

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vafseo 150 mg Filmtabletten  
Vafseo 300 mg Filmtabletten  
Vafseo 450 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Vafseo 150 mg Filmtabletten

Jede 150 mg Filmtablette enthält 150 mg Vadadustat.

Vafseo 300 mg Filmtabletten

Jede 300 mg Filmtablette enthält 300 mg Vadadustat.

Vafseo 450 mg Filmtabletten

Jede 450 mg Filmtablette enthält 450 mg Vadadustat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Vafseo 150 mg Filmtabletten

Runde, weiße Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „150“ auf der anderen Seite.

Vafseo 300 mg Filmtabletten

Ovale, gelbe Tabletten mit einer Breite von 8 mm, einer Länge von 13 mm und der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „300“ auf der anderen Seite.

Vafseo 450 mg Filmtabletten

Ovale, rosafarbene Tabletten mit einer Breite von 9 mm, einer Länge von 15 mm Länge und der Prägung „VDT“ auf der einen Seite und „450“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie mit Vadadustat sollte von einem in der Anämiebehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Alle anderen Ursachen einer Anämie sollten vor Beginn der Therapie mit Vafseo und bei Entscheidungen zu einer Dosiserhöhung abgeklärt werden.

Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der gesamten Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt den individuellen klinischen Verlauf und das Krankheitsbild des Patienten beurteilt. Neben dem Vorliegen von Anämiesymptomen können

Kriterien wie die Rate des Absinkens der Hämoglobinkonzentration (Hb), das frühere Ansprechen auf eine Eisentherapie und das Risiko durch eine notwendige Erythrozytentransfusion bei der Bewertung des individuellen klinischen Verlaufs und des Krankheitsbildes des Patienten berücksichtigt werden.

Dosierung

Beurteilung vor der Behandlung

Beurteilung der Eisenspeicher und Ernährungsfaktoren

Bei allen Patienten ist der Eisenstatus vor und während der Behandlung zu bestimmen. Liegt das Serumferritin unter 100 µg/l oder beträgt die Serumtransferrinsättigung weniger als 20 %, ist eine ergänzende Eisentherapie anzuwenden.

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg einmal täglich. Die Dosis darf nicht öfter als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosisenkungen können häufiger vorgenommen werden.

Patienten, die von einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA, erythropoiesis-stimulating agent) umgestellt werden

Bei der Umstellung von einem ESA auf Vafseo beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg einmal täglich.

Bei Patienten, die von einer ESA-Behandlung mit hoher Baseline-Dosis umgestellt werden, kann es anfangs zu einem Absinken der Hämoglobinspiegel kommen, bevor diese zwischen Woche 16 und 20 allmählich wieder zu ihrem Ausgangsniveau zurückkehren (siehe Abschnitt 5.1 zur Entwicklung der Hb-Spiegel während der Behandlung in einzelnen Studien). In Anbetracht des langsamen Anstiegs der Hb-Spiegel unter Vafseo kann in der Übergangphase, falls die Hb-Werte unter 9,0 g/dl sinken oder das Ansprechen als unzureichend angesehen wird, eine Notfalltherapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder einer ESA-Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Vafseo während des Transfusionszeitraums fortzusetzen. Bei Patienten, die eine vorübergehende Notfalltherapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit Vafseo ausgesetzt werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hb-Werte bei  $\geq 10$  g/dl liegen. Je nachdem, welches ESA angewendet wurde, sollte die Unterbrechung der Vafseo-Behandlung auf folgende Zeiträume verlängert werden:

- 2 Tage nach der letzten Dosis Epoetin
- 7 Tage nach der letzten Dosis Darbepoetin alfa
- 14 Tage nach der letzten Dosis Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta.

Nach der Notfalltherapie mit ESA sollte die Behandlung mit Vafseo mit der vorherigen Dosis oder einer Dosis höher wieder aufgenommen werden. Die anschließende Dosisstratration sollte nach den weiter unten in diesem Abschnitt genannten Dosisstratrationseleitlinien vorgenommen werden.

Dosisstratration

Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie ist eine Überwachung der Hb-Spiegel alle zwei Wochen bis zur Stabilisierung durchzuführen. Danach sind die Hämoglobinspiegel mindestens einmal monatlich zu kontrollieren. Dosisanpassungen innerhalb des Bereichs von 150 mg bis zur höchsten empfohlenen Tagesdosis von 600 mg sollen in Schritten von jeweils 150 mg erfolgen, um Hb-Spiegel im Bereich von 10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l) zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Die Dosis darf nicht häufiger als einmal alle 4 Wochen erhöht werden. Dosisenkungen können häufiger vorgenommen werden.

