

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 150 mg tabletki powlekane  
Vafseo 300 mg tabletki powlekane  
Vafseo 450 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Vafseo 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 150 mg zawiera 150 mg wadadustatu

### Vafseo 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 300 mg zawiera 300 mg wadadustatu

### Vafseo 450 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 450 mg zawiera 450 mg wadadustatu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane

### Vafseo 150 mg tabletki powlekane

Okrągłe, białe tabletki o średnicy 8 mm z wytłoczonym napisem „VDT” po jednej stronie i „150” po drugiej stronie.

### Vafseo 300 mg tabletki powlekane

Owalne, żółte tabletki o szerokości 8 mm i długości 13 mm z wytłoczonym napisem „VDT” po jednej stronie i „300” po drugiej stronie.

### Vafseo 450 mg tabletki powlekane

Owalne, różowe tabletki o szerokości 9 mm i długości 15 mm z wytłoczonym napisem „VDT” po jednej stronie i „450” po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Vafseo jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (PChN) u osób dorosłych poddawanych przewlekłej dializoterapii podtrzymującej.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wadadustatem powinno być rozpoczynane przez lekarza dysponującego doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości. Przed rozpoczęciem leczenia z użyciem produktu leczniczego Vafseo i podczas podejmowania decyzji dotyczącej zwiększenia dawki należy ocenić wszystkie inne możliwe przyczyny niedokrwistości.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnych obciążeń związanych z chorobą. Konieczne jest przeprowadzenie przez lekarza oceny klinicznego przebiegu choroby i samego schorzenia indywidualnie u każdego pacjenta. Poza występowaniem objawów niedokrwistości podczas oceny klinicznego przebiegu choroby i samego schorzenia u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę kryteria, takie jak tempo obniżania się stężenia hemoglobiny (Hb), odpowiedź na wcześniejsze leczenie produktami zawierającymi żelazo oraz ryzyko konieczności przetoczenia krwinek czerwonych (ang. *red blood cell*, RBC).

### Dawkowanie

#### *Ocena przed rozpoczęciem podawania*

#### Ocena zasobów żelaza w organizmie i składników odżywczych

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy oceniać status zasobów żelaza. Suplementację żelazem należy wdrożyć, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy nie przekracza 100 mikrogramów/L lub jeśli wysycenie transferyny w surowicy jest niższe niż 20%.

#### *Rozpoczęcie dawkowania*

Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg raz na dobę. Dawki nie należy zwiększać częściej niż raz na 4 tygodnie. Obniżanie dawki może odbywać się częściej.

#### Pacjenci, u których zmieniane jest leczenie z leku stymulującego erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA)

W przypadku zmiany leczenia z ESA na produkt leczniczy Vafseo zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg raz na dobę.

U pacjentów zmieniających leczenie, którzy przyjmowali dużą początkową dawkę ESA, może wystąpić początkowy spadek stężenia Hb przed stopniowym powrotem do początkowego stężenia Hb w ciągu 16 do 20 tygodni (patrz punkt 5.1, aby zapoznać się ze zmianami stężenia Hb w trakcie leczenia w ramach poszczególnych badań). Biorąc pod uwagę stopniowy wzrost stężenia Hb po zastosowaniu produktu leczniczego Vafseo, w fazie przejściowej można rozważyć zastosowanie terapii ratunkowej w postaci przetoczenia krwinek czerwonych lub leczenia ESA, jeśli stężenie Hb spadnie poniżej 9,0 g/dl lub odpowiedź zostanie uznana za niedopuszczalną (patrz punkt 4.4). Zaleca się, aby pacjenci, u których dokonywane jest przetoczenie krwinek czerwonych, kontynuowali w tym okresie leczenie produktem Vafseo. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vafseo u pacjentów otrzymujących tymczasowe leczenie ratunkowe ESA, a wznowić je można, gdy stężenie Hb wyniesie  $\geq 10$  g/dl. W zależności od zastosowanego ESA przerwę w leczeniu produktem Vafseo należy wydłużyć:

- do 2 dni po ostatniej dawce epoetyny
- do 7 dni po ostatniej dawce darbepoetyny alfa
- do 14 dni po ostatniej dawce glikolu metoksy polietylenowego epoetyny beta.

Podawanie produktu Vafseo po leczeniu ratunkowym ESA należy wznowić w poprzedniej dawce lub w dawce większej o jeden poziom, a następnie dostosować dawkę zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dostosowania dawki, podanymi poniżej w tym punkcie.

#### *Stopniowa modyfikacja dawki*

Podczas rozpoczynania lub modyfikowania leczenia należy monitorować stężenie Hb co dwa tygodnie do momentu jego stabilizacji, a następnie oceniać je co najmniej raz w miesiącu. Modyfikacja dawki powinna odbywać się stopniowo co 150 mg w zakresie od 150 mg do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 600 mg w celu uzyskania lub utrzymania stężenia Hb w zakresie od 10 do 12 g/dl. Dawki nie zwiększać częściej niż raz na 4 tygodnie. Obniżanie dawki może odbywać się częściej.

Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż przez 24 tygodnie, jeśli nie osiągnięto klinicznie znaczącego wzrostu stężenia Hb. Przed wznowieniem leczenia produktem Vafseo należy szukać innych przyczyn niedostatecznej odpowiedzi i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz tabela 1).

**Tabela 1: Stopniowa modyfikacja dawki produktu leczniczego Vafseo**

<b>Zmiana stężenia hemoglobiny</b>	<b>Poniżej 10 g/dl</b>	<b>10 do 12 g/dl</b>	<b>Powyżej 12 g/dl, lecz poniżej 13 g/dl</b>	<b>13 g/dl lub więcej</b>
<b>Brak wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 1 g/dl w okresie 2 tygodni lub o więcej niż 2 g/dl w okresie 4 tygodni</b>	Zwiększenie dawki o 150 mg, jeśli dawka nie była zwiększana w ciągu ostatnich 4 tygodni	Utrzymanie dotychczasowej dawki	Obniżenie o 150 mg	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vafseo do momentu uzyskania stężenia hemoglobiny nieprzekraczającego 12 g/dl, a następnie wznowić podawanie w dawce niższej o 150 mg od stosowanej wcześniej dawki.
<b>Wzrost stężenia hemoglobiny o więcej niż 1 g/dl w dowolnym okresie 2 tygodni lub o więcej niż 2 g/dl w okresie 4 tygodni</b>	Obniżenie o 150 mg lub utrzymanie* dawki	Obniżenie o 150 mg lub utrzymanie* dawki	Obniżenie o 150 mg	Jeśli przed przerwaniem podawania produktu leczniczego pacjent otrzymywał dawkę 150 mg, wznowić leczenie z użyciem dawki 150 mg.

\* Obniżenie dawki może nie być konieczne w przypadku pojedynczej wartości stężenia hemoglobiny.

### *Monitorowanie*

Rozpoczynając lub modyfikując leczenie, należy monitorować stężenie Hb co dwa tygodnie, aż do ustabilizowania się poziomu, a następnie monitorować co najmniej raz w miesiącu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vafseo należy oceniać aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny, co miesiąc przez trzy miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć lek, gdy tylko sobie o tym przypomni w tym samym dniu, a następnie powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Pacjent nie powinien przyjmować dawki podwójnej.

### Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vafseo u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha), ponieważ nie oceniono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vafseo u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Tabletkę powlekaną przyjmuje się doustnie niezależnie od posiłku. Należy połknąć ją w całości, bez rozgryzania.

Produkt leczniczy Vafseo można przyjmować w dowolnym momencie przed dializą, w jej trakcie bądź po jej zakończeniu.

Produkt leczniczy Vafseo należy podawać co najmniej 1 godzinę przed doustnymi suplementami żelaza, produktami, których głównym składnikiem jest żelazo lub zawierające żelazo substancje wiążące fosforany. Ponieważ wadadustat może tworzyć związki chelatowe z multiwalentnymi kationami, produkt leczniczy Vafseo należy podawać co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem lub 2 godziny po przyjęciu leków wiążących fosforany niezawierających żelaza lub innych produktów leczniczych, których głównym składnikiem są kationy multiwalentne, takie jak wapń, magnez lub glin (patrz punkt 4.5).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ryzyko zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz wystąpienia zgonu

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną zależni od dializoterapii (ang. *dialysis-dependent*, DD) pacjenci z PChN leczeni produktem Vafseo byli narażeni na podobne ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego i udaru jak osoby przyjmujące darbepoetynę alfa (patrz punkt 5.1).

Pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego lub udaru mózgu należy niezwłocznie poddać ocenie i leczeniu zgodnie ze standardem opieki. Decyzja dotycząca przerwania lub zakończenia leczenia powinna opierać się na ocenie stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

### Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszano jako bardzo częste u pacjentów w dwóch kontrolowanych substancją czynną badaniach klinicznych dotyczących PChN (patrz punkt 4.8). Dlatego należy uważnie monitorować pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzenia zakrzepowo-zatorowego oraz ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i epizody naczyniowo-mózgowe).

Pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zdarzeń zakrzepowo-zatorowych należy niezwłocznie ocenić i leczyć zgodnie ze standardami opieki. Decyzja dotycząca przerwania lub zakończenia leczenia powinna opierać się na ocenie stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

#### Zaburzenie czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vafseo u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

#### Hepatotoksyczność

Zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT (często) i (lub) bilirubiny (niezbyt często) przypisywane działaniu produktu leczniczego Vafseo (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vafseo należy oceniać aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny, co miesiąc przez trzy miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

W przypadku gdy zwiększeniu aktywności AlAT lub AspAT  $> 3 \times$  GGN towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny  $> 2 \times$  GGN lub jeśli aktywność AlAT lub AspAT utrzymuje się na poziomie  $> 3 \times$  GGN, podawanie produktu leczniczego Vafseo należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Nasilenie nadciśnienia tętniczego

Podawanie produktu leczniczego Vafseo u pacjentów z PChN może wiązać się z nasileniem nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Ciśnienie krwi należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie z częstotliwością określoną przez indywidualną sytuację pacjenta i lokalną praktykę kliniczną. Pacjentów należy poinformować o istotnym znaczeniu stosowania się do zaleceń leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz monitorowania ciśnienia krwi.

#### Drgawki

U pacjentów otrzymujących wadadustat często zgłaszano drgawki (patrz punkt 4.8). Wadadustat należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami lub napadami drgawkowymi w wywiadzie, padaczką lub schorzeniami związanymi ze skłonnością do drgawek, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Decyzja dotycząca przerwania lub zakończenia leczenia powinna opierać się na ocenie stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

#### Początkowy spadek stężenia Hb u pacjentów, u których zmieniane jest leczenie z ESA

Stężenie Hb może początkowo zmniejszyć się podczas zmiany leczenia z ESA na produkt leczniczy Vafseo, zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymywali duże początkowe dawki ESA. Ogólnie biorąc, im wyższa początkowa dawka ESA, tym większe będzie początkowe obniżenie stężenia Hb, zanim stężenie Hb stopniowo powróci do poziomu wyjściowego w ciągu 16 do 20 tygodni (patrz punkt 5.1, aby zapoznać się ze zmianami stężenia Hb w trakcie leczenia w ramach poszczególnych badań). Terapię ratunkową, taką jak przetoczenie krwinek czerwonych lub leczenie ESA, można rozważyć w fazie przejściowej, jeśli wartości Hb spadną poniżej 9,0 g/dl lub jeśli odpowiedź zostanie uznana za niedopuszczalną. Zaleca się, aby pacjenci, u których dokonywane jest przetoczenie krwinek czerwonych, kontynuowali w tym okresie leczenie produktem Vafseo. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vafseo na czas doraźnego leczenia ESA i można je wznowić, gdy stężenie Hb wyniesie  $\geq 10$  g/dl (patrz punkt 4.2).

## Niedostateczna odpowiedź na leczenie

Niedostateczna odpowiedź na leczenie wadadustatem powinna skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Jako część oceny należy wziąć pod uwagę liczbę retikulocytów. Jeśli wykluczone zostaną typowe przyczyny braku odpowiedzi, a u pacjenta występuje retikulocytopenia, należy rozważyć badanie szpiku kostnego. W przypadku braku możliwości do rozwiązania przyczyny niedostatecznej odpowiedzi przed upływem 24 tygodni leczenia, podawanie produktu Vafseo należy przerwać.

## Niewłaściwe użycie

Niewłaściwe użycie może prowadzić do nadmiernego wzrostu objętości krwinek czerwonych. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami.

## Substancje pomocnicze

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy, że lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wadadustat wykazywał stabilność metaboliczną w warunkach *in vitro*, a metabolizm przy udziale cytochromu P450 (CYP) był minimalny. Szlakami zaangażowanymi w metabolizm były oksydacja i głównie glukuronidacja. Powstawanie głównego metabolitu znajdującego się w krwiobiegu, O-glukuronidu wadadustatu, było katalizowane przez kilka urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferaz (UGT, UGT1A1, 1A7, 1A8 i 1A9).

Wadadustat może wchodzić w istotne klinicznie interakcje z substratami białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), substratami OAT3, inhibitorami OAT1/3 oraz substratami CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym.

W doświadczeniach *in vitro* wadadustat indukował CYP2B6, hamował CYP2C8 i powodował zmniejszenie aktywności CYP3A4. Interakcje te nie zostały zbadane *in vivo*.

## Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę wadadustatu

*Suplementy żelaza, leki wiążące fosforany oraz inne produkty lecznicze, których głównym składnikiem są multiwaleentne kationy*

Równoczesne stosowanie z podawanymi doustnie suplementami żelaza (np. cytrynianem żelaza, siarczanem żelaza, solą sodową cytrynianu żelaza), produktami zawierającymi żelazo, lekami wiążącymi fosforany zawierającymi żelazo (np. cytrynianem żelaza, cukrożelazowym tlenowodorotlenkiem) oraz lekami wiążącymi fosforany niezawierającymi żelaza (octanem wapnia, węglanem sewelameru) powoduje obniżenie ekspozycji ( $C_{max}$  i AUC) na wadadustat.

Równoczesne stosowanie z podawanymi doustnie produktami leczniczymi zawierającymi żelazo skutkowało obniżeniem dostępności biologicznej wadadustatu o maksymalnie 90% i 92%, odpowiednio w odniesieniu do wartości  $AUC_{\infty}$  i  $C_{max}$ .

