken</u>	verhoging met 150 mg indien geen dosisverhoging in de afgelopen 4 weken	Behoud de dosis	verlaging met 150 mg	Onderbreek de toediening van Vafseo totdat het Hb lager dan of gelijk aan 12 g/dl is. Hervat daarna de toediening met een dosis die 150 mg lager is dan de dosis vóór de onderbreking. Als de patiënt vóór de onderbreking een dosis van 150 mg kreeg, wordt de toediening hervat met 150 mg.
Stijging van Hb groter dan 1 g/dl in 2 weken of groter dan 2 g/dl in 4 weken	verlaging met 150 mg of behoud* de dosis	verlaging met 150 mg of behoud* de dosis	verlaging met 150 mg	

* Bij een enkele Hb-waarde is een dosisverlaging mogelijk niet nodig.

Controle

Wanneer de behandeling wordt opgestart of aangepast, moet de Hb-concentratie om de twee weken worden gecontroleerd totdat deze stabiel is, en daarna ten minste elke maand.

Alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en bilirubine moeten worden gemeten vóór aanvang van de behandeling met Vafseo, maandelijks gedurende drie maanden na aanvang en daarna wanneer dit klinisch is aangewezen (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, moeten patiënten de dosis innemen zodra zij er diezelfde dag aan denken en vervolgens moeten zij de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip innemen. Patiënten mogen geen dubbele dosis innemen.

Speciale populaties

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Vafseo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn beoordeeld bij deze populatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vafseo bij pediatische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De filmomhulde tablet wordt oraal met of zonder voedsel toegediend en moet zonder kauwen in zijn geheel worden doorgeslikt.

Vafseo kan op elk moment vóór, tijdens of na de dialyse worden ingenomen.

Vafseo moet ten minste 1 uur vóór orale ijzersupplementen en producten met ijzer of ijzerbevattende fosfaatbinders als hoofdbestanddeel, worden toegediend. Aangezien vadadustat een chelaat kan vormen met multivalente kationen, moet Vafseo ten minste 1 uur vóór of 2 uur na niet-ijzerbevattende fosfaatbinders of andere geneesmiddelen met multivalente kationen zoals calcium, magnesium of aluminium als hoofdbestanddeel, worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair risico en risico op mortaliteit

In gecontroleerde klinische onderzoeken hadden patiënten met dialyseafhankelijke (*dialysis-dependent*, DD) CKD die met Vafseo werden behandeld risico's op overlijden, hartinfarct en beroerte die vergelijkbaar zijn met darbepoëtine alfa (zie rubriek 5.1).

Patiënten met tekenen en symptomen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen of beroerte moeten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld volgens de zorgstandaard. Het besluit om de behandeling te onderbreken of te stoppen, moet gebaseerd zijn op een afweging van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Trombo-embolische voorvallen

Trombo-embolische voorvallen werden zeer vaak gemeld bij patiënten in twee klinische onderzoeken naar CKD met actieve controle (zie rubriek 4.8). Patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombo-embolie en een voorgeschiedenis van trombo-embolie (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie, cerebrovasculair accident) moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Patiënten met tekenen en symptomen van trombo-embolie moeten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld volgens de zorgstandaard. Het besluit om de behandeling te onderbreken of te stoppen, moet gebaseerd zijn op een afweging van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Leverfunctiestoornis

Vafseo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hepatotoxiciteit

Er is melding gemaakt van een verhoging van ALAT, ASAT (frequentie: vaak) en/of bilirubine (frequentie: soms) die werd toegeschreven aan Vafseo (zie rubriek 4.8). ALAT, ASAT en bilirubine moeten worden gemeten vóór aanvang van de behandeling met Vafseo, maandelijks gedurende drie maanden na aanvang en daarna wanneer dit klinisch is aangewezen (zie rubriek 4.2).

De behandeling met Vafseo moet worden stopgezet bij een verhoging van ALAT of ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ die gepaard gaat met een verhoging van bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ of bij een aanhoudende verhoging van ALAT of ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Verergering van hypertensie

De toediening van Vafseo aan patiënten met CKD kan gepaard gaan met een verergering van hypertensie (zie rubriek 4.8). De bloeddruk moet vóór aanvang van de behandeling en daarna regelmatig worden gecontroleerd, met een frequentie die wordt bepaald door de individuele situatie van de patiënt en de lokale klinische praktijk. Patiënten moeten worden gewezen op het belang van naleving van hun antihypertensieve therapie en controle van de bloeddruk.

Convulsies

Convulsies zijn vaak gemeld bij patiënten die vadadustat kregen (zie rubriek 4.8). Vadadustat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of insulpen, epilepsie of medische aandoeningen die gepaard gaan met een aanleg voor convulsie-activiteit, zoals centraal-zenuwstelselinfecties. Het besluit om de behandeling te onderbreken of te stoppen, moet gebaseerd zijn op een afweging van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Initiële verlaging van de Hb-concentratie bij patiënten die overschakelen van ESA

De Hb-concentratie kan aanvankelijk dalen wanneer patiënten van een ESA op Vafseo overschakelen, vooral bij patiënten die hoge doses ESA gebruiken in de uitgangssituatie. Over het algemeen geldt dat hoe hoger de dosis ESA in de uitgangssituatie is, hoe sterker de initiële verlaging van de Hb-concentratie zal zijn voordat de concentratie geleidelijk stijgt naar het Hb in de uitgangssituatie tegen week 16 tot 20 (zie rubriek 5.1 voor het verloop van Hb tijdens de behandeling in afzonderlijke onderzoeken). Noodbehandeling, zoals een transfusie van rode bloedcellen of behandeling met ESA, kan worden overwogen tijdens de overgangsfase als de Hb-waarden onder 9,0 g/dl dalen of als de respons niet aanvaardbaar wordt geacht. Bij patiënten die een transfusie met rode bloedcellen krijgen, wordt aanbevolen de behandeling met Vafseo tijdens de transfusieperiode voort te zetten. De behandeling met Vafseo moet tijdelijk worden onderbroken tijdens noodbehandeling met ESA en kan worden hervat bij een Hb-concentratie ≥ 10 g/dl (zie rubriek 4.2).

