

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety
Vafseo 300 mg filmom obalené tablety
Vafseo 450 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety

Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 150 mg vadadustatu.

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety

Každá 300 mg filmom obalená tableta obsahuje 300 mg of vadadustatu.

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety

Každá 450 mg filmom obalená tableta obsahuje 450 mg of vadadustatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety

Okrúhle, biele tablety s priemerom 8 mm, s vyrytým „VDT“ na jednej strane a „150“ na druhej strane.

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety

Oválne, žlté tablety so šírkou 8 mm, dĺžkou 13 mm, s vyrytým „VDT“ na jednej strane a „300“ na druhej strane.

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety

Oválne, ružové tablety so šírkou 9 mm, dĺžkou 15 mm, s vyrytým „VDT“ na jednej strane a „450“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Vafseo je indikovaný dospelým pacientom, ktorí sú na dlhodobej udržiavacej dialýze, na liečbu symptomatickej anémie spojenej s chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu vadadustatom má začať lekár so skúsenosťami s liečbou anémie. Pred začiatkom liečby s liekom Vafseo a pri rozhodovaní o zvýšení dávky sa majú zvážiť všetky iné príčiny anémie.

Príznaky a priebeh anémie sa môžu líšiť v závislosti od veku, pohlavia a celkovej záťaže chorobou; lekár musí zhodnotiť klinický priebeh a stav ochorenia jednotlivu u každého pacienta. Pre zhodnotenie klinického priebehu a stavu každého pacienta sa okrem príznakov anémie môžu vziať do úvahy aj ďalšie kritériá, ako sú miera poklesu koncentrácie hemoglobínu (Hb), odpoveď na liečbu železom v minulosti a riziko potreby transfúzie červených krviniek (*red blood cell*, RBC).

Dávkovanie

Zhodnotenie pred podaním

Zhodnotenie zásob železa a nutričných faktorov

U všetkých pacientov pred liečbou a počas liečby sa majú vyhodnocovať hladiny železa. Keď je hodnota feritínu v sére nižšia ako 100 µg/l alebo keď je saturácia transferínu v sére nižšia ako 20 %, má sa podávať doplnková terapia železom.

Začatie dávkovania

Odporúčaná úvodná dávka je 300 mg raz denne. Dávku nezvyšujte častejšie ako raz za 4 týždne. Zníženia dávky sa môžu uskutočniť častejšie.

Pacienti, ktorí prechádzajú z látky stimulujúcej erytropoézu (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA)

Pri prechode z ESA na Vafseo sa odporúča úvodná dávka 300 mg raz denne.

U pacientov, ktorí prechádzajú z vysokej východiskovej dávky ESA, sa môže vyskytnúť prvotný pokles hladín Hb predtým, než sa medzi 16. až 20. týždňom postupne vrátia k hodnotám Hb zo začiatku štúdie (pozri časť 5.1 o priebehu hladín Hb počas liečby v individuálnych štúdiách). Vzhľadom na postupné stúpanie hladiny Hb pri liečbe liekom Vafseo sa má záchranná liečba vo forme transfúzie RBC alebo liečby ESA zvažovať v prechodnej fáze pri poklese hladiny Hb pod 9,0 g/dl alebo ak odpoveď nie je prijateľná (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorým bola podaná transfúzia RBC, sa odporúča pokračovať v liečbe liekom Vafseo aj počas doby transfúzie. U pacientov, ktorým sa prechodne podáva záchranná terapia ESA, sa odporúča prerušenie liečby liekom Vafseo a táto liečba sa môže obnoviť, ak sú hladiny Hb ≥ 10 g/dl. Dĺžka prerušenia liečby liekom Vafseo je v závislosti od použitej ESA:

- 2 dni od poslednej dávky epoetínu
- 7 dní od poslednej dávky darbepoetínu alfa
- 14 dní od poslednej dávky metoxypolyetylénglykol-epoetínu beta.

Po záchrannej terapii ESA sa pokračuje v liečbe liekom Vafseo v rovnakej dávke ako pred prerušením alebo dávke vyššej o jednu úroveň dávky, s následnou titráciou dávky podľa odporúčenia o titrácii dávky uvedeného nižšie.

Titrácia dávky

Pri začiatku alebo úprave liečby sledujte hladiny Hb každé dva týždne, až kým sú ustálené, potom ich sledujte aspoň raz mesačne. Úprava dávky sa má uskutočniť v prírastkoch po 150 mg v rozsahu od 150 mg až po najvyššiu odporúčanú dennú dávku 600 mg, aby sa dosiahla alebo udržala hladina Hb

v rozmedzí 10 až 12 g/dl. Dávku nezvyšujte častejšie ako raz za 4 týždne. Zníženia dávky sa môžu uskutočniť častejšie.

Pokiaľ nebol dosiahnutý klinicky významný nárast hladiny Hb, nemá sa pokračovať v liečbe dlhšie než 24 týždňov. Pred opätovným nasadením lieku Vafseo je potrebné nájsť a liečiť prípadné dôvody nedostatočnej reakcie (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Titrácia dávky lieku Vafseo

Zmena hladiny Hb	Menej ako 10 g/dl	10 až 12 g/dl	Viac ako 12 g/dl ale menej ako 13 g/dl	13 g/dl alebo viac
Bez vzostupu hladiny Hb väčšieho ako 1 g/dl počas 2-týždňového obdobia alebo väčšieho ako 2 g/dl počas 4 týždňov	Zvýšenie o 150 mg v prípade, že dávka sa nezvyšovala počas uplynulých 4 týždňov	Udržanie dávky	Zníženie o 150 mg	Prerušte podávanie lieku Vafseo až kým nebude hladina Hb nižšia ako alebo rovná 12 g/dl, potom obnovte podávanie v dávke o 150 mg nižšej ako bola dávka pred prerušením.
Vzostup hladiny Hb väčší ako 1 g/dl v ktoromkoľvek 2-týždňovom období alebo väčší ako 2 g/dl počas 4 týždňov	Zníženie o 150 mg alebo udržanie* dávky	Zníženie o 150 mg alebo udržanie* dávky	Zníženie o 150 mg	Ak pacient pred prerušením užíval dávku 150 mg, obnovte podávanie v dávke 150 mg.

* Zníženie dávky nemusí byť potrebné v prípade, že sa jedná o jedinú hodnotu Hb.

Sledovanie

Pri začiatku alebo úprave liečby sledujte hladiny Hb každé dva týždne, až kým sú ustálené, potom ich sledujte aspoň raz mesačne.