Die Behandlung soll nicht über eine Dauer von 24 Wochen hinaus fortgesetzt werden, wenn kein klinisch bedeutsamer Anstieg der Hb-Spiegel erzielt wird. Bei unzureichendem Ansprechen sind andere Ursachen in Erwägung zu ziehen und zu behandeln, bevor die Behandlung mit Vafseo wieder aufgenommen wird (siehe Tabelle 1 auf Seite 2).

Überwachung

Bei der Einleitung oder Anpassung der Therapie müssen die Hb-Spiegel alle zwei Wochen kontrolliert werden, bis sie sich stabilisiert haben, danach mindestens einmal monatlich.

Vor Beginn der Therapie mit Vafseo sind die ALT-, AST- und Bilirubinwerte zu untersuchen. Nach Therapiebeginn sind für einen Zeitraum von drei Monaten monatliche Messungen erforderlich und danach bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollen die Patienten die Dosis am gleichen Tag einnehmen, sobald sie sich daran erinnern, und die nächste Dosis dann am nächsten Tag wieder zur üblichen Zeit. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Vafseo bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vafseo bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen und soll im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut werden.

# Vafseo 150 mg/300 mg/450 mg Filmtabletten

Tabelle 1: Dosistitration von Vafseo

Veränderung des Hb-Werts	Weniger als 10 g/dl (6,2 mmol/l)	10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l)	Mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l), aber weniger als 13 g/dl (8 mmol/l)	13 g/dl (8 mmol/l) oder höher
<b>Kein Hb-Anstieg um mehr als 1 g/dl (0,6 mmol/l) in einem Zeitraum von 2 Wochen oder um mehr als 2 g/dl (1,2 mmol/l) in 4 Wochen</b>	Erhöhung um 150 mg, wenn in den vorausgegangenen 4 Wochen keine Dosiserhöhung erfolgte	Dosis beibehalten	Senkung um 150 mg	Behandlung mit Vafseo unterbrechen, bis der Hb-Wert weniger oder gleich 12 g/dl (7,5 mmol/l) beträgt, dann Behandlung mit einer Dosis fortsetzen, die um 150 mg niedriger ist als die Dosis vor der Behandlungsunterbrechung.
<b>Hb-Anstieg um mehr als 1 g/dl (0,6 mmol/l) in einem beliebigen 2-Wochen-Zeitraum oder um mehr als 2 g/dl (1,2 mmol/l) in 4 Wochen</b>	Senkung um 150 mg oder Beibehaltung* der Dosis	Senkung um 150 mg oder Beibehaltung* der Dosis	Senkung um 150 mg	Wenn der Patient vor der Behandlungsunterbrechung 150 mg erhielt, die Behandlung mit 150 mg fortsetzen.

\* Im Fall eines einmaligen Hb-Werts ist eine Dosisenkung möglicherweise nicht erforderlich.

Vafseo kann jederzeit vor, während oder nach der Dialysebehandlung eingenommen werden.

Vafseo soll mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenergänzungsmitteln, Präparaten mit Eisen als Hauptkomponente oder eisenhaltigen Phosphatbindern eingenommen werden. Da Vafseo mit mehrwertigen Kationen ein Chelat bilden kann, soll Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach nicht eisenhaltigen Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen wie Kalzium, Magnesium oder Aluminium besteht, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko

In kontrollierten klinischen Studien hatten Patienten mit dialysepflichtiger CKD, die mit Vafseo behandelt wurden, ähnliche Risiken für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall wie bei Darbepoetin alfa (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen oder Schlaganfall müssen umgehend untersucht und mit einer Standardbehandlung behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung sollte auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung für den jeweiligen Patienten getroffen werden.

#### Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten aus zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien bei CKD sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und einer entsprechenden Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall) sorgfältig überwacht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse müssen umgehend untersucht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den betreffenden Patienten stützen.

#### Leberfunktionsstörungen

Vafseo wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Lebertoxizität

Es wurden Anstiege von ALT, AST (mit der Häufigkeitsangabe häufig) und/oder Bilirubin (mit der Häufigkeitsangabe gelegentlich) beobachtet, die auf Vafseo zurückzuführen waren (Abschnitt 4.8). Die ALT-, AST- und Bilirubinwerte sind vor Beginn der Therapie mit Vafseo zu untersuchen, nach Therapiebeginn monatlich für drei Monate und danach bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Vafseo ist abzusetzen, wenn ALT- oder AST-Anstiege > 3x ULN zusammen mit einem Bilirubin-Anstieg > 2x ULN auftreten oder wenn die ALT- oder AST-Werte auf einem Niveau von > 3x ULN persistieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Verschlechterung einer Hypertonie

Die Anwendung von Vafseo bei Patienten mit CKD kann mit der Verschlechterung einer Hypertonie verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen, die sich nach der individuellen Situation des Patienten und der lokalen klinischen Praxis richten, überwacht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, die antihypertensive Therapie einzuhalten und den Blutdruck zu überwachen.