Onvoldoende respons op de behandeling

Bij onvoldoende respons op de behandeling met vadadustat moet naar oorzakelijke factoren worden gezocht. Als onderdeel van de evaluatie moet worden overwogen om een reticulocytentelling uit te voeren. Wanneer typische oorzaken van een gebrek aan respons zijn uitgesloten en de patiënt reticulocytopenie heeft, moet worden overwogen om een beenmergonderzoek uit te voeren. Als tegen week 24 van de behandeling geen oorzaak voor onvoldoende respons is vastgesteld, moet de behandeling met Vafseo worden stopgezet.

Verkeerd gebruik

Verkeerd gebruik kan tot een overmatige toename van het aantal rode bloedcellen leiden. Dit kan gepaard gaan met levensbedreigende complicaties.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vadadustat was metabool stabiel *in vitro* en de afbraak via cytochroom P450 (CYP) was minimaal. De metabole routes waren oxidatie en voornamelijk glucuronidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet, vadadustat-O-glucuronide, werd gekatalyseerd door meerdere uridine-5'-difosfaatglucuronosyltransferasen (UGT's), met name UGT1A1, 1A7, 1A8 en 1A9.

Vadadustat heeft mogelijk klinisch relevante interacties met substraten van *breast cancer resistance protein* (BCRP), substraten van OAT3, remmers van OAT1/3 en substraten van CYP2C9 met een smalle therapeutische index.

In in-vitro-experimenten induceerde vadadustat CYP2B6, remde het CYP2C8 en veroorzaakte het downregulatie van CYP3A4. Deze interacties zijn echter niet *in vivo* onderzocht.

Involed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van vadadustat

IJzersupplementen, fosfaatbinders, en andere geneesmiddelen met multivalente kationen als hoofbestanddeel

Gelijktijdige toediening van orale ijzersupplementen (bijv. ijzercitraat, ijzersulfaat, natriumferrocitraat), producten die ijzer bevatten, ijzerbevattende fosfaatbinders (bijv. ijzercitraat, sucroferri-oxyhydroxide) en niet-ijzerbevattende fosfaatbinders (calciumacetaat, sevelameercarbonaat) verlaagt de blootstelling (C_{max} en AUC) aan vadadustat.

Gelijktijdige toediening van orale geneesmiddelen op basis van ijzer verlaagde de biologische beschikbaarheid van vadadustat tot 90% wat de AUC_{∞} betreft en tot 92% wat de C_{max} betreft.

Gelijktijdige toediening van niet-ijzerbevattende fosfaatbinders verlaagde de biologische beschikbaarheid van vadadustat tot 55% wat de AUC_{∞} betreft en tot 52% wat de C_{max} betreft.

Vafseo moet ten minste 1 uur vóór orale ijzersupplementen en producten met ijzer of ijzerbevattende fosfaatbinders als hoofbestanddeel, worden toegediend. Aangezien vadadustat een chelaat kan vormen met multivalente kationen, moet Vafseo ten minste 1 uur vóór of 2 uur na niet-ijzerbevattende fosfaatbinders of andere geneesmiddelen met multivalente kationen zoals calcium, magnesium of aluminium als hoofbestanddeel, worden toegediend.

Remmers van organisch-anion-transporteiwitten (OAT's) OAT1/OAT3

Gelijktijdige toediening van probenecide, een OAT1/OAT3-remmer, verhoogde de AUC-waarden van vadadustat met een factor van bijna 2. Bij gelijktijdige toediening van sterke of matig sterke OAT1- of OAT3-remmers (bijv. benzylpenicilline, teriflunomide of p-aminohippuurzuur) moeten patiënten voorzichtig worden behandeld en gecontroleerd op overmatige effecten van vadadustat. Raadpleeg rubriek 4.8 en 4.2 voor mogelijke bijwerkingen en dosisaanpassingen in geval van een snelle Hb-stijging.

Involed van vadadustat op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

BCRP-substraten en bepaalde statines

Bij gelijktijdige toediening kan vadadustat de AUC van BCRP-substraten en bepaalde statines verhogen. De dosering van gelijktijdig voorgeschreven BCRP-substraten moet mogelijk worden aangepast. De volgende interacties zijn onderzocht (zie tabel 2).

Tabel 2: Mogelijke klinisch significante geneesmiddeleninteracties tussen vadadustat en BCRP-substraten, en bepaalde statines

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Involed op de concentratie	Klinische opmerking
sulfasalazine	4,5-voudige ↑ AUC sulfasalazine; geen grote verandering in blootstelling aan actieve metabolieten	Controleer op tekenen van ongewenste voorvallen van sulfasalazine.
simvastatine	~2-voudige ↑ AUC simvastatine	Beperk de hoogste dosis simvastatine bij patiënten met CKD die dagelijks 20 mg Vafseo innemen. Controleer op tekenen van ongewenste voorvallen van simvastatine.
rosuvastatine	2- tot 3-voudige ↑ AUC en C _{max} rosuvastatine	Beperk de hoogste dosis rosuvastatine bij patiënten met CKD die dagelijks 10 mg Vafseo innemen. Controleer op tekenen van ongewenste voorvallen van rosuvastatine.

Naast sulfasalazine, simvastatine en rosuvastatine moet worden gecontroleerd op tekenen van overmatige effecten van gelijktijdige toegediende BCRP-substraten zoals fluvastatine, nelfinavir, pitavastatine en topotecan, en op de noodzaak van een dosisverlaging daarvan.