Hodnoty ALT, AST a bilirubínu musia byť vyšetrené pred začatím liečby s liekom Vafseo, po začatí liečby mesačne počas troch mesiacov a neskôr podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky majú pacienti dávku užiť v ten istý deň čo najskôr, ako si na to spomenú a ďalšiu dávku potom majú užiť vo zvyčajnom čase nasledujúci deň. Pacienti nemajú užívať dvojnásobnú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších osôb sa žiadna úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Použitie lieku Vafseo sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), pretože v tejto populácii neboli bezpečnosť a účinnosť hodnotené (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vafseo neboli v pediatrickej populácii stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa podávajú perorálne s jedlom alebo bez jedla a majú sa prehltnúť vcelku, bez žuvania.

Liek Vafseo je možné užiť kedykoľvek pred, počas alebo po dialýze.

Liek Vafseo sa má podávať najmenej jednu hodinu pred perorálnym podaním doplnkov železa, prípravkov, ktorých hlavnú zložku predstavuje železo alebo viazačov fosfátu, ktoré obsahujú železo. Keďže vadađustat môže tvoriť cheláty s multivalentnými kationmi, liek Vafseo sa má podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hod po podaní dávky viazačov fosfátu, ktoré neobsahujú železo alebo iných liekov, ktorých primárna zložka pozostáva z multivalentných kationov, ako sú kalcium, magnézium alebo hliník (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne riziko a riziko úmrtia

V dvoch kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s CKD závislých na dialýze, ktorým sa podával liek Vafseo, bolo v porovnaní s liečbou darbepoetinom alfa podobné riziko úmrtia, infarktu myokardu a mozgovej porážky (pozri časť 5.1).

Pacienti s prejavmi a príznakmi závažných kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií alebo mozgovou porážkou majú byť urýchlene vyšetrení a liečení štandardným spôsobom. Rozhodnutie prerušiť alebo ukončiť liečbu sa má urobiť na základe zhodnotenia prínosu a rizika jednotlivo u každého pacienta.

Tromboembolické príhody

Tromboembolické príhody boli v dvoch aktívnych, kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s CKD hlásené ako veľmi časté (pozri časť 4.8). Preto majú byť pacienti s už prítomnými rizikovými faktormi pre vznik tromboembolických príhod a s anamnézou tromboembolických príhod (napr. hlbokou žilovou trombózou, pľúcnou embóliou a cerebróvaskulárnou príhodou) starostlivo sledovaní.

Pacienti s prejavmi a príznakmi tromboembolických príhod majú byť urýchlene vyšetrení a liečení podľa štandardnej starostlivosti. Rozhodnutie prerušiť alebo ukončiť liečbu sa má uskutočniť na základe zhodnotenia prínosu a rizika jednotlivo u každého pacienta.

Porucha funkcie pečene

Podávanie lieku Vafseo sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hepatotoxicita

V súvislosti s liekom Vafseo bol hlásený vzostup hladín ALT, AST (s frekvenciou časté) a/alebo bilirubínu (s frekvenciou menej časté) (pozri časť 4.8). ALT, AST a bilirubínu musia byť vyšetrené pred začatím liečby s liekom Vafseo, po začatí liečby mesačne počas troch mesiacov a neskôr podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Liečba liekom Vafseo musí byť ukončená, ak sú vzostupy hladín AST alebo ALT > 3x hornej hranice normy (*upper limit of normal*, ULN) sprevádzané vzostupom hladiny bilirubínu > 2x ULN alebo ak pretrváva ALT alebo AST > 3x ULN (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zhoršenie hypertenzie

Podávanie lieku Vafseo u pacientov s CKD môže byť spojené so zhoršením hypertenzie (pozri časť 4.8). Krvný tlak sa má monitorovať pred začatím liečby a následne pravidelne s frekvenciou sledovania závislou od individuálnej situácie pacienta a miestnej klinickej praxe. Pacienti majú byť poučení, aby dodržiavali antihypertenzívnu liečbu a sledovali si krvný tlak.

Krče

U pacientov užívajúcich vadaustat boli často hlásené krče (pozri časť 4.8). Vadaustat sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou kŕčov alebo záchvatov, epilepsiou alebo zdravotnými stavmi spojenými s predispozíciou na kŕčovú aktivitu, ako sú infekcie centrálného nervového systému (*central nervous system*, CNS). Rozhodnutie či prerušiť alebo ukončiť liečbu sa má uskutočniť na základe zhodnotenia prínosu a rizika jednotlivo u každého pacienta.

Začiatkový pokles hladín Hb u pacientov prechádzajúcich z ESA

Hladiny Hb môžu u pacientov pri prechode z ESA na Vafseo najprv poklesnúť a to najmä u pacientov s vysokými východiskovými dávkami ESA. Vo všeobecnosti platí, že čím je vyššia východisková dávka ESA, tým výraznejší bude počiatkový pokles hladiny Hb pred jej postupným návratom medzi 16. až 20. týždňom k hodnotám hladín Hb zo začiatku štúdie (pozri časť 5.1 o priebehu hladín Hb počas liečby v individuálnych štúdiách). Záchranná liečba vo forme transfúzie RBC alebo liečby ESA sa má v prechodnej fáze zvažovať, pokiaľ hladiny Hb klesnú pod 9,0 g/dl alebo odpoveď nie je prijateľná. U pacientov, ktorým bola podaná transfúzia RBC, sa odporúča pokračovať v liečbe liekom Vafseo aj počas doby transfúzie. U pacientov, ktorým sa prechodne podáva záchranná terapia ESA, sa odporúča prerušenie liečby liekom Vafseo a táto liečba sa môže obnoviť, ak sú hladiny Hb ≥ 10 g/dl (pozri časť 4.2).

Nepriemeraná odpoveď na liečbu

V prípade nepriemeranej odpovede na liečbu vadaustatom sa majú urýchlene hľadať príčinné faktory. Súčasťou vyšetrenia má byť stanovenie počtu retikulocytov. Ak sa vylúči typický prípad neodpovedania na liečbu a u pacienta je prítomná retikulocytopenia, má sa zväžiť vyšetrenie kostnej drene. V prípade neprítomnosti riešiteľnej príčiny nepriemeranej odpovede v 24. týždni liečby sa má liečba liekom Vafseo ukončiť.

Nesprávne použitie

Nesprávne použitie môže viesť k nadmernému vzostupu počtu červených krviniek, To môže byť spojené so život-ohrozujúcimi komplikáciami.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v každej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vadadustat bol *in vitro* metabolicky ustálený a metabolizmus prostredníctvom cytochrómov P450 (CYP) bol minimálny. Zapojené metabolické cesty boli oxidácia a najmä glukoronidácia. Hlavný cirkulujúci metabolit vadadustat-O-glukuronid bol katalyzovaný viacerými uridín 5'-bisfosfoglukuronozyltransferázami (UGT, UGT1A1, 1A7, 1A8 a 1A9).