#### Krampfanfälle

Krampfanfälle wurden bei Patienten, die Vadadustat erhielten, häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vadadustat sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen, Epilepsie oder Erkrankungen, die mit einer Prädisposition für eine Anfallsaktivität verbunden sind, wie z. B. Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS), mit

Vorsicht angewendet werden. Die Entscheidung zur Unterbrechung oder zum Absetzen der Behandlung sollte sich auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für den betreffenden Patienten stützen.

#### Anfängliche Abnahme der Hb-Spiegel bei Patienten, die von ESA umgestellt werden

Wenn Patienten von einer Behandlung mit ESA auf Vafseo umgestellt werden, können die Hb-Spiegel zunächst sinken, insbesondere bei Patienten, die hohe Baseline-Dosen von ESA erhielten. Generell gilt: Je höher die Baseline-Dosis des ESA, desto ausgeprägter das anfängliche Absinken der Hb-Spiegel, bevor sie zwischen Woche 16 bis 20 allmählich wieder zum Ausgangsniveau zurückkehren (siehe Abschnitt 5.1 zur Entwicklung der Hb-Spiegel während der Behandlung in einzelnen Studien). In der Übergangsphase kann eine Notfalltherapie in Form von Erythrozytentransfusionen oder einer ESA-Behandlung in Erwägung gezogen werden, falls die Hb-Spiegel unter 9,0 g/dl sinken oder das Ansprechen als unzureichend angesehen wird. Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, wird empfohlen, die Behandlung mit Vafseo während des Transfusionszeitraums fortzusetzen. Bei Patienten, die eine Notfalltherapie mit ESA erhalten, sollte die Behandlung mit Vafseo vorübergehend unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hb-Spiegel bei  $\geq 10$  g/dl liegen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie mit Vadadustat sollte Anlass sein, die ursächlichen Faktoren abzuklären. Im Rahmen der Untersuchung sollte auch eine Retikulozytenzählung in Betracht gezogen werden. Wenn die typischen Ursachen für ein Nichtansprechen auf die Behandlung ausgeschlossen werden können und der Patient eine Retikulozytopenie aufweist, sollte an eine Knochenmarkuntersuchung gedacht werden. Wenn nach 24 Wochen keine behandelbare Ursache für ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie gefunden wurde, sollte die Behandlung mit Vafseo abgesetzt werden.

Missbrauch

Missbrauch kann zu einem exzessiven Anstieg des Volumens der roten Blutkörperchen führen. Dies kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vadadustat war *in vitro* metabolisch stabil und der Metabolismus über Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs) war minimal. Die beteiligten Stoffwechselwege waren Oxidation und hauptsächlich Glucuronidierung. Der zirkulierende Hauptmetabolit Vadadustat-O-Glucuronid wurde durch mehrere Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGTs; UGT1A1, 1A7, 1A8 und 1A9) katalysiert.

Vadadustat führt potenziell zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Substraten des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP), OAT3-Substraten, OAT1/3-Inhibitoren und CYP2C9-Substraten mit einem engen therapeutischen Index.

In *In-vitro*-Untersuchungen erwies sich Vadadustat als Induktor von CYP2B6, Inhibitor von CYP2C8 und verursachte eine Downregulation von CYP3A4. Allerdings wurde diese Interaktion nicht *in vivo* untersucht.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Vadadustat

**Eisenergänzungsmittel, Phosphatbinder und andere Arzneimittel, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen besteht**

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Eisenergänzungsmitteln (z. B. Eisencitrat, Eisensulfat, Natriumeisencitrat), eisenhaltigen Präparaten, eisenhaltigen Phosphatbindern (z. B. Eisencitrat, *Suacroferic Oxyhydroxide* [Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch]) und nicht eisenhaltigen Phosphatbindern (Calciumacetat, Sevelamercarbonat) verringert die Vadadustat-Exposition ( $C_{max}$  und AUC).

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Arzneimitteln auf Eisenbasis verringerte die Bioverfügbarkeit von Vadadustat um bis zu 90 % und 92 % in Bezug auf die  $AUC_{\infty}$  bzw. die  $C_{max}$ .

Die gleichzeitige Anwendung von nicht eisenhaltigen Phosphatbindern reduzierte die Bioverfügbarkeit von Vadadustat um bis zu 55 % und 52 % in Bezug auf die  $AUC_{\infty}$  bzw. die  $C_{max}$ .