OAT3-substraten

Bij gelijktijdige toediening kan vadadustat de AUC van OAT3-substraten verhogen. De AUC van furosemide (40 mg) nam toe met een factor 2 na toediening van meerdere doses Vafseo (600 mg eenmaal daags). Controleer op tekenen van overmatige effecten van gelijktijdig toegediende OAT3-substraten zoals famotidine, furosemide, methotrexaat, olmesartan, sitagliptine en zidovudine.

De dosering van gelijktijdig toegediende OAT3-substraten moet mogelijk worden aangepast.

CYP2C9-substraten

Gelijktijdige toediening van vadadustat (600 mg) met celecoxib (200 mg) verhoogde de C_{max} en AUC van celecoxib met respectievelijk 60% en 11%. Patiënten die warfarine of andere CYP2C9-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. fenytoïne) krijgen, moeten daarom voorzichtig worden behandeld en gecontroleerd op overmatige effecten wanneer zij met vadadustat worden behandeld.

CYP2B6-substraten

Vadadustat is een in-vitro-inductor van CYP2B6. Gelijktijdige toediening van vadadustat met gevoelige substraten van CYP2B6 (bijv. efavirenz, bupropion) kan de farmacokinetiek van deze laatste wijzigen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van vadadustat met CYP2B6-substraten.

CYP3A4-substraten

Op basis van in-vitro-gegevens kan vadadustat een potentieel hebben voor downregulatie van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van vadadustat met CYP3A4-substraten kan de farmacokinetiek van deze laatste wijzigen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van vadadustat met CYP3A4-substraten.

CYP2C8-substraten

Op basis van in-vitro-gegevens kan vadadustat CYP2C8 remmen en daardoor de blootstelling aan CYP2C8-substraten verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van vadadustat met CYP2C8-substraten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vadadustat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van vadadustat te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vadadustat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat vadadustat in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met vadadustat moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft geen invloed van vadadustat op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vafseo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen zijn gebaseerd op gepoolde gegevens afkomstig van twee onderzoeken naar DD-CKD met actieve controle waarin 1947 patiënten werden behandeld met Vafseo en 1955 patiënten werden behandeld met darbepoëtine alfa en waarbij 1514 patiënten ten minste 6 maanden en 1047 patiënten langer dan één jaar werden blootgesteld aan Vafseo.

De meest frequente (> 10%) bijwerkingen bij patiënten die met vadadustat worden behandeld, zijn trombo-embolische voorvallen (13,7%), diarree (12,7%) en hypertensie (11,1%).

De meest frequente (\geq 1%) ernstige bijwerkingen bij patiënten die met vadadustat worden behandeld, zijn trombo-embolische voorvallen (10,0%), hypotensie (1,6%) en hypertensie (1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Alle bijwerkingen worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) en staan vermeld in tabel 3.

Tabel 3: Bijwerkingen

	Zeer vaak	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Convulsies ^a	
Bloedvataandoeningen	Hypertensie Trombo-embolische voorvallen ^a	Hypotensie Overgevoeligheid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Constipatie Nausea Braken Bovenbuikpijn	
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymen ^b	Bloed bilirubine verhoogd

a) zie 'trombo-embolische voorvallen' en 'convulsies' hieronder voor meer informatie.

b) omvat de voorkeurstermen transaminasen verhoogd, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, leverenzym verhoogd, leverfunctietests abnormaal

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombo-embolische voorvallen

Voorvallen van cerebrovasculair accident kwamen voor bij respectievelijk 0,8% en 0,9% (0,5 en 0,5 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) kwamen voor bij respectievelijk 0,7% en 0,5% (0,4 en 0,3 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Voorvallen van longembolie kwamen voor bij respectievelijk 0,3% en 0,5% (0,2 en 0,3 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Voorvallen van *transient ischemic attack* kwamen voor bij respectievelijk 0,8% en 0,4% (0,5 en 0,3 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Voorvallen van acuut hartinfarct kwamen voor bij respectievelijk 4,3% en 4,2% (3,1 en 2,9 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Voorvallen van trombose van arterioveneuze graft kwamen voor bij respectievelijk 1,1% en 1,1% (0,9 en 1,0 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Voorvallen van trombose van arterioveneuze fistel kwamen voor bij respectievelijk 3,0% en 2,3% (2,1 en 1,6 voorvallen/100 PJ) in de groep die vadamustat kreeg en de groep die darbepoëtine alfa kreeg.

Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor informatie over cardiovasculair risico en risico op mortaliteit en trombo-embolie.

Verhoogde leverenzymen en bloed bilirubine verhoogd

Hepatocellulair letsel toegeschreven aan Vafseo werd soms gemeld (bij minder dan 0,2% van de patiënten). De meeste voorvallen waren niet-ernstig, asymptomatisch en verdwenen na stopzetting van de behandeling met Vafseo. De tijd tot het eerste optreden was doorgaans binnen de eerste 3 maanden van de behandeling. Afwijkende leverenzymwaarden: verhoogde serumwaarden van ALAT ($3 \times \text{ULN}$), ASAT ($3 \times \text{ULN}$) en bilirubine ($2 \times \text{ULN}$) zijn waargenomen bij respectievelijk 1,8%, 1,4% en 0,3% van de patiënten die met Vafseo werden behandeld. Er was één ernstig voorval van hepatocellulair letsel met geelzucht bij een patiënt in het klinisch onderzoek naar NDD-CKD dat ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling met Vafseo optrad. Dit geval was multifactorieel en het voorval verdween nadat de behandeling met Vafseo en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen was stopgezet. Dit ene geval voldeed niet aan de criteria van de wet van Hy wegens een significant verhoogde alkalische fosfatase (AF) die voorafging aan de verhoging van bilirubine, wat erop duidt dat cholestase een factor is die bijdraagt aan de verhoogde bilirubine.