U vadadustatu existujú potenciálne klinicky významné interakcie so substrátmi proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), substrátmi OAT3, inhibítormi OAT1/3 a substrátmi CYP2C9 s úzkym terapeutickým indexom.

V experimentoch *in vitro* vadadustat indukoval CYP2B6, inhiboval CYP2C8 a spôsobil down-reguláciu CYP3A4. Tieto interakcie ale neboli preskúmané v podmienkach *in vivo*.

Účinok iných liekov na farmakokinetiku vadadustatu

Doplňky železa, viazače fosfátu a iné lieky, ktorých hlavnú zložku predstavujú multivalentné kationy

Súbežné podávanie s perorálnymi doplnkami železa (napr. citrátom železitým, síranom železnatým, citrátom sodno-železnatým), prípravkami obsahujúcimi železo, viazačmi fosfátu obsahujúcimi železo (napr. citrátom železitým, oxyhydroxidom sacharoželezitým) a viazačmi fosfátu neobsahujúcimi železo (octanom vápenatým, sevelamer-karbonátom) znižuje expozíciu (C_{max} a AUC) vadadustatu.

Súbežné podávanie perorálnych liekov na báze železa znižovalo biologickú dostupnosť vadadustatu až na 90 % a 92 %, pokiaľ ide o AUC_{∞} a C_{max} .

Súbežné podávanie s viazačmi fosfátu neobsahujúcimi železo znižovalo biologickú dostupnosť vadadustatu až na 55 % a 52 %, pokiaľ ide o AUC_{∞} a C_{max} .

Liek Vafseo sa má podávať najmenej 1 hodinu pred perorálnym podaním doplnkov železa, prípravkov, ktorých hlavnú zložku predstavuje železo alebo viazače fosfátu, ktoré obsahujú železo. Keďže vadadustat môže tvoriť cheláty s multivalentnými kationmi, liek Vafseo sa má podávať najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po podaní dávky viazačov fosfátu, ktoré neobsahujú železo alebo iných liekov, ktorých primárna zložka pozostáva z multivalentných kationov, ako sú kalcium, magnézium alebo hliník.

Inhibítory transportéra organických aniónov (*organic anion transporter*, OAT) OAT1/OAT3

Súbežné podávanie s probenecidom, inhibítorm OAT1/OAT3 zvyšovalo hodnoty AUC vadadustatu takmer 2-násobne. Ak sa vyskytne súbežné podanie so silnými alebo stredne silnými inhibítormi OAT1 alebo OAT3 (napr. benzylpenicilínom, teriflunomidom alebo kyselinou p-aminohipurovou) je potrebné k liečbe pacientov pristupovať s opatrnosťou a zhodnotiť nadmerný účinok vadadustatu. Potenciálne nežiaduce reakcie a úpravu dávky v prípade rýchleho vzostupu Hb si prečítajte v častiach 4.8 a 4.2.

Účinok vadadustatu na farmakokinetiku iných liekov

Substráty BCRP a niektoré statíny

Vadadustat môže pri súbežnom podaní zvýšiť AUC substrátov BCRP a niektorých statínov. Môže byť potrebné upraviť dávky súbežne predpisovaných substrátov BCRP. Skúmalo sa nasledovné (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Potenciálne klinicky významné liekové interakcie medzi vadadustatom a substrátmi BCRP a vybranými statínmi

Súbežne podávaný liek	Účinok na koncentráciu	Klinický komentár
sulfasalazín	4,5-násobné ↑ AUC sulfasalazínu; bez podstatnej zmeny expozície aktívnych metabolitov	Sledujte prejavy nežiaducich udalostí sulfasalazínu.
simvastatín	~2- násobné ↑ AUC simvastatínu	U pacientov s CKD užívajúcich liek Vafseo obmedzte najvyššiu dávku simvastatínu na 20 mg denne. Sledujte prejavy nežiaducich udalostí simvastatínu.
rosuvastatín	2- až 3-násobné ↑ AUC a C _{max} rosuvastatínu	U pacientov s CKD užívajúcich liek Vafseo obmedzte najvyššiu dávku rosuvastatínu na 10 mg denne. Sledujte prejavy nežiaducich udalostí rosuvastatínu.

Okrem sulfasalazínu, simvastatínu a rosuvastatínu sledujte prejavy nadmerného účinku súbežne podávaných substrátov BCRP, ako sú fluvastatín, nelfinavir, pitavastatín a topotekán a potrebu zníženia ich dávky.

Substráty OAT3

Vadadustat môže pri súbežnom podaní zvýšiť AUC substrátov OAT3. Po podaní viacnásobnej dávky lieku Vafseo (600 mg raz denne) sa 2-násobne zvýšila AUC furosemidu (40 mg). Pri súbežnom podaní substrátov OAT3 ako sú famotidín, furosemid, metotrexát, olmesartan, sitaglipín a zidovudín sledujte prejavy ich nadmerného účinku.

Môže byť potrebné upraviť dávky súbežne predpisovaných substrátov OAT3.

Substráty CYP2C9

Súbežné podanie vadadustatu (600 mg) s celekoxibom (200 mg) zvýšilo C_{max} a AUC celekoxibu o 60 % a 11 %, v uvedenom podaní. V prípade liečby vadadustatom je nutné k pacientom, ktorí sa liečia warfarínom alebo inými substrátmi CYP2C9 s úzkym terapeutickým oknom, pristupovať s opatnosťou a vziať do úvahy nadmerné účinky týchto látok.

Substráty CYP2B6

Vadadustat je *in vitro* induktor CYP2B6. Súbežné podanie vadadustatu s citlivými substrátmi CYP2B6 (napr. efavirenz, bupropion) môže zmeniť ich farmakokinetiku a preto je potrebné k súbežnému podaniu vadadustatu so substrátmi CYP2B6 pristupovať s opatnosťou.

Substráty CYP3A4

Podľa *in vitro* údajov môže vadadustat znižovať účinnosť CYP3A4. Súbežné podanie vadadustatu so substrátmi CYP3A4 môže zmeniť ich farmakokinetiku a preto je potrebné k súbežnému podaniu vadadustatu so substrátmi CYP3A4 pristupovať s opatnosťou.

Substráty CYP2C8

Podľa *in vitro* údajov môže vadadustat inhibovať CYP2C8, a tým môže pri súbežnom podaní zvýšiť expozíciu substrátom CYP2C8, a preto je potrebné k súbežnému podaniu vadadustatu so substrátmi CYP2C8 pristupovať s opatnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití vadadustatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu vadadustatu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vadadustat vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie vadadustatu do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu vadadustatom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinky vadadustatu na fertilitu (pozri časť 5.3). Prípadné riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vafseo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie sú založené na súhrnných údajoch z dvoch aktívne-kontrolovaných štúdií s DD-CKD u 1 947 pacientov liečených liekom Vafseo a 1 955 pacientov liečených darbepoetínom alfa, vrátane 1 514 pacientov s expozíciou lieku Vafseo najmenej 6 mesiacov a 1 047 pacientov s expozíciou dlhšou ako jeden rok.