Równoczesne stosowanie z lekami wiążącymi fosforany niezawierającymi żelaza skutkowało obniżeniem dostępności biologicznej wadadustatu o maksymalnie 55% i 52%, odpowiednio w odniesieniu do wartości  $AUC_{\infty}$  i  $C_{max}$ .

Produkt leczniczy Vafseo należy podawać co najmniej 1 godzinę przed doustnymi suplementami żelaza, produktami, których głównym składnikiem jest żelazo lub zawierające żelazo substancje wiążące fosforany. Ponieważ wadadustat może tworzyć związki chelatowe z multiwaleentnymi kationami, produkt leczniczy Vafseo należy podawać co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem lub 2

godziny po przyjęciu leków wiążących fosforany niezawierających żelaza lub innych produktów leczniczych, których głównym składnikiem są kationy multiwalentne, takie jak wapń, magnez lub glin.

#### Inhibitory transporterów anionów organicznych (OAT) OAT1/OAT3

Równoczesne podawanie z probenecydem, inhibitorem OAT1/OAT3, skutkowało blisko 2-krotnym zwiększeniem wartości AUC dla wadadustatu. W sytuacji równoczesnego podawania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami OAT1 bądź OAT3 (np. benzylopenicyliną, teryflunomidem lub kwasem p-aminohipurowym) leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności, a pacjentów oceniać pod kątem nadmiernego działania wadadustatu. Potencjalne działania niepożądane oraz modyfikację dawki w przypadku szybkiego wzrostu stężenia hemoglobiny opisano w punktach 4.8 i 4.2.

#### Wpływ wadadustatu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Substraty BCRP i niektóre statyny*

W sytuacji równoczesnego podawania wadadustat może zwiększać wartość AUC substratów BCRP oraz niektórych statyn. Może być konieczna modyfikacja dawki równocześnie przepisanych substratów BCRP. Oceniono wymienione poniżej produktu lecznicze (patrz tabela 2).

**Tabela 2: Potencjalne istotne klinicznie interakcje wadadustatu z substratami BCRP i wybranymi statynami**

<b>Produkt leczniczy podawany równocześnie</b>	<b>Wpływ na stężenie</b>	<b>Komentarz kliniczny</b>
sulfasalazyna	4,5-krotny wzrost wartości AUC sulfasalazyny; brak istotnej zmiany w ekspozycji na czynne metabolity	Prowadzić obserwację w kierunku objawów przedmiotowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem sulfasalazyny.
symwastatyna	około 2-krotny wzrost wartości AUC symwastatyny	U pacjentów z PChN przyjmujących produkt leczniczy Vafseo należy ograniczyć najwyższą dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę. Prowadzić obserwację w kierunku objawów przedmiotowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem symwastatyny.
rozuwastatyna	od 2- do 3-krotny wzrost wartości AUC i C <sub>max</sub> rozuwastatyny	U pacjentów z PChN przyjmujących produkt leczniczy Vafseo należy ograniczyć najwyższą dawkę rozuwastatyny do 10 mg na dobę. Prowadzić obserwację w kierunku objawów przedmiotowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem rozuwastatyny.

Poza sulfasalazyną, symwastatyną i rozuwastatyną należy również prowadzić obserwację w kierunku objawów przedmiotowych nadmiernego działania podawanych równocześnie substratów BCRP, takich jak fluwastatyna, nelfinawir, pitawastatyna i topotekan oraz czy nie zachodzi potrzeba zmniejszenia ich dawki.

##### *Substraty OAT3*

W sytuacji równoczesnego podawania wadadustat może zwiększać wartość AUC substratów OAT3. Wartość AUC furosemidu (40 mg) wzrosła 2-krotnie po podaniu dawek wielokrotnych produktu



lecniczego Vafseo (600 mg raz na dobę). Należy prowadzić obserwację w kierunku objawów przedmiotowych nadmiernego działania równocześnie podawanych substratów OAT3, takich jak famotydyna, furosemid, metotreksat, olmesartan, sitagliptyna oraz zydowudyna.

Może być konieczna modyfikacja dawki równocześnie podawanych substratów OAT3.

#### *Substraty CYP2C9*

Równoczesne podawanie wadadustatu (600 mg) z celekoksybem (200 mg) skutkowało wzrostem wartości  $C_{max}$  i AUC celekoksybu o odpowiednio 60% i 11%. Z tego powodu leczenie pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne substraty cytochromu CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. fenytoinę) należy prowadzić z zachowaniem ostrożności, a pacjentów oceniać pod kątem nadmiernego działania leku w sytuacji leczenia wadadustatem.

#### *Substraty CYP2B6*

Wadadustat jest induktorem CYP2B6 *in vitro*. Jednoczesne podawanie wadadustatu z wrażliwymi substratami CYP2B6 (np. efawirenz, bupropion) może zmieniać ich farmakokinetykę, dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wadadustatu z substratami CYP2B6.

#### *Substraty CYP3A4*

Na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro* wadadustat może zmniejszać aktywność CYP3A4. Jednoczesne podawanie wadadustatu z substratami CYP3A4 może zmienić ich farmakokinetykę, zatem należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wadadustatu z substratami CYP3A4.

#### *Substraty CYP2C8*

Na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro* wadadustat może hamować CYP2C8 i dlatego może zwiększać ekspozycję na jednocześnie podawane substraty CYP2C8, zatem należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wadadustatu z substratami CYP2C8.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania wadadustatu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania wadadustatu w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wadadustat przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie wadadustatu do mleka (szczegółowo patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie wadadustatu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu wadadustatu na płodność (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vafseo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wymienione działania niepożądane opierają się na połączonych danych z dwóch badań dotyczących PChN zależnej od dializoterapii, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, w ramach których 1947 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Vafseo, a 1955 było leczonych darbepoetyną alfa (u 1514 pacjentów ekspozycja na produkt leczniczy Vafseo wynosiła co najmniej 6 miesięcy, a u 1047 — przekraczała jeden rok).

Najczęściej występującymi (> 10%) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych wadadustatem są zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (13,7%), biegunka (12,7%) i nadciśnienie tętnicze (11,1%).

Najczęściej występującymi ( $\geq 1\%$ ) ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych wadadustatem są zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (10,0%), niedociśnienie tętnicze (1,6%) i nadciśnienie tętnicze (1,1%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz z zastosowaniem następującej klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) i przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3. Działania niepożądane**

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Ból głowy Drgawki <sup>a</sup>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe <sup>a</sup>	Niedociśnienie tętnicze Reakcje nadwrażliwości	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Kaszel	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka	Zaparcia Nudności Wymioty Ból w nadbrzuszu	
<b>Badania diagnostyczne</b>		Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych <sup>b</sup>	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi

a) Dalsze informacje szczegółowe znajdują się w punkcie „Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe” oraz „Drgawki” poniżej.

b) Obejmuje następujące terminy preferowane: wzrost aktywności aminotransferaz, wzrost aktywności AlAT, wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

Zdarzenia naczyniowo-mózgowe wystąpiły u 0,8% w porównaniu do 0,9% (0,5 w porównaniu do 0,5 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Zakrzepica żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) wystąpiła u 0,7 % w porównaniu do 0,5% (0,4 w porównaniu do 0,3 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Zatorowość płucna wystąpiła u 0,3% w porównaniu do 0,5% (0,2 w porównaniu do 0,3 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Przejęciowe napady niedokrwienne wystąpiły u 0,8 % w porównaniu do 0,4 % (0,5 w porównaniu do 0,3 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Ostry zawał mięśnia sercowego wystąpił u 4,3% w porównaniu do 4,2% (3,1 w porównaniu do 2,9 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Zdarzenia związane z zakrzepicą tętniczo-żylną w przeszczepie wystąpiły odpowiednio u 1,1% i 1,1% (0,9 w porównaniu do 1,0 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Zdarzenia związane z zakrzepicą przetoki tętniczo-żylną wystąpiły odpowiednio u 3,0% w porównaniu do 2,3% (2,1 w porównaniu do 1,6 zdarzenia/100 pacjentolat) odpowiednio w grupach otrzymujących wadadustat i w grupach otrzymujących darbepoetynę alfa.