Vafseo soll mindestens 1 Stunde vor oralen Eisenergänzungsmitteln, Präparaten mit Eisen als Hauptkomponente oder eisenhaltigen Phosphatbindern eingenommen werden. Da Vafseo mit mehrwertigen Kationen ein Chelat bilden kann, soll Vafseo mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach nicht eisenhaltigen Phosphatbindern oder anderen Arzneimitteln, deren Hauptkomponente aus mehrwertigen Kationen wie Kalzium, Magnesium oder Aluminium besteht, eingenommen werden.

Inhibitoren von organischen Anionentransportern (OAT) OAT1/OAT3

Die gleichzeitige Anwendung mit Probenecid, einem OAT1/OAT3-Inhibitor, erhöhte die AUC-Werte von Vadadustat um fast das Doppelte. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mittelstarken OAT1- oder OAT3-Inhibitoren (z. B. Benzylpenicillin, Tetracyclin oder p-Aminohippursäure) müssen die Patienten vorsichtig überwacht und auf exzessive Wirkungen von Vadadustat untersucht werden. Zu potenziellen Nebenwirkungen und einer Anpassung der Dosis bei einem raschen Hb-Anstieg siehe Abschnitte 4.8 und 4.2.

Einfluss von Vadadustat auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

**BCRP-Substrate und einige Statine**

Vadadustat kann die AUC von BCRP-Substraten und einigen Statinen erhöhen, wenn sie gemeinsam angewendet werden. Möglicherweise ist eine Anpassung der Dosis von gleichzeitig verschriebenen BCRP-Substraten erforderlich. Die nachfolgend genannten Kombinationen wurden untersucht (siehe Tabelle 2).

Außer bei Sulfasalazin, Simvastatin und Rosuvastatin ist auch eine Überwachung auf Anzeichen für exzessive Wirkungen von begleitend angewendeten BCRP-Substraten wie Fluvastatin, Nelfinavir, Pitavastatin und Topotecan durchzuführen und auf die Notwendigkeit einer Dosisreduktion bei diesen Arzneimitteln zu achten.

**OAT3-Substrate**

Vadadustat kann die AUC von OAT3-Substraten erhöhen, wenn diese gleichzeitig angewendet werden. Die AUC von Furosemid (40 mg) stieg nach Gabe mehrerer

Dosen Vafseo (600 mg einmal täglich) um das Doppelte. Bei gleichzeitiger Anwendung von OAT3-Substraten wie Famotidin, Furosemid, Methotrexat, Olmesartan, Sitagliptin und Zidovudin ist auf Anzeichen für exzessive Wirkungen dieser Substanzen zu achten.

Die Dosis der gleichzeitig angewendeten OAT3-Substrate muss möglicherweise angepasst werden.

**CYP2C9-Substrate**

Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat (600 mg) mit Celecoxib (200 mg) erhöhte die  $C_{max}$  und AUC von Celecoxib um 60 % bzw. 11 %. Patienten, die Warfarin oder andere CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Phenytoin) erhalten, müssen daher vorsichtig behandelt und während der Behandlung mit Vadadustat auf exzessive Wirkungen überwacht werden.

**CYP2B6-Substrate**

Vadadustat hat sich *in vitro* als CYP2B6-Induktor erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat mit sensitiven CYP2B6-Substraten (z. B. Efavirenz, Bupropion) kann deren Pharmakokinetik verändern und daher ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat gleichzeitig mit CYP2B6-Substraten angewendet wird.

**CYP3A4-Substrate**

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten kann Vadadustat ein Potenzial zur Downregulation von CYP3A4 haben. Die gleichzeitige Anwendung von Vadadustat mit CYP3A4-Substraten kann deren Pharmakokinetik möglicherweise verändern und daher ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten angewendet wird.

**CYP2C8-Substrate**

Aus *In-vitro*-Daten geht hervor, dass Vadadustat CYP2C8 hemmen und daher die Exposition gegenüber CYP2C8-Substraten erhöhen kann. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Vadadustat zusammen mit CYP2C8-Substraten angewendet wird.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vadadustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe

**Tabelle 2: Potenzielle klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Vadadustat und BCRP-Substraten sowie ausgewählten Statinen**

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Wirkung auf die Konzentration	Klinischer Kommentar
Sulfasalazin	4,5-facher ↑ der Sulfasalazin-AUC; keine wesentliche Änderung der Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten	Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Sulfasalazin.
Simvastatin	~ 2-facher ↑ der Simvastatin-AUC	Beschränkung der Simvastatin-Höchstdosis bei CKD-Patienten unter Vafseo auf 20 mg täglich. Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Simvastatin.
Rosuvastatin	2- bis 3-facher ↑ der Rosuvastatin-AUC und - $C_{max}$	Beschränkung der Rosuvastatin-Höchstdosis bei CKD-Patienten unter Vafseo auf 10 mg täglich. Überwachung auf Anzeichen für unerwünschte Ereignisse durch Rosuvastatin.