Najčastejšími (> 10 %) nežiaducimi reakciami u pacientov liečených vadadustatom sú tromboembolické príhody (13,7 %), hnačka (12,7 %) a hypertenzia (11,1 %).

Najčastejšími (≥ 1 %) závažnými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených vadadustatom sú tromboembolické príhody (10,0 %), hypotenzia (1,6 %) a hypertenzia (1,1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Všetky nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov) a sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Kŕče ^a	
Poruchy ciev	Hypertenzia Tromboembolické príhody ^a	Hypotenzia Precitlivosť	

	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Zápcha Nauzea Vracanie Bolesť hornej časti brucha	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hodnota pečeňových enzýmov ^b	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

a) pre podrobné informácie pozri nižšie „Tromboembolické príhody“ a „Kŕče“.

b) Zahŕňa preferované termíny zvýšenej hodnoty aminotransferáz, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, zvýšená hodnota pečeňových enzýmov, abnormálne výsledky funkčných testov pečene

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Tromboembolické príhody

Prípady cerebrovaskulárnej udalosti sa vyskytli v 0,8 % oproti 0,9 % (0,5 oproti 0,5 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Udalosti hlbokkej žilovej trombózy (*deep-vein-thrombosis*, DVT) sa vyskytli v 0,7 % oproti 0,5 % (0,4 oproti 0,3 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Udalosti pľúcnej embólie sa vyskytli v 0,3 % oproti 0,5 % (0,2 oproti 0,3 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Udalosti tranzientnej ischemickej príhody sa vyskytli v 0,8 % oproti 0,4 % (0,5 oproti 0,3 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Udalosti akútneho infarktu myokardu sa vyskytli v 4,3 % oproti 4,2 % (3,1 oproti 2,9 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Udalosti trombózy arteriovenózneho štepu sa vyskytli v 1,1 % oproti 1,1 % (0,9 oproti 1,0 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Udalosti arteriovenózneho fistuly sa vyskytli v 3,0 % oproti 2,3 % (2,1 oproti 1,6 udalosti/100 PY) v skupine s vadadustom a skupine s darbepoetínom alfa, v uvedenom poradí.

Informácie o kardiovaskulárnom riziku, riziku úmrtia a tromboembolizme nájdete v častiach 4.4 a 5.1.

Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov a zvýšená hladina bilirubínu v krvi

Hepatocelulárne poškodenie v súvislosti s liekom Vafseo bolo hlásené menej často (u menej ako 0,2 % pacientov). Väčšina udalostí nebola závažná, bola asymptomatická a odznela po ukončení liečby liekom Vafseo. Čas do nástupu bol vo všeobecnosti v priebehu prvých 3 mesiacov liečby. Abnormálne výsledky testov pečeňových enzýmov: zvýšené hodnoty sérovej ALT (3 x ULN), AST (3 x ULN) a bilirubínu (2 x ULN) boli pozorované u 1,8 %, 1,4 % a 0,3 % pacientov liečených liekom Vafseo, v uvedenom poradí.

V klinickom skúšaní sa u pacienta s NDD-CKD vyskytla jedna závažná nežiaduca udalosť hepatocelulárneho poškodenia so žltáčkou, ktorá vznikla približne 8 týždňov po začatí liečby liekom Vafseo. Tento prípad bol multifaktoriálny a odznel po tom, ako bola ukončená liečba liekom Vafseo a ostatnými súbežnými liekmi. Tento jediný prípad nespĺňal kritériá Hyovho zákona vzhľadom

na signifikantne zvýšenú hladinu alkalickéj fosfatázy (*alkaline phosphatase*, ALP), ktorá predchádzala zvýšeniu hladiny bilirubínu, čo poukazuje na cholestázu ako faktor prispievajúci k zvýšeniu hladiny bilirubínu.

Krče

U pacientov s DD-CKD sa záchvaty vyskytli v 1,6 % (1,1 pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov) v skupine s vadadustatom; a 1,6 % (1,3 pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov) v skupine s darbepoetínom alfa (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie vadadustatom môže spôsobiť rozšírenie farmakologických účinkov, ako sú zvýšená hladina Hb a sekundárna polycytémia. Príznaky predávkovania vadadustatom sa majú riešiť primerane klinickému stavu (napr. znížením dávky lieku Vafseo alebo ukončením liečby), starostlivým sledovaním a liečbou podľa klinickej indikácie. Približne 16 % dávky vadadustatu sa odstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemiká, iné antianemiká, ATC kód: B03XA08

Mechanizmus účinku

Vadadustat je inhibítor propylhydroxylázy, faktoru indukovaného hypoxiou, ktorý vedie k zvýšeniu bunkových hladín faktoru indukovaného hypoxiou, čím stimuluje endogénnu tvorbu erythropoetínu (EPO), zvyšuje mobilizáciu železa a červených krviniek, čo vedie k postupnej miere vzostupu Hb (pozri obrázky 1 a 2).

Elektrofyziológia srdca

Vadadustat nespôsobil u zdravých jedincov po podaní 600 mg a 1 200 mg dávky žiadne klinicky významné predĺženie QTc intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť vadadustatu podávaného raz denne na liečbu anémie u dospelých pacientov s CKD sa skúmal v porovnaním s darbepoetínom alfa v dvoch globálnych multicentrických, randomizovaných, aktívne kontrolovaných, neinferiorných, otvorených štúdiách u DD pacientov.

Populácia DD-CKD pacientov na liečbu liekom Vafseo bola vo veku 19 až 93 rokov, 55,9 % boli muži a podiel beloškých, hispánskych, černoškých (vrátane afro-američanov) a ázijských pacientov bol 64,5 %, 38,5 %, 24,1 %, a 4,5%, v uvedenom poradí.

V obidvoch štúdiách sa malo dôjsť k záveru o neinferiorite vadadustatu voči darbepoetínu alfa v prípade, že nižšia hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (*confidence interval*, CI) rozdielu odhadovanej priemernej zmeny priemerného Hb od východiskovej hodnoty v týchto 2 liečebných skupinách bola väčšia ako vopred určená neinferiorna hranica -0,75 % g/dl.