Informacje na temat ryzyka zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz wystąpienia zgonu znajdują się w punktach 4.4 oraz 5.1.

### *Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz wzrost stężenia bilirubiny we krwi*

Uszkodzenie komórek wątrobowych przypisywane działaniu produktu Vafseo było zgłaszane niezbyt często (u mniej niż 0,2 % pacjentów). Zdarzenia w większości nie były ciężkie, były bezobjawowe i ustąpiły po odstawieniu produktu leczniczego Vafseo. Czas do wystąpienia na ogół przypadła na pierwsze 3 miesiące leczenia. Nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych: wzrost aktywności AlAT w surowicy (3 × GGN), AspAT (3 × GGN) i stężenia bilirubiny (2 × GGN) obserwowano odpowiednio u 1,8%, 1,4% i 0,3% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vafseo. Wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci uszkodzenia komórek wątrobowych z żółtaczką u uczestnika badania klinicznego z PChN niezależną od dializoterapii, które wystąpiło około 8 tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Vafseo. Przypadek ten był wieloczynnikowy i zdarzenie ustąpiło po odstawieniu produktu leczniczego Vafseo i innych towarzyszących produktów leczniczych. Ten pojedynczy przypadek nie spełniał kryteriów zasady Hy (ang. *Hy's Law*) z powodu znacznego podwyższenia aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP), co poprzedzało zwiększenie stężenia bilirubiny, wskazując na cholestazę jako czynnik przyczyniający się do zwiększenia stężenia bilirubiny.

### Drgawki

U pacjentów z PChN zależnych od dializoterapii drgawki wystąpiły u 1,6 % (1,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie otrzymującej wadadustat i 1,6 % (1,3 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat ekspozycji) w grupie otrzymującej darbepoetynę alfa (patrz punkt 4.4).

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie wadadustatu może skutkować nasileniem jego działania farmakologicznego prowadzącym między innymi do wzrostu stężenia Hb i wtórnej policytemii. Objawy przedawkowania wadadustatu należy leczyć w sposób odpowiedni klinicznie (np. poprzez obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Vafseo) oraz uważne monitorowanie i leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Około 16% dawki wadadustatu jest usuwanych w drodze dializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do stosowania w niedokrwistości, inne leki do stosowania w niedokrwistości, kod ATC: B03XA08

#### Mechanizm działania

Wadadustat jest inhibitorem hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego niedotlenieniem, którego działanie prowadzi do wzrostu stężenia w komórkach czynnika indukowanego niedotlenieniem, a przez to do stymulacji endogennego wytwarzania erytropoetyny (EPO), nasilenia mobilizacji żelaza oraz wytwarzania krwinek czerwonych, w wyniku czego następuje stopniowy wzrost stężenia Hb (patrz Ryc. 1 i 2).

#### Elektrofizjologia serca

Stosowanie wadadustatu nie prowadziło do istotnego wydłużenia odstępu QTc po podaniu zdrowym osobom dawki 600 mg i 1200 mg.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wadadustatu podawanego raz na dobę w leczeniu niedokrwistości u osób dorosłych z PChN oceniono w porównaniu ze stosowaniem darbepoetyny alfa w dwóch ogólnosiątkowych, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach, mających na celu wykazanie co najmniej równoważnej skuteczności, prowadzonych z zastosowaniem metody otwartej próby i substancji czynnej w grupie kontrolnej z udziałem pacjentów zależnych od dializoterapii.

Populację pacjentów z PChN zależnych od dializoterapii, otrzymujących produkt leczniczy Vafseo stanowiły osoby w wieku od 19 do 93 lat. Mężczyźni stanowili 55,9% populacji, a osoby rasy białej, latynoskiej, czarnej (w tym Afroamerykanie) oraz żółtej — odpowiednio 64,5%, 38,5%, 24,1% i 4,5%.

W obu badaniach co najmniej równoważną skuteczność wadadustatu w porównaniu z darbepoetyną alfa stwierdzano, jeśli dolna granica 95-procentowego przedziału ufności dla różnicy w oszacowanej średniej zmianie stężenia hemoglobiny względem punktu początkowego w 2 grupach terapeutycznych była wyższa od określonego wcześniej marginesu co najmniej równoważnej skuteczności wynoszącego -0,75 g/dl. Pacjentów przydzielono w ramach randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Vafseo w dawce początkowej wynoszącej 300 mg raz na dobę lub darbepoetynę alfa podawaną podskórnie lub dożylnie zgodnie z informacją o produkcie leczniczym

przez 52 tygodnie w celu przeprowadzenia oceny punktów końcowych w ocenie skuteczności. Dawka produktu leczniczego Vafseo była stopniowo zwiększana/zmniejszana w zakresie od 150 mg do 600 mg w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta. Po 52 tygodniach pacjenci kontynuowali badane leczenie w celu przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa stosowania w ujęciu długoterminowym do momentu osiągnięcia punktów końcowych zależnych od wystąpienia zdarzeń, dotyczących ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE). Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności w każdym badaniu była różnica w średniej zmianie stężenia hemoglobiny od punktu początkowego do okresu oceny pierwszorzędowej (tygodnie 24. do 36.). Najważniejszym drugorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności była różnica w średniej zmianie stężenia hemoglobiny od punktu początkowego do okresu oceny drugorzędowej (tygodnie 40. do 52.). Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie bezpieczeństwa był czas do pierwszego zdarzenia MACE. Zdarzenie MACE zdefiniowano jako zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego (ZMS) nieprowadzący do zgonu oraz udar mózgu nieprowadzący do zgonu.

#### *Leczenie niedokrwistości*

Przeprowadzono dwa badania, INNO<sub>2</sub>VATE 1 i INNO<sub>2</sub>VATE 2, z udziałem dorosłych pacjentów z PChN zależnych od dializoterapii, u których stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 8,0 do 11,0 g/dl na terenie Stanów Zjednoczonych (USA) oraz 9,0 do 12,0 g/dl poza USA. Do udziału w badaniu INNO<sub>2</sub>VATE 1 włączono pacjentów z PChN, którzy stali się zależni od dializoterapii i rozpoczęli dializoterapię w okresie 16 tygodni poprzedzających udział w badaniu i u których nie stosowano w przeszłości czynnika stymulującego erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), u których stosowanie ESA w przeszłości było ograniczone lub u których stosowano leczenie podtrzymujące z użyciem ESA. W badaniu INNO<sub>2</sub>VATE 2 uczestniczyli pacjenci poddawani przewlekłej dializoterapii podtrzymującej przez ponad 12 tygodni, u których doszło do zmiany leczenia z wcześniejszej terapii z użyciem ESA. W obu badaniach podczas stosowania produktu leczniczego Vafseo osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący stężenia hemoglobiny na podstawie zdefiniowanego wstępnie marginesu co najmniej równoważnej skuteczności (- 0,75 g/dl). Wyniki dotyczące pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności przedstawiono w tabeli 4. Zmiany stężenia Hb w trakcie leczenia w ramach poszczególnych badań przedstawiono na ryc. 1 i ryc. 2.