Convulsies

Bij DD-CKD-patiënten kwamen convulsies voor bij 1,6% (1,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de groep die vadadustat kreeg en bij 1,6% (1,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de groep die darbepoëtine alfa kreeg (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering van vadadustat kan leiden tot een verlenging van de farmacologische effecten, zoals een verhoogd Hb en secundaire polycytemie. Symptomen van overdosering van vadadustat moeten worden behandeld zoals klinisch is aangewezen (bijv. verlaging van de dosis Vafseo of stopzetting van de behandeling) en moeten nauwlettend worden gecontroleerd en behandeld zoals klinisch is aangewezen. Ongeveer 16% van de dosis vadadustat wordt verwijderd met dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij anemie, overige middelen bij anemie, ATC-code: B03XA08

Werkingsmechanisme

Vadadustat is een hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylaseremmer die tot een verhoogde cellulaire concentratie van hypoxie-induceerbare factor leidt, waardoor de productie van endogeen erythropoëtine (EPO) wordt gestimuleerd en de ijzermobilisatie en productie van rode bloedcellen toeneemt. Dit resulteert in een geleidelijke stijging van Hb (zie figuur 1 en 2).

Cardiale elektrofysiologie

Na toediening van doses van 600 mg en 1200 mg aan gezonde proefpersonen veroorzaakte vadadustat geen klinisch significante verlenging van de QTc-tijd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van vadadustat eenmaal daags toegediend voor de behandeling van anemie aan volwassen patiënten met CKD zijn onderzocht in vergelijking met darbepoëtine alfa in twee wereldwijde multicenter-, gerandomiseerde, open-label non-inferioriteitsonderzoeken met actieve controle met DD-patiënten.

De populatie met DD-CKD die Vafseo kreeg, was 19 tot 93 jaar, 55,9% was man en 64,5% was Kaukasisch, 38,5% Latijns-Amerikaans, 24,1% zwart (waaronder Afro-Amerikaans) en 4,5% Aziatisch.

In beide onderzoeken werd non-inferioriteit van vadadustat ten opzichte van darbepoëtine alfa vastgesteld wanneer de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van 95% (95%-BI) voor het verschil in geschatte gemiddelde verandering in gemiddeld hemoglobine ten opzichte van de uitgangswaarde in de 2 behandelingsgroepen groter was dan de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van -0,75 g/dl.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel Vafseo, met een startdosis van 300 mg eenmaal daags, ofwel darbepoëtine alfa, subcutaan of intraveneus toegediend volgens de voorschriftinformatie, gedurende 52 weken om de eindpunten voor de werkzaamheid te beoordelen. Vafseo werd met stappen van 150 mg verhoogd/verlaagd tot 600 mg om de Hb-streefwaarde van de patiënt te bereiken. Om de veiligheid op lange termijn te beoordelen, gingen de patiënten na 52 weken door met de onderzoeksbehandeling totdat de eindpunten voor voorvalgestuurd ernstig ongewenst cardiovasculair voorval (*major adverse cardiovascular event*, MACE) werden bereikt. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid voor elk onderzoek was het verschil in gemiddelde verandering in Hb vanaf de uitgangssituatie tot de primaire evaluatieperiode (week 24 tot 36). Het belangrijkste secundaire eindpunt voor de werkzaamheid was het verschil in gemiddelde verandering in Hb vanaf de uitgangssituatie tot de secundaire evaluatieperiode (week 40 tot 52). Het primaire eindpunt voor de veiligheid was de tijd tot eerste MACE. MACE werd gedefinieerd als overlijden ongeacht de oorzaak, niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte.

Behandeling van anemie

De twee onderzoeken, INNO₂VATE 1 en INNO₂VATE 2, zijn uitgevoerd bij volwassen patiënten met DD-CKD die Hb-uitgangswaarden hadden tussen 8,0 en 11,0 g/dl in de Verenigde Staten (VS) en tussen 9,0 en 12,0 g/dl buiten de VS. In INNO₂VATE 1 werden patiënten met incidentele DD-CKD opgenomen die binnen 16 weken na aanvang van hun deelname aan het onderzoek met dialyse begonnen en die nooit erythropoëse-stimulerende middelen (ESA) hadden gebruikt, slechts beperkt ESA's hadden gebruikt of een onderhoudsbehandeling met ESA's kregen. In INNO₂VATE 2 werden patiënten opgenomen die langer dan 12 weken chronische dialyse als onderhoudsbehandeling kregen en die waren overgeschakeld van eerdere ESA-therapie. In beide onderzoeken bereikte Vafseo het primaire eindpunt voor Hb volgens de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge (- 0,75 g/dl). De resultaten voor de primaire en secundaire eindpunten van de werkzaamheid zijn weergegeven in tabel 4. Het verloop van Hb tijdens de behandeling in de afzonderlijke onderzoeken wordt weergegeven in figuur 1 en figuur 2.