# Vafseo 150 mg/300 mg/450 mg Filmtabletten

Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Vadadustat während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vadadustat in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Vadadustat in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Vadadustat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkungen von Vadadustat auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vafseo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen basieren auf den gepoolten Daten von zwei aktiv kontrollierten klinischen Studien bei DD-CKD an 1 947 Patienten, die mit Vafseo behandelt wurden, und 1 955 Patienten, die mit Darbepoetin alfa behandelt wurden, darunter 1 514 Patienten, die mindestens 6 Monate lang mit Vafseo behandelt wurden, sowie 1 047, die länger als ein Jahr mit Vafseo behandelt wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10%) bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden, sind thromboembolische Ereignisse (13,5%), Diarrhoe (12,7%) und Hypertonie (11,1%).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 1%) bei Patienten, die mit Vadadustat behandelt werden, sind throm-

boembolische Ereignisse (10,0%), Hypotonie (1,6%) und Hypertonie (1,1%).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und in Tabelle 3 zusammengestellt.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Thromboembolische Ereignisse

Zerebrovaskuläre Ereignisse traten bei 0,8% vs. 0,9% (0,5 vs. 0,5 Ereignisse/100 Patientenjahre [PJ]) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Tiefe Venenthrombosen (TVT) traten bei 0,7% vs. 0,5% (0,4 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) der in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Lungenembolien traten bei 0,3% vs. 0,5% (0,2 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Transitorische ischämische Attacken traten bei 0,8% vs. 0,4% (0,5 vs. 0,3 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Akute Myokardinfarkte traten bei 4,3% vs. 4,2% (3,1 vs. 2,9 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Thrombosen im Zusammenhang mit arteriovenösen Transplantaten traten bei 1,1% vs. 1,1% (0,9 vs. 1,0 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Thrombosen im Zusammenhang mit arteriovenösen Fisteln traten bei 3,0% vs. 2,3% (2,1 vs. 1,6 Ereignisse/100 PJ) in der Vadadustat- bzw. Darbepoetin-alfa-Gruppe auf.

Zu Informationen bezüglich Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko sowie Thromboembolien siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

#### Erhöhte Leberenzyme und Bilirubin im Blut erhöht

Eine auf Vafseo zurückgeführte Leberzellschädigung wurde gelegentlich (bei weniger

als 0,2% der Patienten) berichtet. Die meisten Ereignisse waren nicht schwerwiegend, asymptomatisch und bildeten sich nach dem Absetzen von Vafseo zurück. Der Zeitpunkt des Auftretens lag in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung. Abnormale Leberenzymtests: erhöhte Serumwerte von ALT (3x ULN), AST (3x ULN) und Bilirubin (2x ULN) wurden bei 1,8%, 1,4% bzw. 0,3% der mit Vafseo behandelten Patienten beobachtet.

Es gab einen schwerwiegenden Fall von Leberzellschädigung mit Gelbsucht bei einem Patienten in der klinischen Studie bei NDD-CKD, der etwa 8 Wochen nach dem Beginn der Vafseo-Behandlung auftrat. Bei diesem Fall handelte es sich um ein multifaktorielles Geschehen und er bildete sich nach dem Absetzen von Vafseo und anderen Begleitern zurück. Dieser Einzelfall erfüllte nicht die Kriterien des Hy'schen Gesetzes, da dem Bilirubinanstieg ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase (ALP) vorausging, was auf eine Cholestase als Mitursache für den Bilirubinanstieg hinweist.

#### Krampfanfälle

Bei DD-CKD-Patienten traten bei 1,6% (1,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Vadadustat-Gruppe und bei 1,6% (1,3 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition) in der Darbepoetin-alfa-Gruppe auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Vadadustat kann zu einer Verstärkung der pharmakologischen

Tabelle 3: Nebenwirkungen

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen Krampfanfälle <sup>a</sup>	
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypertonie, thromboembolische Ereignisse <sup>a</sup>	Hypotonie Überempfindlichkeit	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen	
<b>Untersuchungen</b>		Leberenzyme erhöht <sup>b</sup>	Bilirubin im Blut erhöht

a) Nähere Einzelheiten sind dem Abschnitt „Thromboembolische Ereignisse“ und „Krampfanfälle“ oben zu entnehmen.

b) Beinhaltet die bevorzugten Begriffe Transaminasen erhöht, ALT erhöht, AST erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktionstest anomal.