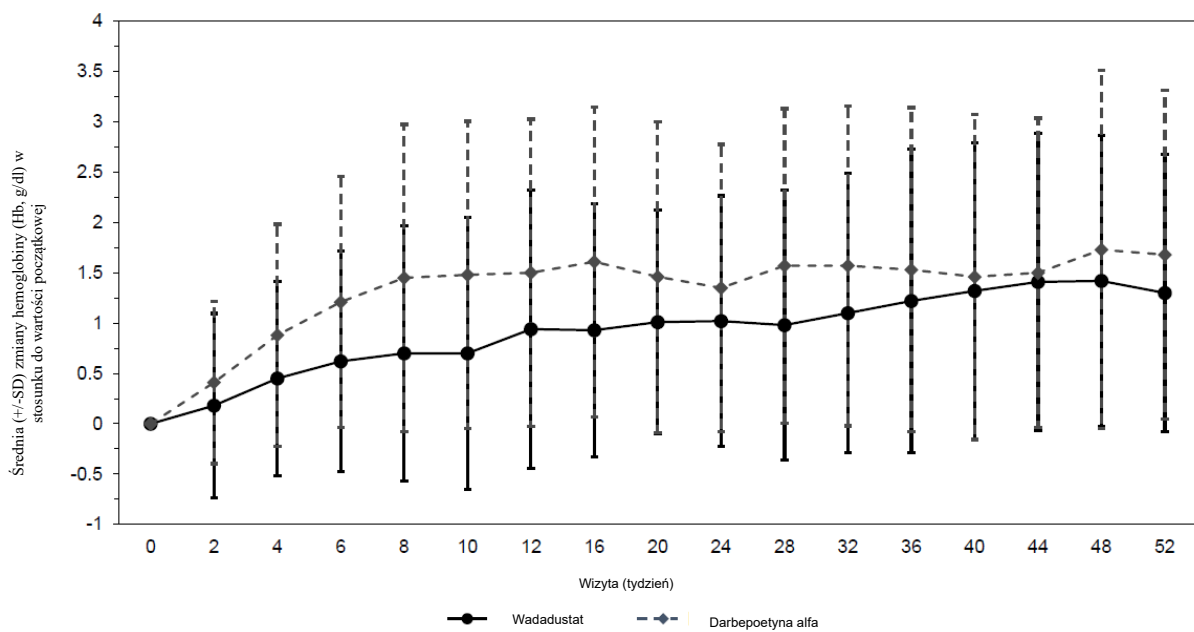
**Tabela 4: Badania INNO<sub>2</sub>VATE**

Hb (g/dl)	INNO <sub>2</sub> VATE 1		INNO <sub>2</sub> VATE 2	
	Vafseo N = 181	Darbepoetyna alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoetyna alfa N = 1777
Średnia wartość (SD) w punkcie początkowym	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Średnia wartość (SD) w tygodniach 24. do 36. (pierwszorzędowy punkt końcowy)	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Skorygowana średnia zmiana względem punktu początkowego (MNK) [95% CI]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Średnia wartość (SD) w tygodniach 40. do 52. (najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy)	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)

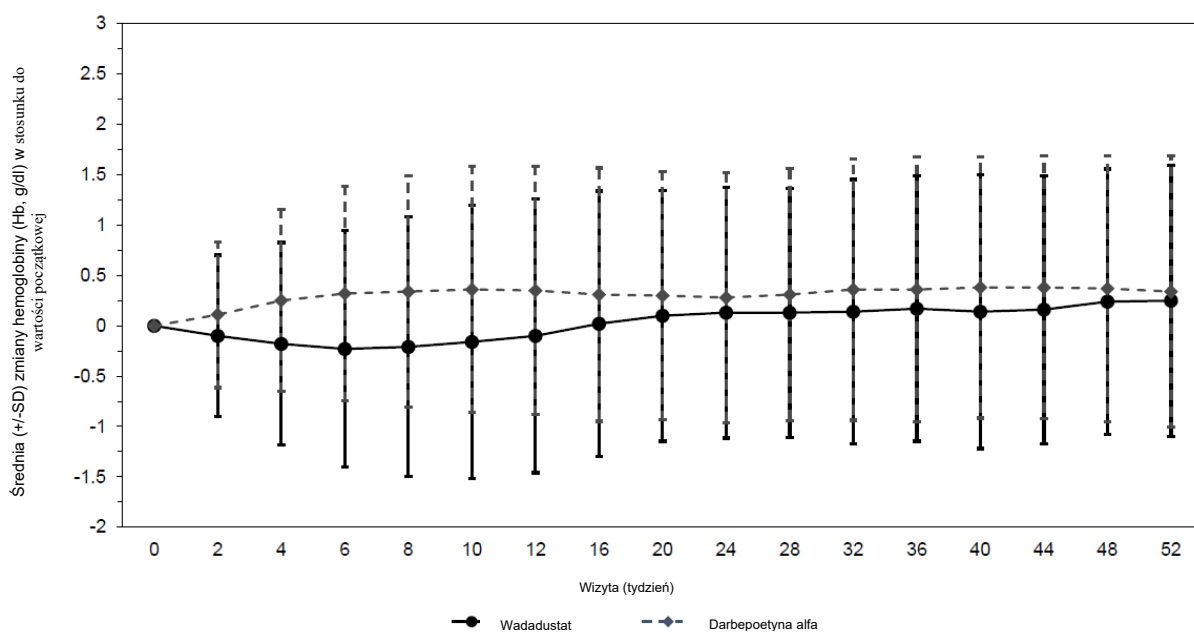
	INNO <sub>2</sub> VATE 1		INNO <sub>2</sub> VATE 2	
Hb (g/dl)	Vafseo N = 181	Darbepoetyna alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoetyna alfa N = 1777
<b>Skorygowana średnia zmiana względem punktu początkowego (MNK) [95% CI]</b>	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*); MNK: średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

**Ryc. 1 Średnia (+/-SD) zmiany hemoglobiny (Hb, g/dl) w stosunku do wartości początkowej w badaniu INNO<sub>2</sub>VATE 1-Correction**



**Ryc. 2 Średnia (+/-SD) zmiany hemoglobiny (Hb, g/dl) w stosunku do wartości początkowej w badaniu INNO<sub>2</sub>VATE 2-Conversion**



Rezultaty dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Częstość występowania ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (MACE) została oceniona w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania w ujęciu długoterminowym w dwóch ogólnoswiatowych badaniach dotyczących skuteczności z udziałem pacjentów z PChN zależnych od dializoterapii. W przypadku produktu leczniczego Vafseo osiągnięto złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa stosowania zdefiniowany jako co najmniej równoważna skuteczność produktu leczniczego Vafseo w porównaniu z darbepoetyną alfa w odniesieniu do czasu do wystąpienia zdarzenia MACE dla populacji badania ogólnoswiatowego (margines co najmniej równoważnej skuteczności: 1,3 [HR (95% CI) wyniósł 0,96 (0,83; 1,11)] (patrz tabela 5).