Na zhodnotenie cieľových ukazovateľov účinnosti boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na liek Vafseo s úvodnou dávkou 300 mg raz denne alebo na darbepoetín alfa podávaný subkutánne alebo intravenózne podľa informácií o predpisovaní počas 52 týždňov. Liek Vafseo sa titroval postupnými zvýšeniami/zníženiami o 150 mg až do 600 mg, aby sa u pacienta dosiahla cieľová hladina Hb. Za účelom zhodnotenia dlhodobej bezpečnosti po 52 týždňoch liečby pacienti pokračovali v užívaní študijnej liečby až do dosiahnutia cieľového ukazovateľa riadeného udalosťou, veľkej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (*major adverse cardiovascular event*, MACE). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti v každej štúdií bol rozdiel v priemernej zmene hladiny Hb od východiskovej hodnoty do prvého hodnotiaceho obdobia (týždne 24 až 36). Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol rozdiel v priemernej zmene hladiny Hb od východiskovej hodnoty do druhého hodnotiaceho obdobia (týždne 40 až 52). Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bol čas do prvej MACE. MACE bola definovaná ako mortalita z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu (*myocardial infarction*, MI) a nefatálna mozgová porážka.

Liečba anémie

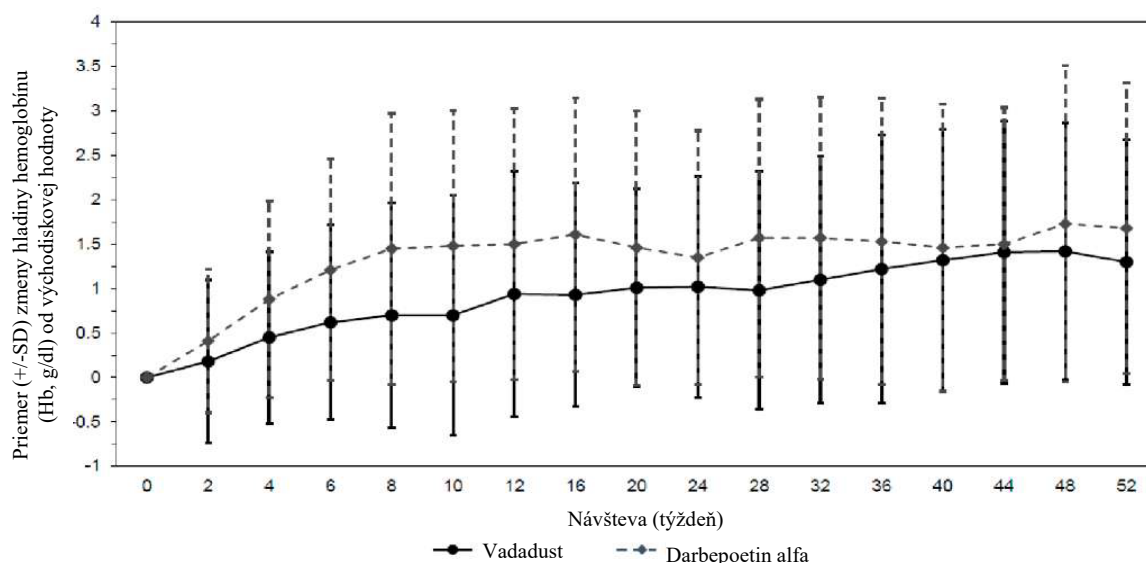
Dve štúdie INNO₂VATE 1 a INNO₂VATE 2 sa uskutočnili u dospelých pacientov s DD-CKD s hodnotami Hb na začiatku štúdie medzi 8,0 až 11,0 g/dl v Spojených štátoch amerických (USA) a 9,0 až 12,0 g/dl mimo USA. Do INNO₂VATE 1 boli zahrnutí pacienti s incidentnou DD CKD, u ktorých sa začala dialýza v priebehu 16 týždňov od začatia ich účasti v skúšaní a ktorí neboli predtým liečení liekmi na stimuláciu erytropoézy (ESA), použitie ESA bolo u nich obmedzené alebo liečba pomocou ESA bola udržiavacia. Do INNO₂VATE 2 boli zahrnutí pacienti na chronickej udržiavacej dialýze viac ako 12 týždňov, ktorí prešli z predchádzajúcej liečby ESA. V oboch štúdiách bol pri lieku Vafseo dosiahnutý primárny cieľový ukazovateľ Hb podľa vopred definovanej neinferiornej hranice (0,75 g/dl). Výsledky primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti sú uvedené v tabuľke 4. Priebeh hladín Hb počas liečby v individuálnych štúdiách je uvedený v tabuľke 1 a tabuľke 2.

Tabuľka 4: Štúdie INNO₂VATE

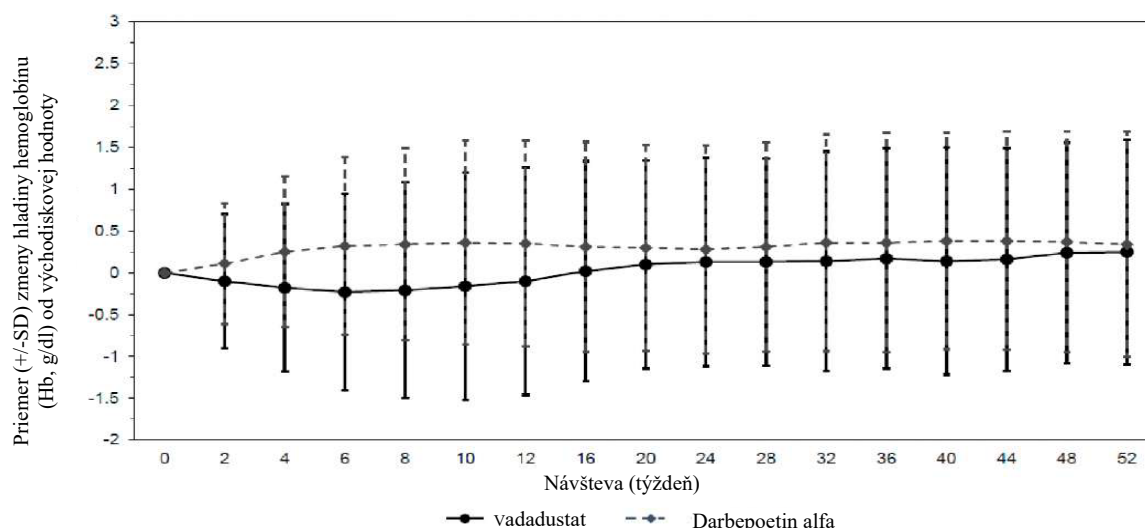
Hb (g/dl)	INNO ₂ VATE 1		INNO ₂ VATE 2	
	Vafseo N = 181	Darbepoetín alfa N = 188	Vafseo N = 1 777	Darbepoetín alfa N = 1 777
Priemer (SD) na začiatku štúdie	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
Priemer (SD) primárneho cieľového ukazovateľa za týždne 24 až 36	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
Zmena upraveného priemeru od východiskovej hodnoty (LSM) [95 % CI]	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
Priemer (SD) kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov za týždne 40 až 52	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
Zmena upraveného priemeru od východiskovej hodnoty (LSM) [95 % CI]	1,42 [1,17; 1,68]	1,50 [1,23; 1,76]	0,23 [0,16; 0,29]	0,41 [0,34; 0,48]