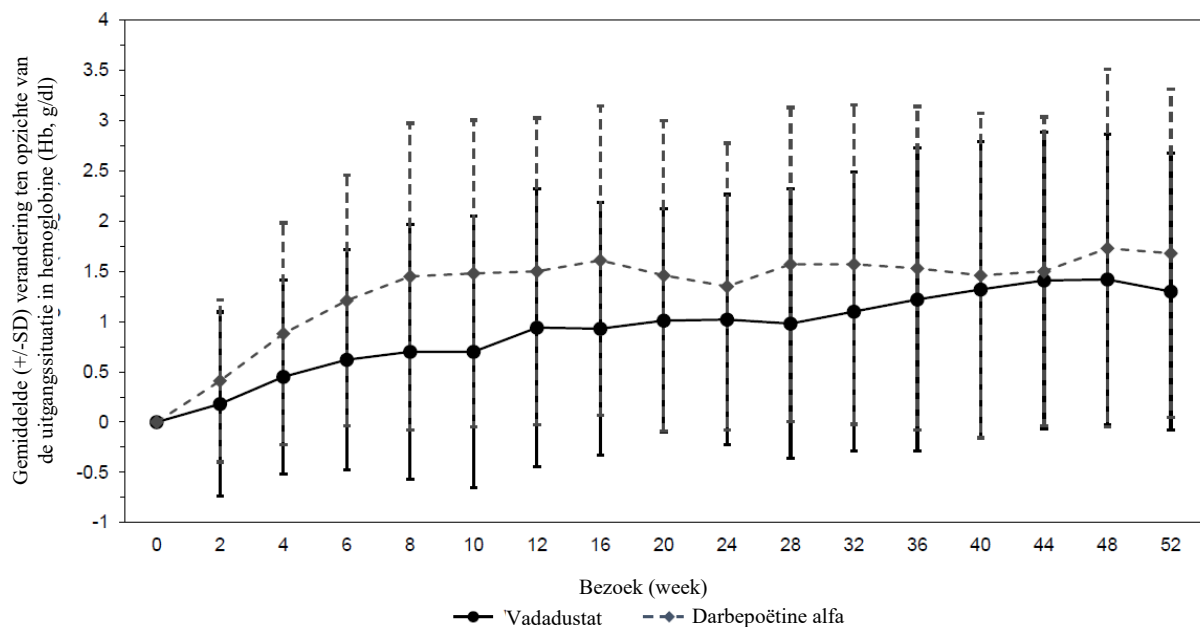
Tabel 4: INNO₂VATE-onderzoeken

	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoëtine alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoëtine alfa N = 1777
Gemiddelde (SD) uitgangswaarde	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Primaire eindpunt week 24 tot 36; gemiddelde (SD)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)

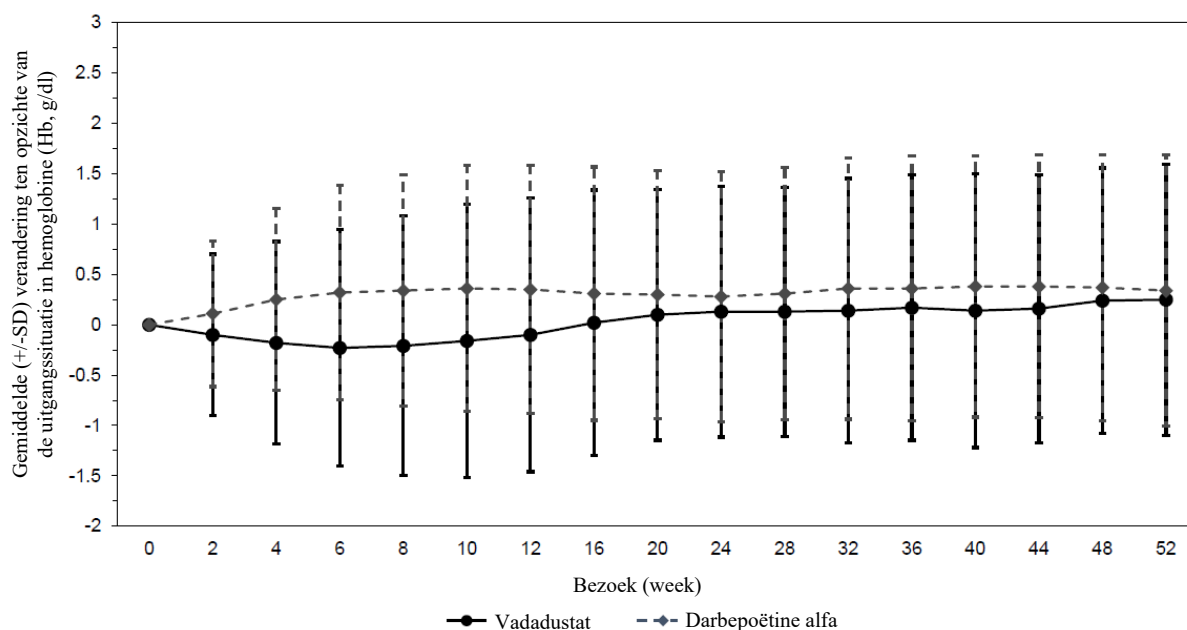
	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoëtine alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoëtine alfa N = 1777
Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. uitgangssituatie (KKG) [95%-BI]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 (1,37; 1,79)	0,19 (0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Belangrijkste secundaire eindpunt week 40 tot 52; gemiddelde (SD)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. uitgangssituatie (KKG) [95%-BI]	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

BI: betrouwbaarheidsinterval; KKG: kleinste-kwadratengemiddelde; SD: standaarddeviatie

Figuur 1: Gemiddelde (+/-SD) verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in Hb (g/dl) voor INNO₂VATE 1 - correctie



Figuur 2: Gemiddelde (+/-SD) verandering ten opzichte van de Ausgangssituatie in Hb (g/dl) voor INNO₂VATE 2 - overschakeling



Cardiovasculaire uitkomsten

De incidentie van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) werd onderzocht in het kader van de beoordeling van de veiligheid op lange termijn in de twee wereldwijde onderzoeken naar de werkzaamheid bij DD-CKD-patiënten. Vafseo bereikte het samengestelde primaire eindpunt voor de veiligheid, gedefinieerd als non-inferioriteit van Vafseo ten opzichte van darbepoëtiene alfa voor de tijd tot het optreden van MACE, voor de wereldwijde onderzoekspopulatie (NI-marge 1,3 [HR (95%-BI) was 0,96 (0,83; 1,11)]) (zie tabel 5).

Tabel 5: INNO₂VATE analyse* van samengestelde MACE (3 punten) en afzonderlijke cardiovasculaire eindpunten

	Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoëtiene alfa N = 1955 n (%)	Hazardratio [95%-BI]
Elk ernstig ongewenst cardiovasculair voorval (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Overlijden ongeacht de oorzaak	253 (13,0)	253 (12,9)	
Niet-fataal hartinfarct	76 (3,9)	87 (4,5)	
Niet-fatale beroerte	26 (1,3)	37 (1,9)	

*De MACE-analyses werden uitgevoerd met gerandomiseerde proefpersonen die ten minste 1 dosis van de onderzoeksbehandeling hadden gekregen.