**Tabela 5: Analiza danych z badania INNO<sub>2</sub>VATE\* dotycząca 3-punktowego, złożonego zdarzenia MACE oraz poszczególnych punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego**

	<b>Vafseo</b> N = 1947 n (%)	<b>Darbepoetyna alfa</b> N = 1955 n (%)	<b>Hazard względny</b> [95% CI]
<b>Dowolne poważne sercowo-naczyniowe zdarzenie niepożądane (MACE)</b>	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
<b>Zgon z dowolnej przyczyny</b>	253 (13,0)	253 (12,9)	
<b>Zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu</b>	76 (3,9)	87 (4,5)	
<b>Udar mózgu nieprowadzący do zgonu</b>	26 (1,3)	37 (1,9)	

\*Analizy MACE przeprowadzono u randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego.

CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*); MACE: poważne sercowo-naczyniowe zdarzenie niepożądane (ang. *major adverse cardiovascular event*).

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vafseo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedokrwistości związanej z chorobami przewlekłymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wadadustat jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Średni czas do osiągnięcia szczytowego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ) wynosi około 2 do 3 godziny.

Nie zaobserwowano istotnej akumulacji po podaniu dawek wielokrotnych zdrowym uczestnikom.

Produkt leczniczy Vafseo można podawać niezależnie od posiłków. Podawanie tabletki zawierającej 450 mg produktu leczniczego Vafseo podczas standardowego posiłku bogatego w tłuszcze skutkowało obniżeniem wartości  $C_{max}$  o 27% i wartości AUC o 6% w porównaniu z podawaniem leku na czczo.

### Dystrybucja

Wadadustat jest w wysokim stopniu związany z białkami (w co najmniej 99,5% w ludzkim osoczu). Średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu nie przekraczał 1 (0,50–0,55), co sugeruje minimalną sekwestrację w krwinkach czerwonych (RBC). U pacjentów z PChN pozorna objętość dystrybucji ( $Vd/F$ ) wynosiła 11,6 L.

### Metabolizm

Wadadustat jest głównie metabolizowany w drodze bezpośredniej glukuronidacji katalizowanej przez UDP-glukuronylotransferazy (UGT) do koniugatów O-glukuronidu. Głównym metabolitem jest O-glukuronid wadadustatu (15% wartości AUC radioaktywności w osoczu). Metabolitem o mniejszym

znaczeniu jest acyloglukuronid wadadustatu (0,047% całkowitej radioaktywności w osoczu). Metabolity wadadustatu nie są czynne.

### Eliminacja

Okres półtrwania wadadustatu u pacjentów z PChN zależnych od dializoterapii wynosił 9,2 godziny. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 650 mg wadadustatu znakowanego radioaktywnie zdrowym osobom dorosłym odzyskanych zostało 85,9% dawki (58,9% w moczu i 26,9% w kale). Wydalanie wadadustatu (w postaci niezmienionej) nie przekraczało 1% w moczu i wynosiło około 9% w kale.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Ekspozycja na wadadustat u pacjentów z PChN zależnych od dializoterapii była około 2-krotnie wyższa w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami. Nie obserwowano istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych ( $C_{max}$ , AUC lub średni okres półtrwania) w sytuacji podawania produktu leczniczego Vafseo 4 godziny przed dializą lub 2 godziny po dializie.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasy B w skali Childa-Pugha) nie wpływały w istotnym stopniu na wartość AUC ani  $C_{max}$  wadadustatu w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami. Okres półtrwania oraz pozorny klirens całkowity wadadustatu były porównywalne u uczestników z prawidłową czynnością wątroby oraz u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowania wadadustatu nie oceniano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha).

#### *Wiek, płeć, rasa i masa ciała*

Wyniki populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie sugerują jakiegokolwiek istotnego klinicznie wpływu wieku (19 do 104 lat), płci, rasy ani masy ciała (47 do 118 kg) na parametry farmakokinetyczne wadadustatu.

Analiza wrażliwości dla skrajnych mas ciała (30,1 do 204 kg) wykazała, że algorytm miareczkowania dawki podał przewidywane stężenia Hb w granicach z góry określonego przedziału od 10 do 12 g/dl. W związku z tym nie proponuje się dostosowywania dawki przy skrajnych masach ciała.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych obserwowano zgony u myszy, szczurów, królików i psów w wyniku nasilonego wpływu farmakologicznego, takiego jak policytomia i nadmierna lepkość krwi, prowadzącego do zakrzepicy i zawału narządu w sytuacji podawania dawek na poziomach istotnych klinicznie (od 0,04-krotności ekspozycji do maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej wynoszącej 600 mg).

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wadadustat nie wykazywał działania teratogennego ani u szczurów, ani u królików do najwyższej ocenionej dawki (odpowiednio 160 mg/kg/dobę i 50 mg/kg/dobę), co odpowiada 1,7- i 0,16-krotności ekspozycji u ludzi po podaniu dawki 600 mg (na podstawie wartości AUC u niezależnych od dializoterapii pacjentów z PChN) u samic zwierząt. Wpływ na rozwój odnotowano jedynie u szczurów w dawkach odpowiadających 1,7-krotności ekspozycji u ludzi po podaniu dawki 600 mg. Charakteryzował się on obniżeniem masy ciała płodu oraz większą częstością występowania przypadków mniejszego kostnienia kości, które uznano za wynikające z obniżenia masy ciała i ilości



spożywanych pokarmów u ciężarnych samic. Jednak w badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki przeprowadzonym u szczurów z użyciem dawek powodujących istotne działania toksyczne u matki stwierdzono większą częstość przypadków strat poimplantacyjnych po dawce  $\geq 120$  mg/kg/dobę oraz obniżenie masy ciała płodu po dawce 240 mg/kg/dobę, jednak nie odnotowano działania teratogennego.