CI: interval spoľahlivosti; LSM: priemer podľa metódy najmenších štvorcov; SD: smerodajná odchýlka

Obrázok 1: Priemer (+/-SD) zmeny hladiny Hb (g/dl) od východiskovej hodnoty s korekciou v INNO₂VATE 1



Obrázok 2: Priemer (+/-SD) zmeny hladiny Hb (g/dl) od východiskovej hodnoty s prechodom v INNO₂VATE 2



Kardiovaskulárne výsledky

Incidenca veľkých nežiadúcich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) u pacientov s DD-CKD sa hodnotila ako súčasť dlhodobého hodnotenia bezpečnosti v dvoch celosvetových štúdiách bezpečnosti s pacientmi s DD-CKD. V oboch štúdiách bol pri lieku Vafseo dosiahnutý zložený primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti definovaný ako neinferiorita lieku Vafseo voči darbepoetínu alfa v čase do výskytu MACE u globálnej študijnej populácie (hranica 1,3 NI [HR (95 % CI) bola 0,96 (0,83; 1,11)] (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Analýza* zloženého 3-bodového parametra MACE a jednotlivých kardiovaskulárnych cieľových ukazovateľov v INNO₂VATE

	Vafseo N = 1 947 n (%)	Darbepoetín alfa N = 1 955 n (%)	Pomer rizika [95 % CI]
Akékoľvek veľké nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE)	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
Mortalita z akejkoľvek príčiny	253 (13,0)	253 (12,9)	
Nefatálny infarkt myokardu	76 (3,9)	87 (4,5)	
Nefatálna mozgová porážka	26 (1,3)	37 (1,9)	

* Analýzy MACE sa uskutočnili u randomizovaných osôb, ktoré užili najmenej 1 dávku študijnej liečby.
CI: interval spoľahlivosti; MACE: veľká nežiaduca kardiovaskulárna udalosť

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Vafseo v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu anémie spojenej s chronickým ochorením obličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednotlivých a opakovaných perorálnych dávkach sa vadadustat rýchlo absorbuje. Medián času do vrcholovej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) je približne 2 až 3 hodiny.

Po opakovanom podaní dávky sa u zdravých subjektov nepozorovala žiadna významná akumulácia.

Liek Vafseo sa môže podať s jedlom alebo bez jedla. Podanie tablety lieku Vafseo 450 mg so štandardným jedlom s vysokým obsahom tukov znížilo C_{max} o 27 % a znížilo AUC o 6 %, v porovnaní so stavom nalačno.

Distribúcia

Vadadustat sa vo vysokej miere viaže na proteíny (99,5 % alebo viac v ľudskej plazme). Priemerný pomer obsahu liečiva v krvi k obsahu v plazme bol nižší ako 1 (0,50 až 0,55), čo naznačuje minimálnu sekvestráciu do červených krviniek (RBC). U pacientov s CKD bol zdanlivý distribučný objem (Vd/F) 11,6 l.

Biotransformácia

Vadadustat sa primárne metabolizuje cestou priamej glukuronidácie enzýmami UDP-glukuronozyltransferázy na O-glukuronidové konjugáty. Hlavný metabolit je vadadustat-O-glukuronid (15 % AUC plazmatickej rádioaktivity). Vadadustat acylglukuronid (0,047 % celkovej rádioaktivity v plazme) je vedľajší metabolit. Metabolity vadadustatu sú neaktívne.

Eliminácia

Polčas vadadustatu u pacientov s DD-CKD bol 9,2 hodín. Po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne značeného vadadustatu 650 mg zdravým dospelým, sa 85,9 % vylúčilo (58,9 % močom a 26,9 % stolicou). Vylučovanie vadadustatu (nezmenenej formy) bolo menšie ako 1 % močom a okolo 9 % stolicou.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

Expozície vadadustatu u pacientov s DD-CKD boli približne 2-násobne vyššie v porovnaní so zdravými jedincami. Nepozorovali sa významné rozdiely vo farmakokinetike (C_{max} , AUC alebo priemerný polčas), keď sa liek Vafseo podal 4 hodiny pred dialýzou alebo 2 hodiny po dialýze.

Porucha funkcie pečene

Stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) významne neovplyvnila AUC alebo C_{max} vadadustatu v porovnaní so zdravými jedincami. Polčas rozpadu a zdanlivý celotelový klírens vadadustatu boli zrovnateľné u jedincov s normálnou funkciou pečene a jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Vadadustat sa neskúmal pri ťažkej poruche funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

Vek, pohlavie, rasa a telesná hmotnosť

Populačná farmakokinetická analýza nenaznačuje akýkoľvek významný účinok veku (19 až 104 rokov), pohlavia, rasy alebo telesnej hmotnosti (47 až 118 kg) na farmakokinetiku vadadustatu.

Analýza senzitivity pri extrémnych telesných hmotnostiach (30,1 až 204 kg) preukázala, že algoritmus titrácie dávky viedol k predpovedaným hladinám Hb vo vopred definovanom okne 10 až 12 g/dl. Preto sa pri extrémoch telesnej hmotnosti nenavrhuje žiadna úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických skúšaní sa pri klinicky významných hladinách dávky (počínajúc 0,04 násobkami expozície až po maximálnu odporúčanú dávku 600 mg) pozorovali úmrtia myší, potkanov, králikov a psov v dôsledku prehnaných farmakologických účinkov, ako sú polycytémia a hyperviskozita krvi, čo viedlo k trombóze alebo infarktom orgánov.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Vadadustat nebol u potkanov ani králikov teratogénny až po najvyššiu hladinu testovanej dávky (160 mg/kg/deň a 50 mg/kg/deň, v uvedenom poradí), čo korešponduje s 1,7-násobkom, resp. 0,16-násobkom expozície u človeka pri dávke 600 mg samicami (na základe AUC u NDD-CKD pacientov). Vývojové defekty sa pozorovali len u potkanov pri hladinách dávky korešpondujúcich s 1,7-násobkom expozície u človeka pri dávke 600 mg; charakterizované znížením telesnej hmotnosti a zvýšením výskytu zníženej osifikácie skeletu, pričom obe sa považovali za sekundárne pri poklese telesnej hmotnosti a poklese konzumácie stravy gravidnými samicami. Avšak v štúdiu na stanovenie dávky u potkanov, bol pri dávkach, ktoré spôsobovali významnú maternálnu toxicitu, pri dávke ≥ 120 mg/kg/deň pozorovaný vzostup postimplantačných strát a pri 240 mg/kg/deň znížená telesná hmotnosť plodu, ale žiadna teratogenicita.