BI: betrouwbaarheidsinterval; MACE: ernstig ongewenst cardiovasculair voorval (*major adverse cardiovascular event*).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vafseo in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van anemie bij een chronische aandoening (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van eenmalige en herhaalde orale doses wordt vadadustat snel geabsorbeerd. De mediane tijd tot piekplasmaconcentraties (T_{max}) bedraagt ongeveer 2 tot 3 uur.

Na herhaalde toediening aan gezonde proefpersonen werd geen significante accumulatie waargenomen.

Vafseo kan met of zonder voedsel worden toegediend. Bij toediening van een tablet van 450 mg Vafseo met een standaard vetrijke maaltijd daalde de C_{max} met 27% en de AUC met 6% in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

Distributie

Vadadustat bindt in grote mate aan eiwitten (meer dan of gelijk aan 99,5% in humaan plasma). De gemiddelde bloed-plasmaratio bedroeg minder dan 1 (0,50 tot 0,55), wat op een minimale sequestratie van rode bloedcellen wijst. Bij patiënten met CKD was het schijnbare distributievolume (Vd/F) 11,6 liter.

Biotransformatie

Vadadustat wordt voornamelijk gemetaboliseerd via directe glucuronidatie door UDP-glucuronosyltransferase-enzymen (UGT-enzymen) naar O-glucuronideconjugaten. De belangrijkste metaboliet is vadadustat-O-glucuronide (15% van de AUC van de plasmaradioactiviteit). Vadadustat-acrylgucuronide (0,047% van de totale radioactiviteit in plasma) is een minder belangrijke metaboliet. De metabolieten van vadadustat zijn niet werkzaam.

Eliminatie

De halfwaardetijd van vadadustat bij DD-CKD-patiënten was 9,2 uur. Na toediening van een eenmalige orale dosis radioactief gemerkt vadadustat van 650 mg aan gezonde volwassenen werd 85,9% van de dosis teruggevonden (58,9% in de urine en 26,9% in de feces). Minder dan 1% vadadustat (in onveranderde vorm) werd uitgescheiden in de urine en ongeveer 9% in feces.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De blootstelling van vadadustat bij patiënten met DD-CKD was ongeveer 2 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Er werden geen significante verschillen in de farmacokinetiek (C_{max} , AUC of gemiddelde halfwaardetijd) waargenomen wanneer Vafseo 4 uur vóór of 2 uur na de dialyse werd toegediend.

Leverfunctiestoornis

Een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) had geen significante invloed op de AUC of de C_{max} van vadadustat in vergelijking met gezonde proefpersonen. De halfwaardetijd en de schijnbare totale lichaamsklaring van vadadustat waren vergelijkbaar bij proefpersonen met een normale leverfunctie en proefpersonen met een matige leverfunctie. Vadadustat is niet onderzocht bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgewicht

De farmacokinetische populatieanalyse duidde niet op een klinisch significante invloed van leeftijd (19 tot 104 jaar), geslacht, ras of lichaamsgewicht (47 tot 118 kg) op de farmacokinetiek van vadadustat.

Uit een gevoeligheidsanalyse bij uitersten van het lichaamsgewicht (30,1 tot 204 kg) bleek dat het algoritme voor de dosistitratie resulteerde in voorspelde Hb-waarden op de grenzen van het vooraf vastgestelde venster van 10 tot 12 g/dl. Daarom wordt geen dosisaanpassing voorgesteld bij uitersten van het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische onderzoeken werden overlijdens waargenomen bij muizen, ratten, konijnen en honden als gevolg van overmatige farmacologische effecten, zoals polycytemie en hyperviscositeit van het bloed, die tot trombose en orgaaninfarct leidden bij dosisniveaus die klinisch relevant waren (beginnend bij blootstellingsveelvouden van 0,04 tot de maximale aanbevolen therapeutische dosis van 600 mg).

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Vadadustat was niet teratogeen bij wijfjesratten en -konijnen tot het hoogste geteste dosisniveau (respectievelijk 160 mg/kg/dag en 50 mg/kg/dag), wat overeenkomt met respectievelijk 1,7 en 0,16 maal de blootstelling bij de mens na een dosis van 600 mg (op basis van de AUC bij patiënten met NDD-CKD). Effecten op de ontwikkeling werden enkel bij ratten vastgesteld bij dosisniveaus die overeenkomen met 1,7 maal de blootstelling bij de mens na een dosis van 600 mg; deze werden gekenmerkt door een afname van het foetale lichaamsgewicht en een verhoogde incidentie van een verminderde ossificatie van het skelet, die beide werden beschouwd als een gevolg van de afname van het lichaamsgewicht en de voedselinname bij de drachtige wijfjes. In een onderzoek naar dosisbepaling bij ratten, met doses die significante maternale toxiciteit veroorzaakten, was er een toename van het verlies na innesteling bij ≥ 120 mg/kg/dag en een afname van het foetale lichaamsgewicht bij 240 mg/kg/dag, maar geen teratogeniciteit.