Wadadustat przenikał do mleka samic szczura, a stosunek stężenia w mleku do stężenia osoczu wynosił do 14,49.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)  
Skrobi glikolan sodowy  
Hypromeloza (E 464)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna (E 551)  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Poliwinylowy alkohol (E 1203)  
Makrogol (E 1521)  
Talk (E 553b)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172) (Vafseo 300 mg tabletki powlekane)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (Vafseo 450 mg tabletki powlekane)  
Żelazawo-żelazowy tlenek (E 172) (Vafseo 450 mg tabletki powlekane)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Vafseo 150 mg tabletki powlekane

28 tabletek w 2 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 14 tabletek powlekanych 150 mg  
98 tabletek w 7 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 14 tabletek powlekanych 150 mg

#### Vafseo 300 mg tabletki powlekane

28 tabletek w 2 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 14 tabletek powlekanych 300 mg  
98 tabletek w 7 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 14 tabletek powlekanych 300 mg

## Vafseo 450 mg tabletki powlekane

28 tabletek w 2 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 14 tabletek powlekanych 450 mg  
98 tabletek w 7 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 14 tabletek powlekanych 450 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
D-58638 Iserlohn  
Niemcy  
tel +49 2371 937-0  
faks +49 2371 937-106  
[info@medice.de](mailto:info@medice.de)

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2023 r

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO KARTONOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 150 mg tabletki powlekane  
wadamustat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg wadamustatu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Vafseo 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 150 mg tabletki powlekane  
wadamustat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Medice

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO KARTONOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 300 mg tabletki powlekane  
wadamustat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg wadamustatu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Vafseo 300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 300 mg tabletki powlekane  
wadamustat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Medice

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO KARTONOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 450 mg tabletki powlekane  
wadamustat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 450 mg wadamustatu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Vafseo 450 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vafseo 450 mg tabletki powlekane  
wadamustat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Medice

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Vafseo 150 mg tabletki powlekane**  
**Vafseo 300 mg tabletki powlekane**  
**Vafseo 450 mg tabletki powlekane**  
wadamustat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vafseo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vafseo
3. Jak stosować lek Vafseo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vafseo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Vafseo i w jakim celu się go stosuje

Vafseo to lek, który powoduje zwiększenie ilości hemoglobiny (białka w krwinkach czerwonych, które przenoszą tlen w organizmie) oraz liczby krwinek czerwonych we krwi. Zawiera substancję czynną wadamustat.

Lek VAFSEO stosuje się w leczeniu objawowej niedokrwistości (małej liczby krwinek czerwonych lub małego stężenia hemoglobiny w krwi) związanej z przewlekłą chorobą nerek (PChN) u dorosłych poddawanych przewlekłej dializoterapii podtrzymującej. W przypadku małego stężenia hemoglobiny lub małej liczby krwinek czerwonych organizm może nie otrzymywać dostatecznej ilości tlenu. Niedokrwistość może powodować objawy, takie jak zmęczenie, osłabienie lub duszność.

#### Jak działa lek Vafseo

Lek VAFSEO powoduje wzrost stężenia substancji określanej mianem „czynnika indukowanego niedotlenieniem” (ang. *Hypoxia-Inducible Factor*, HIF), który zwiększa wytwarzanie krwinek czerwonych, gdy poziom tlenu jest niski. Zwiększając stężenie HIF, lek Vafseo zwiększa wytwarzanie krwinek czerwonych i powoduje wzrost ilości hemoglobiny we krwi. Skutkuje to poprawą zaopatrzenia organizmu w tlen i może łagodzić objawy niedokrwistości.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vafseo

##### Kiedy nie stosować leku Vafseo

- jeśli pacjent ma uczulenie na wadamustat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vafseo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta wystąpiły w przeszłości **zakrzepy krwi** i (lub) jeśli pacjent jest obciążony czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi. Ten lek powoduje nasilenie wytwarzania krwinek czerwonych, co może zwiększać ryzyko powstania zakrzepów krwi. Czynniki ryzyka to między innymi:
  - nadwaga
  - cukrzyca
  - choroby serca
  - długotrwałe unieruchomienie z powodu zabiegu chirurgicznego lub choroby
  - przyjmowanie doustnych leków antykoncepcyjnych.

Jest ważne, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent przeżył zawał serca lub udar, wystąpiły w przeszłości zakrzepy krwi lub występują czynniki ryzyka, aby lekarz mógł podjąć decyzję, czy ten lek jest odpowiedni do leczenia niedokrwistości u pacjenta.

W przypadku podejrzenia wystąpienia zakrzepu krwi należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Opis możliwych objawów wystąpienia zakrzepu krwi znajduje się w punkcie 4 poniżej.

- u pacjenta występuje **wysokie ciśnienie krwi** (nadciśnienie tętnicze). Lek Vafseo może powodować jeszcze większy wzrost ciśnienia krwi. Z tego powodu niezwykle istotne znaczenie ma regularne przyjmowanie leków stosowanych w związku z wysokim ciśnieniem krwi oraz częsty pomiar ciśnienia tętniczego.
- u pacjenta występuje **ciężka choroba wątroby**;
- u pacjenta występują **drgawki** lub napady drgawkowe lub objawy ostrzegające o możliwości wystąpienia drgawek, takie jak ból głowy, drażliwość, strach, dezorientacja lub nietypowe odczucia.
- w przypadku gdy pacjent zmienia leczenie z **dużej dawki leku stymulującego erytropoezę (ESA)**, ponieważ może być konieczne przetoczenie krwinek czerwonych lub przyjmowanie uzupełniającej dawki ESA w czasie gdy lekarz dostosowuje dawkę leku Vafseo.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vafseo należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z powyższych schorzeń.

Niewłaściwe użycie może prowadzić do wzrostu liczby czerwonych krwinek i w konsekwencji do zagęszczenia krwi. Może to spowodować zagrażające życiu choroby serca lub naczyń krwionośnych.

### *Badania krwi*

Przewlekła choroba nerek może powodować niedokrwistość, a to z kolei może zwiększyć ryzyko wystąpienia chorób serca i naczyń krwionośnych, a nawet zgonu. Z tego powodu leczenie niedokrwistości ma istotne znaczenie. Lekarz będzie regularnie sprawdzał ilość hemoglobiny we krwi pacjenta.

Leczenie może zwiększyć aktywność enzymów wątrobowych. Lekarz będzie regularnie sprawdzał aktywność tych enzymów we krwi na początku leczenia, a następnie co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia.

## Dzieci i młodzież

Leku Vafseo nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma wystarczających informacji na temat stosowania leku w tej grupie wiekowej.

## Lek Vafseo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Vafseo może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wywierać wpływ na działanie leku Vafseo.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmował bądź przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- leki zmniejszające stężenie fosforanów we krwi (zwane **lekami wiążącymi fosforany**), takie

jak **węglan sewelameru** lub **octan wapnia** oraz leki lub suplementy **zawierające żelazo** takie jak **cytrynian żelazowy, cukroželazowy tlenowodorotlenek, siarczan żelaza, sól sodowa cytrynianu żelaza**;

- **probenecyd** — lek stosowany w leczeniu dny moczanowej;
- **sulfasalazyina** — lek stosowany w leczeniu ciężkich postaci zapalenia jelit oraz reumatycznego zapalenia stawów;
- leki określane mianem **statyn** — stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi (między innymi **symwastatyna, rozuwastatyna, fluwastatyna** lub **pitawastatyna**);
- **furosemid** lub **olmesartan** — leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi;
- **nelfinawir, efawirenz** lub **zydowudyna** — leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **topotekan** — lek stosowany w leczeniu raka;
- **famotydyna** — lek stosowany w leczeniu wrzodów żołądka;
- **metotreksat** — lek stosowany w leczeniu nowotworów złośliwych oraz chorób autoimmunologicznych;
- **sytagliptyna** — lek stosowany w leczeniu cukrzycy;
- **celekoksyb** — lek stosowany w leczeniu bólu oraz stanu zapalnego;
- **warfaryna** — lek stosowany w celu zapobiegania krzepnięciu krwi;
- **fenytoina** — lek stosowany w leczeniu padaczki;
- **benzylpenicylina** — lek stosowany w leczeniu zakażeń;
- **teriflunomid** — lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego;
- **kwas p-aminohipurowy** — substancja diagnostyczna stosowana w badaniach oceniających nerki;
- **bupropion** — lek stosowany w leczeniu depresji.