Vadadustat sa vylučoval do mlieka u potkanov s pomerom obsahu liečiva v mlieku ku obsahu liečiva v plazme až do 14,49.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E 460)
Karboxymetylškrob, sodná soľ
Hypromelóza (E 464)
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551)
Stearát horečnatý

Obalová vrstva

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol (E 1521)
Mastenec (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172) (Vafseo 300 mg filmom obalené tablety)
Červený oxid železitý (E 172) (Vafseo 450 mg filmom obalené tablety)
Oxid železnato-železitý (E 172) (Vafseo 450 mg filmom obalené tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie s 14 x 150 mg filmom obalených tabliet
98 tabliet v 7 blistroch z PVC/hliníkovej fólie s 14 x 150 mg filmom obalených tabliet

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie s 14 x 300 mg filmom obalených tabliet
98 tabliet v 7 blistroch z PVC/hliníkovej fólie s 14 x 300 mg filmom obalených tabliet

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie s 14 x 450 mg filmom obalených tabliet
98 tabliet v 7 blistroch z PVC/hliníkovej fólie s 14 x 450 mg filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety
vadadustat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg vadadustatu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vafseo 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety
vadadustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medice

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety
vadadustat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg vadadustatu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vafseo 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety
vadadustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medice

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety
vadadustat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 450 mg vadadustatu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vafseo 450 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety
vadadustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medice

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vafseo 150 mg filmom-obalené tablety

Vafseo 300 mg filmom-obalené tablety

Vafseo 450 mg filmom-obalené tablety

vadadustat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Vafseo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vafseo
3. Ako užívať Vafseo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vafseo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vafseo a na čo sa používa

Vafseo je liek, ktorý zvyšuje množstvo hemoglobínu (proteín prítomný v červených krvinkách, ktorý prenáša v tele kyslík) a počet červených krviniek v krvi. Obsahuje liečivo vadadustat.

Vafseo sa používa na liečbu symptomatickej anémie (nízkej hodnoty červených krviniek alebo hemoglobínu v krvi), ktorá je spojená s chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) u dospelých pacientov, ktorí podstupujú dlhodobú udržiavaciu dialýzu. Keď sú hodnoty hemoglobínu alebo počtu červených krviniek nízke, môže sa stať, že k telesným bunkám sa nedostáva dostatok kyslíka. Anémia môže spôsobovať príznaky ako únava, slabosť alebo dýchavičnosť.

Ako VAFSEO účinkuje

Vafseo zvyšuje hladiny látky nazývanej „faktor indukovaný hypoxiou“ (*hypoxia-inducible factor*, HIF), čo zvyšuje tvorbu červených krviniek, keď sú hladiny kyslíka nízke. Zvýšením hladín HIF Vafseo zvyšuje tvorbu červených krviniek a zvyšuje hladiny hemoglobínu. To zlepšuje zásobovanie tela kyslíkom a môžu sa zmierniť príznaky anémie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vafseo

Neužívajte Vafseo

- ak ste alergický na vadadustat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Vafseo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste v minulosti mali **krvné zrazeniny** a/alebo máte rizikové faktory tvorby krvných zrazenín. Tento liek zvyšuje tvorbu červených krviniek a to môže zvýšiť riziko rozvoja krvných zrazenín. Rizikové faktory napríklad sú:
 - nadváha
 - cukrovka
 - ochorenie srdca
 - dlhodobé pripútanie na lôžko kvôli operácii alebo chorobe
 - užívanie perorálnej antikoncepcie

Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali o infarkte, mozgovej porážke a krvných zrazeninách v minulosti alebo rizikových faktoroch, aby rozhodol, či je vo vašom prípade tento liek vhodný na liečbu anémie.

Ak si myslíte, že sa vám vytvorila krvná zrazenina, okamžite kontaktujte svojho lekára. Popis možných príznakov krvných zrazenín nájdete nižšie v časti 4.

- máte **vysoký krvný tlak** (hypertenziu). Vafseo môže zhoršiť hodnoty krvného tlaku. Preto je veľmi dôležité, aby ste vaše lieky na vysoký krvný tlak užívali pravidelne a krvný tlak si často kontrolovali.
- máte **vážne ochorenie pečene**
- máte **krče** alebo záchvaty alebo možné varovné signály, že sa môže vyskytnúť **krč**, ako sú bolesť hlavy, podráždenosť, strach, zmätenosť alebo nezvyčajné pocity.
- prechádzate z **vysokých dávok látok stimulujúcich erytropoézu (erythropoiesis-stimulating agent, ESA)**, pretože je možné, že budete potrebovať transfúziu červených krviniek alebo dodatočné dávky ESA, kým vám lekár nastaví dávku lieku Vafseo.

Pred užívaním lieku Vafseo sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte ktorýkoľvek stav z vyššie uvedených.

Nesprávne použitie môže viesť k zvýšeniu množstva červených krviniek a následne k zhutnutiu krvi. To môže spôsobiť život-ohrozujúce problémy so srdcom alebo krvnými cievami.

Krvné testy

Chronické ochorenie obličiek môžu spôsobiť anémiu, ktorá môže zvyšovať riziko problémov so srdcom a cievami a dokonca i úmrtia. Preto je potrebné anémiu liečiť. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať množstvo hemoglobínu v krvi.

Liečba môže spôsobiť zvýšenie hladiny pečenevých enzýmov. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať množstvo týchto enzýmov v krvi, na začiatku liečby a potom mesačne počas prvých 3 mesiacov liečby.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajú Vafseo deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. V tejto vekovej kategórii nie je dostatok informácií o použití.

Iné lieky a Vafseo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vafseo môže ovplyvniť spôsob, akým iné lieky účinkujú a iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, ako účinkuje Vafseo.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika obzvlášť, ak ste užívali alebo užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky používané na zníženie hladiny fosfátu v krvi (nazývané **viazače fosfátu**), ako sú **sevelamer-karbonát** alebo **octan vápenatý** a lieky alebo doplnky, ktoré **obsahujú železo**, ako sú **citrát železitý, oxyhydroxid sacharoželezitý, síran železnatý, citrát sodno-železnatý**.
- **probenecid**, liek používaný na liečbu dny
- **sulfasalazín**, liek na liečbu závažných zápalov čreva a reumatického zápalu kĺbov
- lieky známe ako **statíny** na zníženie hladín cholesterolu v krvi (napríklad **simvastatín, rosuvastatín, fluvastatín** alebo **pitavastatín**)

- **furosemid** alebo **olmesartan**, lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku
- **nelfinavir**, **efevirenz** alebo **zidovudin**, lieky používané na liečbu HIV
- **topotekán**, protinádorový liek
- **famotidín**, liek na liečbu žalúdočných vredov
- **methotrexát**, liek používaný na liečbu nádorov a autoimúnnych ochorení
- **sitagliptín**, liek na liečbu cukrovky
- **celecoxib**, liek na liečbu bolesti a zápalu
- **warfarín**, liek používaný na zabránenie tvorby krvných zrazenín
- **fenytoín**, liek používaný na liečbu epilepsie
- **benzylpenicilín**, liek používaný na liečbu infekcií
- **teriflunomid**, liek používaný na liečbu roztrúsenej sklerózy
- **kyselina p-aminohippurová**, diagnostická látka používaná pri testoch funkcie obličiek
- **bupropion**, liek používaný na liečbu depresie.