Wirkungen führen, wie z. B. einem Hb-Anstieg und sekundärer Polyzythämie. Die Symptome einer Überdosierung mit Vadadustat sind entsprechend den klinischen Gegebenheiten zu behandeln (z. B. Senkung der Vafseo-Dosis oder Absetzen der Behandlung) und sorgfältige Überwachung und Behandlung je nach klinischer Indikation. Etwa 16 % der Vadadustat-Dosis werden durch Dialyse entfernt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, andere Antianämika, ATC-Code: B03XA08

Wirkmechanismus

Vadadustat ist ein Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)-Prolylhydroxylase-Inhibitor, der zu einem Anstieg der zellulären Spiegel von Hypoxie-induzierbarem Faktor führt und dadurch die endogene Erythropoetin (EPO)-Bildung anregt. Dies führt zu einer Verstärkung der Eisenmobilisation und einer Erhöhung der Produktion von Erythrozyten und resultiert in einem allmählichen Anstieg des Hb-Werts (siehe Abbildungen 1 und 2).

Kardiale Elektrophysiologie

Bei gesunden Probanden verursachte Vadadustat in Dosen von 600 mg und 1200 mg keine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vadadustat bei einmal täglicher Anwendung zur Behandlung von Anämie bei erwachsenen Patienten CKD wurden im Vergleich zu Darbepoetin alfa in zwei globalen multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen klinischen Studien zur Nichtunterlegenheit bei DD Patienten untersucht.

Die Population mit DD-CKD für Vafseo war 19 bis 93 Jahre alt, 55,9 % waren Männer und die prozentualen Anteile von europäischen, hispanoamerikanischen, dunkelhäutigen (einschließlich afroamerikanischen) und asiatischen Patienten betragen 64,5 %, 38,5 %, 24,1 % bzw. 4,5 %.

In beiden Studien sollte die Nichtunterlegenheit von Vadadustat gegenüber Darbepoetin alfa festgestellt werden, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) für den Unterschied der geschätzten mittleren Veränderung des durchschnittlichen Hb-Werts gegenüber dem Ausgangswert zwischen den beiden Behandlungsgruppen größer war als die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,75 g/dl (-0,5 mmol/l).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Vafseo in einer Anfangsdosis von 300 mg einmal täglich oder Darbepoetin alfa subkutan oder intravenös gemäß den Vorgaben in der entsprechenden Fachinformation über 52 Wochen zugewiesen, um die Wirksamkeitseindpunkte zu beurteilen. Die Vafseo-Dosis wurde in Schritten von 150 mg bis zu einer Dosis von 600 mg erhöht bzw. gegebenenfalls wieder gesenkt, um den Hb-Zielwert des jeweiligen Patienten zu erreichen. Nach 52 Wochen wurde die Behandlung mit der Studienmedikation fortgesetzt, bis wichtige ereignisabhängige Endpunkte für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular events*) erreicht waren, um die Langzeitsicherheit zu beurteilen. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt für jede der Studien war der Unterschied in der mittleren Veränderung des Hb-Werts vom Ausgangswert bis zum primären Auswertungszeitraum (Woche 24 bis 36). Der maßgebliche sekundäre Wirksamkeitseindpunkt war der Unterschied in der mittleren Veränderung des Hb-Werts vom Ausgangswert bis zum sekundären Auswertungszeitraum (Woche 40 bis 52). Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten MACE. Ein MACE war definiert als Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall.

**Behandlung von Anämie**

Die zwei Studien INNO<sub>2</sub>VATE 1 und INNO<sub>2</sub>VATE 2 wurden bei erwachsenen Patienten mit DD-CKD mit Hb-Ausgangswerten zwischen 8,0 g/dl und 11,0 g/dl (5 mmol/l und 6,8 mmol/l) in den Vereinigten Staaten (USA) und 9,0 g/dl bis 12,0 g/dl (5,6 mmol/l und 7,5 mmol/l) außerhalb der USA durchgeführt. INNO<sub>2</sub>VATE 1 schloss CKD-Patienten mit erstmals diagnostizierter Dialysepflicht ein, die innerhalb von 16 Wo-

chen nach Beginn ihrer Studienteilnahme mit einer Dialysebehandlung begannen und entweder noch nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) vorbehandelt waren oder bisher nur eingeschränkt mit ESA behandelt wurden oder aber eine Erhaltungstherapie mit ESAs erhielten. INNO<sub>2</sub>VATE 2 schloss Patienten ein, die eine chronische Dialyse-Erhaltungstherapie seit mehr als 12 Wochen erhielten und von einer früheren ESA-Therapie umgestellt worden waren. In beiden Studien erreichte Vafseo den primären Hb-Endpunkt gemäß einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge (-0,75 g/dl; -0,5 mmol/l). Die Ergebnisse für die primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Entwicklung des Hb-Spiegels während der Behandlung in einzelnen Studien ist in Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 6 gezeigt.