Vadadustat werd uitgescheiden in de melk bij ratten met een melk-plasmaratio tot 14,49.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumzetmeelglycolaat
Hypromellose (E 464)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E 551)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Talk (E 553b)
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172) (Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten)

IJzeroxide rood (E 172) (Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten)
Zwart ijzeroxide (E 172) (Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten

28 tabletten in 2 blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 x 150 mg filmomhulde tabletten
98 tabletten in 7 blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 x 150 mg filmomhulde tabletten

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten

28 tabletten in 2 blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 x 300 mg filmomhulde tabletten
98 tabletten in 7 blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 x 300 mg filmomhulde tabletten

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten

28 tabletten in 2 blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 x 450 mg filmomhulde tabletten
98 tabletten in 7 blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie met 14 x 450 mg filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten
vadadustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg vadadustat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vafseo 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten
vadadustat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medice

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten
vadadustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg vadadustat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vafseo 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten
vadadustat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medice

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten
vadadustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 450 mg vadadustat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vafseo 450 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten
vadadustat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medice

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten

vadadustat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vafseo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vafseo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vafseo is een geneesmiddel dat de hoeveelheid hemoglobine (het eiwit in uw rode bloedcellen dat zuurstof door het lichaam brengt) en het aantal rode bloedcellen in uw bloed verhoogt. Het bevat de werkzame stof vadadustat.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van bloedarmoede (symptomatische anemie) bij een chronische nierziekte bij volwassenen die lange tijd onderhoudsdialyse krijgen. Bloedarmoede betekent dat u te weinig rode bloedcellen of hemoglobine in uw bloed heeft. Als u weinig hemoglobine of rode bloedcellen heeft, krijgen de cellen in uw lichaam mogelijk niet genoeg zuurstof. Bloedarmoede kan klachten zoals moeheid, zwakte of kortademigheid veroorzaken.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel verhoogt de hoeveelheid van een stof die 'hypoxie-induceerbare factor' of HIF wordt genoemd. Deze stof zorgt ervoor dat uw lichaam meer rode bloedcellen aanmaakt wanneer er te weinig zuurstof is. Door de hoeveelheid HIF te verhogen, zorgt dit middel ervoor dat uw lichaam meer rode bloedcellen aanmaakt, waardoor de hoeveelheid hemoglobine toeneemt. Dit zorgt voor een betere zuurstoftoevoer in uw lichaam en kan uw klachten van bloedarmoede verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u:

- vroeger **bloedstolsels** heeft gehad en/of als u risicofactoren voor bloedstolsels heeft. Dit geneesmiddel verhoogt de aanmaak van rode bloedcellen en hierdoor kan de kans op het ontstaan van bloedstolsels toenemen. Voorbeelden van risicofactoren zijn:
 - overgewicht
 - suikerziekte (diabetes)
 - hartziekte
 - lange tijd bedlegerig zijn door een operatie of ziekte
 - gebruik van orale anticonceptiemiddelen (bijvoorbeeld de pil)

Het is belangrijk dat u uw arts vertelt over eerdere hartaanvallen, beroertes en bloedstolsels of risicofactoren, zodat uw arts kan beslissen of dit geneesmiddel een geschikte behandeling is voor uw bloedarmoede.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u denkt dat u een bloedstolsel heeft. Een beschrijving van mogelijke klachten die worden veroorzaakt door bloedstolsels vindt u hieronder in rubriek 4.

- **hoge bloeddruk** (hypertensie) heeft. Dit middel kan uw hoge bloeddruk verergeren. Daarom is het zeer belangrijk dat u uw geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk met regelmaat inneemt en dat u uw bloeddruk regelmatig controleert.
- **een ernstige leverziekte** heeft.
- een **aanval** (van epilepsie) heeft of mogelijke waarschuwingssignalen dat er een aanval kan optreden, zoals hoofdpijn, prikkelbaarheid, angst, verwardheid of ongewone gevoelens.
- overschakelt van **hoge doses van een erytropoëse-stimulerend middel (ESA)**. U kunt namelijk een transfusie van rode bloedcellen of een aanvullend ESA nodig hebben terwijl de arts uw dosis van dit middel aanpast.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u een van de bovenstaande aandoeningen heeft.

Verkeerd gebruik van dit middel kan tot een toename van rode bloedcellen leiden, waardoor het bloed dikker wordt. Dit kan levensbedreigende hart- of bloedvatproblemen veroorzaken.

Bloedonderzoeken

Chronische nierziekte kan bloedarmoede veroorzaken, wat de kans op hart- en bloedvatproblemen en zelfs overlijden kan vergroten. Daarom is het belangrijk dat uw bloedarmoede wordt behandeld. Uw arts zal de hoeveelheid hemoglobine in uw bloed regelmatig controleren.

De hoeveelheid leverenzymen kan door de behandeling toenemen. Uw arts zal de hoeveelheid van deze enzymen in uw bloed regelmatig controleren aan het begin van uw behandeling en daarna maandelijks gedurende de eerste 3 maanden van uw behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er is onvoldoende informatie over het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vafseo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Vafseo kan invloed hebben op hoe andere geneesmiddelen werken en andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op hoe Vafseo werkt.

Vertel het uw arts of apotheker zeker wanneer u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of heeft gebruikt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om de fosfaatspiegel in uw bloed te verlagen (**fosfaatbinders** genoemd), zoals **sevelameercarbonaat** of **calciumacetaat**, en geneesmiddelen of supplementen die **ijzer bevatten**, zoals **ijzercitraat**, **sucroferri-oxyhydroxide**, **ijzersulfaat** en **natriumferrocitraat**
- **probenecide**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van jicht

- **sulfasalazine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige darmontstekingen en gewrichtsontstekingen als gevolg van reuma
- geneesmiddelen bekend als **statines** die de cholesterol in uw bloed verlagen (bijvoorbeeld **simvastatine, rosuvastatine, fluvastatine** of **pitavastatine**)
- **furosemide** of **olmesartan**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk
- **nelfinavir, efavirenz** of **zidovudine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV
- **topotecan**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van kanker
- **famotidine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van maagzweren
- **methotrexaat**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van kanker en auto-immuunziekten
- **sitagliptine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van suikerziekte (diabetes)
- **celecoxib**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van pijn en ontsteking
- **warfarine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de bloedstolling te stoppen
- **fenytoïne**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- **benzylpenicilline**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van infecties
- **teriflunomide**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van multipale sclerose
- **p-aminohippuurzuur**, een diagnostische stof die wordt gebruikt bij nieronderzoeken
- **bupropion**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie

Uw arts zal beslissen hoe u deze geneesmiddelen moet gebruiken tijdens uw behandeling met dit middel.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of vada dustat in de moedermelk terecht komt.