Lekár rozhodne, ako máte tieto lieky užívať počas liečby liekom Vafseo.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či vada dstat prechádza do ľudského mlieka.

Váš lekár rozhodne, či môžete užívať Vafseo počas tehotenstva alebo dojčenia.

Nie je známe, či má Vafseo vplyv na plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Vafseo ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Vafseo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) v každej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Vafseo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vaša dávka

Lekár vám povie, akú dávku lieku Vafseo budete užívať. Liečba liekom Vafseo sa obvyčajne začína dennou dávkou 300 mg. Potom môže lekár vašu dennú dávku postupne zvýšiť alebo znížiť o 150 mg. Najnižšia dávka je 150 mg na deň a najvyššia dávka je 600 mg na deň.

Vždy užívajte Vafseo tak, ako vám to predpísal váš lekár.

Je dôležité, aby lekár pravidelne kontroloval množstvo hemoglobínu vo vašej krvi. Na základe výsledkov týchto testov môže lekár dávku zvýšiť alebo znížiť. Ak sa množstvo hemoglobínu v krvi príliš zvýši, liečba bude ukončená. Neobnovujte svoju liečbu skôr, ako vám lekár povie a užívajte len dávku, akú vám lekár predpísal.

Užívanie lieku Vafseo

- Vafseo filmom obalené tablety sa užívajú perorálne a zapijú sa vodou.
- Užite tabletu Vafseo vcelku, nežujte ju, ani nedrvte.
- Dávku Vafseo užite raz každý deň.
- Vafseo sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.
- Môžete Vafseo užiť kedykoľvek pred, počas alebo po dialýze.

Viazače fosfátu a Vafseo

Ak ste liečení viazačmi fosfátov, ktoré neobsahujú železo (ako sú sevelamer-karbonát alebo octan vápenatý) alebo liekmi, ktoré obsahujú vápnik, horčík alebo hliník, užite Vafseo najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití týchto liekov, pretože ináč sa vada dusať nemusí správne vsťrebať do tela. Ak viazače fosfátov, ktoré uživate, obsahujú železo, pozrite si informácie nižšie.

Prípravky obsahujúce železo a Vafseo

Ak uživate lieky obsahujúce železo alebo viazače fosfátu, ktoré obsahujú železo, užite Vafseo najmenej 1 hodinu pred týmito prípravkami. Ak nedodržíte tieto pokyny, vada dusať sa nemusí správne vsťrebať do tela.

Ak užijete viac lieku Vafseo, ako máte

Ak užijete viac tabliet alebo vyššiu dávku, ako máte, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Ak zabudnete užít Vafseo

- Nenahrádzajte zabudnutú dávku dvojitou dávkou. Neužívajte v jeden deň dve tablety.
- Ak pred užitím nasledujúcej plánovanej dávky zostáva **viac ako 24 hodín** (1 deň): užite vynechanú dávku čo najskôr a nasledujúcu dávku užite v nasledujúci plánovaný deň.
- Ak pred užitím nasledujúcej plánovanej dávky zostáva **menej ako 24 hodín** (1 deň): vynechajte zabudnutú dávku a nasledujúcu dávku užite v nasledujúci plánovaný deň.

Ak prestanete užívať Vafseo

Ak prestanete užívať Vafseo, anémia sa môže zhoršiť. Neprestaňte tento liek užívať, kým vám tak nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- krvné zrazeniny (tromboembolické príhody), ktoré môžu viesť k nasledovnému:
 - infarktu (infarktu myokardu) s príznakmi ako sú bolesť na hrudníku a/alebo iných častiach tela, pocit závratu, dýchavičnosť, nevoľnosť alebo vracanie, pocit úzkosti
 - mozgovej porážke (mozgovocievnej príhode) s príznakmi ako sú náhla silná bolesť hlavy, záchvaty (krče), strata koordinácie, strata rovnováhy
 - krvnej zrazenine v krvných cievach pľúc (pľúcna embólia) s príznakmi ako sú bolesť v hrudi alebo hornej časti chrbta, sťažené dýchanie, vykašliavanie krvi
 - krvnej zrazenine v žile, napr. na dolnej končatine (známej ako hlboká žilová trombóza) s príznakmi ako sú bolestivý opuch a začervenanie
 - „malej mozgovej porážke“ (*transiet ischaemic attack*, TIA), s príznakmi ako sú poruchy reči a videnia, necitlivosť alebo slabosť v tvári, ramenách a dolných končatinách
 - stenóze (trombóze arteriovenóznej fistuly a trombóze arteriovenózneho štetu), s príznakmi ako sú fialkasté, vyduté žily viditeľné cez kožu, podobne ako sú krčové žily.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- kŕče
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- precitlivosť
- kašeľ
- zápcha
- nevoľnosť
- vracanie
- bolesť žalúdka/hornej časti brucha
- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- zvýšené množstvo bilirubínu (rozpadový produkt červených krviniek) v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vafseo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vafseo obsahuje

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety

- Liečivo je vadađustat. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg vadađustatu.

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety

- Liečivo je vadađustat. Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg vadađustatu.

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety

- Liečivo je vadađustat. Každá filmom obalená tableta obsahuje 450 mg vadađustatu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E 460), sodná soľ karboxymetylškrobu, hypromelóza (E 464), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551), stearát horečnatý. Pozri časť 2 „Vafseo obsahuje sodík“.

Obal tablety

Polyvinylalkohol (E 1203), makrogol (E 1521), mastenec (E 553b), oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172) (len v 300 mg), červený oxid železitý (E 172) a oxid železnato-železitý (E 172) (obe len v 450 mg).

Ako vyzerá Vafseo a obsah balenia

Vafseo 150 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, biele tablety s vyrytým “VDT” na jednej strane a “150” na druhej strane.

Vafseo 300 mg filmom obalené tablety sú oválne, žlté tablety s vyrytým “VDT” na jednej strane a “300” na druhej strane.

Vafseo 450 mg filmom obalené tablety sú oválne, ružové tablety s vyrytým “VDT” na jednej strane a “450” na druhej strane.

Vafseo filmom obalené tablety sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 28 alebo 98 filmom obalených tabliet v blistroch z PVC/hliníkovej fólie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