**Kardiovaskuläre Resultate**

Die Inzidenz von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) wurde im Rahmen der Auswertung der Langzeitsicherheit der beiden globalen Wirksamkeitsstudien an Patienten mit DD-CKD beurteilt. Vafseo erreichte den zusammengesetzten primären Sicherheitsendpunkt, definiert als Nichtunterlegenheit von Vafseo gegenüber Darbepoetin alfa im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten eines MACE in der globalen Studienpopulation (die 1,3 NI-Marge [HR (95 %-KI) betrug 0,96 (0,83; 1,11)]) (siehe Tabelle 5 auf Seite 6).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vafseo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Anämie infolge chronischer Erkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Vadadustat wird nach einer oralen Einzeldosis und nach mehreren oralen Dosen rasch resorbiert. Die mediane Zeit bis zur Spitzenkonzentration im Plasma (T<sub>max</sub>) beträgt etwa 2 bis 3 Stunden.

**Tabelle 4: INNO<sub>2</sub>VATE-Studien**

Hb (g/dl)	INNO <sub>2</sub> VATE 1		INNO <sub>2</sub> VATE 2	
	Vafseo N = 181	Darbepoetin alfa N = 188	Vafseo N = 1777	Darbepoetin alfa N = 1777
<b>Ausgangs-Mittelwert (SD)</b>	9,37 (1,07)	9,19 (1,14)	10,25 (0,85)	10,23 (0,83)
<b>Primärer Endpunkt Woche 24 bis 36, Mittelwert (SD)</b>	10,36 (1,13)	10,61 (0,94)	10,36 (1,01)	10,53 (0,96)
<b>Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LSM) [95 %-KI]</b>	1,26 [1,05; 1,48]	1,58 [1,37; 1,79]	0,19 [0,12; 0,25]	0,36 [0,29; 0,42]
<b>Wichtiger sekundärer Endpunkt Woche 40 bis 52, Mittelwert (SD)</b>	10,51 (1,19)	10,55 (1,14)	10,40 (1,04)	10,58 (0,98)
<b>Adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LSM) [95 %-KI]</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]

KI: Konfidenzintervall; LSM: Mittelwert der kleinsten Quadrate; SD: Standardabweichung

# Vafseo 150 mg/300 mg/450 mg Filmtabletten

Abbildung 1: Mittlere (+/-SD) Veränderung des Hb (g/dl) gegenüber dem Ausgangswert für INNO<sub>2</sub>VATE 1 Korrektur

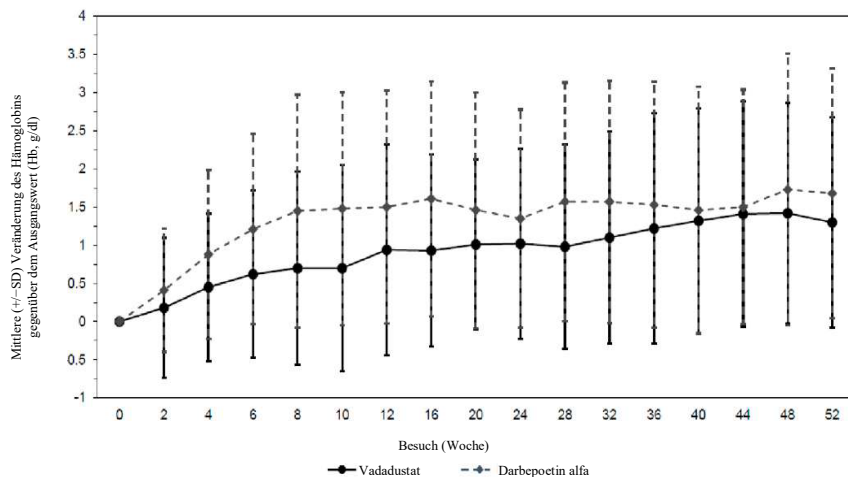


Abbildung 2: Mittlere (+/-SD) Veränderung des Hb (g/dl) gegenüber dem Ausgangswert für INNO<sub>2</sub>VATE 2 Umstellung