Uw arts zal beslissen of u dit middel tijdens de zwangerschap of borstvoeding kunt innemen.

Het is niet bekend of dit middel invloed heeft op uw vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

Vafseo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw dosis

Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet innemen. De behandeling met dit middel begint gewoonlijk met een dagelijkse dosis van 300 mg. Daarna kan uw arts uw dagelijkse dosis met stappen van 150 mg verhogen of verlagen. De laagste dosis is 150 mg per dag en de hoogste dosis is 600 mg per dag.

Neem dit geneesmiddel altijd in zoals uw arts het heeft voorgeschreven.

Het is belangrijk dat uw arts de hoeveelheid hemoglobine in uw bloed regelmatig controleert. Op basis van deze testresultaten kan uw arts uw dosis verhogen of verlagen. Als de hoeveelheid hemoglobine in

uw bloed te hoog wordt, wordt uw behandeling stopgezet. Start uw behandeling pas opnieuw wanneer uw arts u dit vertelt en gebruik alleen de dosis die uw arts u voorschrijft.

Inname

- Vafseo filmomhulde tabletten worden via de mond met water ingenomen.
- Neem de tablet in zijn geheel in zonder de tablet te kauwen of fijn te maken.
- Neem uw dosis eenmaal per dag in.
- Dit middel kan met voedsel of tussen de maaltijden worden ingenomen.
- U kunt dit middel op elk moment vóór, tijdens of na de dialyse innemen

Fosfaatbinders en Vafseo

Als u wordt behandeld met fosfaatbinders die geen ijzer bevatten (zoals sevelameercarbonaat of calciumacetaat) of met geneesmiddelen die calcium, magnesium of aluminium bevatten, moet u dit middel ten minste 1 uur vóór of 2 uur na de inname van deze geneesmiddelen innemen, omdat vadadustat anders niet goed wordt opgenomen door uw lichaam. Raadpleeg onderstaande informatie als de fosfaatbinder die u inneemt ijzer bevat.

IJzerbevattende producten en Vafseo

Als u geneesmiddelen of fosfaatbinders inneemt die ijzer bevatten, moet u dit middel ten minste 1 uur vóór deze producten innemen. Als u deze aanwijzingen niet opvolgt, wordt vadadustat niet goed opgenomen door uw lichaam.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u te veel tabletten of een hogere dosis heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem geen twee tabletten op één dag.
- Als er **meer dan 24 uur** (1 dag) resteert vóór uw volgende geplande dosis: neem de gemiste dosis dan zo snel mogelijk in en neem de volgende dosis de volgende geplande dag in.
- Als er **minder dan 24 uur** (1 dag) resteert vóór uw volgende geplande dosis: sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende dosis de volgende geplande dag in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van dit middel, kan uw bloedarmoede erger worden. Stop alleen met het innemen van dit middel als uw arts u dit vertelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoge bloeddruk (hypertensie)
- bloedstolsels (trombo-embolische voorvallen) die kunnen leiden tot:
 - hartaanval (hartinfarct), met klachten zoals pijn op de borst en/of in andere delen van het lichaam, duizeligheid, kortademigheid, misselijkheid of braken, angstig gevoel
 - beroerte (CVA), met klachten zoals plotselinge ernstige hoofdpijn, aanvallen van epilepsie, verlies van coördinatie, verlies van evenwicht

- een bloedstolsel in een bloedvat in de longen (longembolie), met klachten zoals pijn op de borst of hoog in de rug, moeite met ademen, ophoesten van bloed
- een bloedstolsel in een ader, bijvoorbeeld in de benen (bekend als diepe veneuze trombose), met klachten zoals pijnlijke zwelling en roodheid
- lichte beroerte (TIA), met klachten zoals problemen met praten en zien, en een doof gevoel of zwakke spieren in gezicht, armen en benen
- stenose (trombose van arterioveneuze fistel en trombose van arterioveneuze graft), met klachten zoals paarsachtige, uitpuilende aderen door de huid heen, vergelijkbaar met spataderen.

Andere mogelijke bijwerkingen

- Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- aanvallen
- lage bloeddruk (hypotensie)
- overgevoeligheid
- hoesten
- verstopping (constipatie)
- misselijkheid
- braken
- pijn in de bovenbuik
- verhoogde leverenzymen

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde hoeveelheid bilirubine (een afbraakproduct van rode bloedcellen) in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten

- De werkzame stof in dit middel is vadadustat. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg vadadustat.

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten

- De werkzame stof in dit middel is vadadustat. Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg vadadustat.

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten

- De werkzame stof in dit middel is vadadustat. Elke filmomhulde tablet bevat 450 mg vadadustat.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat, hypromellose (E 464), colloïdale water vrije siliciumdioxide (E 551), magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 'Vafseo bevat natrium'.

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol (E 1203), macrogol (E 1521), talk (E 553b), titaandioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172) (alleen voor 300 mg), ijzeroxide rood (E 172) en zwart ijzeroxide (E 172) (beide alleen voor 450 mg).

Hoe ziet Vafseo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vafseo 150 mg filmomhulde tabletten zijn rond en wit met de inscriptie 'VDT' aan de ene kant en '150' aan de andere kant.

Vafseo 300 mg filmomhulde tabletten zijn ovaal en geel met de inscriptie 'VDT' aan de ene kant en '300' aan de andere kant.

Vafseo 450 mg filmomhulde tabletten zijn ovaal en roze met de inscriptie 'VDT' aan de ene kant en '450' aan de andere kant.

Vafseo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in dozen met 28 of 98 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PVC/aluminiumfolie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

D-58638 Iserlohn

Duitsland

tel +49 2371 937-0

fax +49 2371 937-106

info@medice.de

Fabrikant

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Ierland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.