Lekarz określi, jak pacjent powinien stosować te leki podczas leczenia lekiem Vafseo.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy wadadustat przenika do mleka ludzkiego.

Lekarz zdecyduje, czy pacjentka może przyjmować lek Vafseo w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią.

Nie wiadomo, czy lek Vafseo wpływa na płodność.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Vafseo wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **Lek Vafseo zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy, że lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

### **3. Jak stosować lek Vafseo**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Dawka**

Lekarz określi, jaką dawkę leku Vafseo pacjent powinien przyjmować. Leczenie lekiem Vafseo zwykle rozpoczyna się od dawki dobowej wynoszącej 300 mg. Następnie lekarz może zwiększać lub zmniejszać dawkę leku stopniowo co 150 mg. Najniższa dawka to 150 mg na dobę, a najwyższa — 600 mg na dobę.

Lek Vafseo należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Istotne znaczenie ma, aby lekarz regularnie sprawdzał ilość hemoglobiny we krwi pacjenta. Na podstawie wyników tych badań lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę leku. Jeśli stężenie hemoglobiny we krwi pacjenta stanie się zbyt wysokie, leczenie zostanie przerwane. Nie należy wznowiać leczenia do momentu, gdy zaleci to lekarz, i należy stosować wyłącznie dawkę przepisaną przez lekarza.

#### **Stosowanie leku Vafseo**

- Tabletki powlekane leku Vafseo przyjmuje się doustnie, popijając wodą.
- Tabletkę leku Vafseo należy połknąć w całości, nie rozgryzając ani nie krusząc tabletki.
- Dawkę leku Vafseo należy przyjmować codziennie, raz na dobę.
- Lek Vafseo można przyjmować podczas posiłku lub między posiłkami.
- Lek Vafseo można przyjmować w dowolnym momencie przed dializą, w jej trakcie bądź po jej zakończeniu.

#### *Leki wiążące fosforany a lek Vafseo*

Jeśli pacjent jest leczony lekami wiążącymi fosforany, które nie zawierają żelaza, takimi jak węglan sewelameru lub octan wapnia, lub lekami zawierającymi wapń, magnez lub glin, lek Vafseo należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed zażyciem lub 2 godziny po zażyciu tych leków. W przeciwnym razie wadadustat nie zostanie prawidłowo wchłonięty w organizmie. Jeśli leki wiążące fosforany zawierają żelazo, należy zapoznać się z poniższymi informacjami.

#### *Leki zawierające żelazo a lek Vafseo*

Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające żelazo, powinien przyjmować lek Vafseo co najmniej 1 godzinę przed zażyciem tych leków. Nieprzestrzeganie tych instrukcji będzie skutkowało nieprawidłowym wchłanianiem wadadustatu.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vafseo**

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek lub wyższej dawki niż zalecana należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

#### **Pominięcie zastosowanie leku Vafseo**

- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nie przyjmować dwóch tabletek jednego dnia.
- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało **więcej niż 24 godziny** (1 doba), pominiętą dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć w następnym planowym dniu.
- Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało **mniej niż 24 godziny** (1 doba), nie przyjmować pominiętej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę w następnym planowym dniu.

#### **Przerwanie stosowania leku Vafseo**

W przypadku przerwania stosowania leku Vafseo, występująca u pacjenta niedokrwistość może się pogłębić. Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Możliwe ciężkie działania niepożądane**

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy **niezwłocznie** skontaktować się z lekarzem:

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż u 1 pacjenta na 10)

- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze);

- zakrzepy krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do wystąpienia:
  - zawału serca (zawału mięśnia sercowego) z objawami takimi jak ból w klatce piersiowej i (lub) innych częściach ciała, zawroty głowy, duszność, nudności lub wymioty, uczucie lęku;
  - udaru mózgu (epizodu mózgowo-naczyniowego) z objawami takimi jak występujący nagle silny ból głowy, napady drgawkowe, utrata koordynacji, utrata równowagi;
  - skrzepu krwi w naczyniu krwionośnym w płucach (zatoru tętnicy płucnej) z objawami takimi jak ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, problemy z oddychaniem, odkrztuszanie krwi;
  - zakrzepu krwi w żyłach, np. w nodze (zakrzepicy żył głębokich) z objawami takimi jak bolesne obrzmienie i zaczerwienienie;
  - przemijającego epizodu niedokrwienego („miniudar mózgu”) z objawami takimi jak zaburzenia mowy i widzenia oraz drętwienie lub osłabienie twarzy, rąk i nóg;
  - stenozy (zakrzepicy przetoki tętniczo-żylnych i zakrzepicy pomostu tętniczo-żylnego), z objawami takimi jak fioletowe, obrzmiałe żyły widoczne przez skórę, podobne do żyłaków.

### **Inne możliwe działania niepożądane**

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane:

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- biegunka.

**Często** (mogą występować u maksymalnie 1 pacjenta na 10)

- ból głowy;
- drgawki;
- niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie tętnicze);
- nadwrażliwość;
- kaszel;
- zaparcia;
- nudności;
- wymioty;
- ból w nadbrzuszu;
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

**Niezbyt często** (mogą występować u maksymalnie 1 pacjenta na 100)

- zwiększone stężenie bilirubiny (produktu rozkładu krwinek czerwonych) we krwi.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Vafseo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Vafseo**

Vafseo 150 mg tabletki powlekane

- Substancją czynną leku jest wadadustat. Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg wadadustatu.

Vafseo 300 mg tabletki powlekane

- Substancją czynną leku jest wadadustat. Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg wadadustatu.

Vafseo 450 mg tabletki powlekane

- Substancją czynną leku jest wadadustat. Każda tabletka powlekana zawiera 450 mg wadadustatu.

Pozostałe składniki to:

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460), skrobi glikolan sodowy, hypromeloza (E 464), krzemionka koloidalna bezwodna (E 551), magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek Vafseo zawiera sól”.

#### Otoczka tabletki

Poliwinyłowy alkohol (E 1203), makrogol (E 1521), talk (E 553b), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w przypadku tabletek 300 mg), żelaza tlenek czerwony (E 172) i żelazawo-żelazowy tlenek (E 172) (oba tylko w przypadku tabletek 450 mg).

### **Jak wygląda lek Vafseo i co zawiera opakowanie**

Vafseo 150 mg tabletki powlekane to okrągłe, białe tabletki z wytłoczonym napisem „VDT” po jednej stronie i „150” po drugiej stronie.

Vafseo 300 mg tabletki powlekane to owalne, żółte tabletki z wytłoczonym napisem „VDT” po jednej stronie i „300” po drugiej stronie.

Vafseo 450 mg tabletki powlekane to owalne, różowe tabletki z wytłoczonym napisem „VDT” po jednej stronie i „450” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane leku Vafseo są dostarczane w pudełkach kartonowych zawierających 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrach z PVC/folii aluminiowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhlweg 37

D-58638 Iserlohn

Niemcy

tel +49 2371 937-0

faks +49 2371 937-106

[info@medice.de](mailto:info@medice.de)

**Wytwórca**

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.