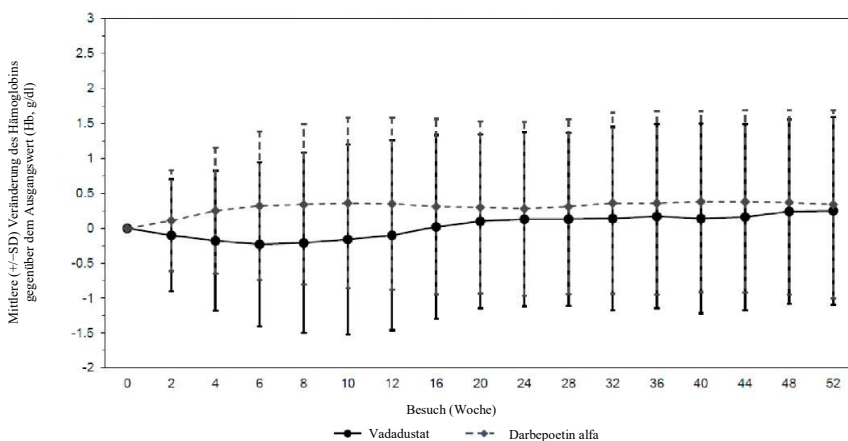


Tabelle 5: INNO<sub>2</sub>VATE-Analyse\* des zusammengesetzten 3 Punkte umfassenden MACE-Endpunkts und der einzelnen kardiovaskulären Endpunkte

	Vafseo N = 1947 n (%)	Darbepoetin alfa N = 1955 n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]
<b>Alle schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE)</b>	355 (18,2)	377 (19,3)	0,96 [0,83; 1,11]
<b>Tod jeglicher Ursache</b>	253 (13,0)	253 (12,9)	
<b>Nichttödlicher Myokardinfarkt</b>	76 (3,9)	87 (4,5)	
<b>Nichttödlicher Schlaganfall</b>	26 (1,3)	37 (1,9)	

\* Die MACE-Analysen wurden an randomisierten Patienten durchgeführt, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten.

KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*).

Bei gesunden Probanden wurde nach mehrmaliger Gabe keine signifikante Akkumulation beobachtet.

Vafseo kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme einer 450-mg-Tablette Vafseo zusammen mit einer fettreichen Standardmahlzeit führte zu einer Abnahme der C<sub>max</sub> um 27 % und einer Abnahme der AUC um 6 % im Vergleich zum Nüchternzustand.

### Verteilung

Vadadustat bindet stark an Protein (zu 99,5 % oder mehr in menschlichem Plasma). Das mittlere Blut-Plasma-Verhältnis lag unter 1 (0,50 bis 0,55), was auf eine minimale Sequestrierung in rote Blutkörperchen hindeutet. Bei Patienten mit CKD betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) 11,6 l.

### Biotransformation

Vadadustat wird in erster Linie über direkte Glucuronidierung durch UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)-Enzyme zu O-Glucuronid-Konjugaten verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit ist Vadadustat-O-Glucuronid (15 % der AUC der Plasmadioaktivität); Vadadustat-Acyl-Glucuronid (0,047 % der Gesamtradioaktivität im Plasma) ist ein Nebenmetabolit. Die Vadadustat-Metaboliten sind nicht aktiv.

### Elimination

Die Halbwertszeit von Vadadustat bei DD-CKD-Patienten betrug 9,2 Stunden. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis radioaktiv markierten Vadadustats von 650 mg an gesunde Erwachsene wurden 85,9 % der Dosis wiedergefunden (58,9 % im Urin und 26,9 % in den Fäzes). Die Ausscheidung von Vadadustat (in unveränderter Form) betrug weniger als 1 % im Urin und etwa 9 % in den Fäzes.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### Nierenfunktionsstörungen

Die Vadadustat-Expositionen bei Patienten mit DD-CKD waren um etwa das Doppelte höher als bei gesunden Probanden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik (C<sub>max</sub>, AUC oder mittlere Halbwertszeit) beobachtet, wenn Vafseo 4 Stunden vor der Dialyse oder 2 Stunden nach der Dialyse gegeben wurde.

#### Leberfunktionsstörungen

Bei Probanden mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) wurde im Vergleich zu lebergesunden Probanden keine nennenswerte Beeinflussung der AUC oder C<sub>max</sub> von Vadadustat festgestellt. Die Halbwertszeit und scheinbare Gesamtkörper-Clearance von Vadadustat waren bei Probanden mit normaler Leberfunktion und solchen mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen vergleichbar. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wurde Vadadustat nicht untersucht.

#### Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht

Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine klinisch signifikanten Einflüsse von Alter (19 bis 104 Jahre), Geschlecht, Ethnie oder Körpergewicht (47 bis 118 kg) auf die Pharmakokinetik von Vadadustat.

Eine Sensitivitätsanalyse zu den Extremwerten des Körpergewichts (30,1 bis 204 kg) zeigte, dass der Algorithmus für die Dositration zu den vorhergesagten Hb-Werten an den Grenzen des vorab festgelegten Fensters von 10 bis 12 g/dl (6,2 mmol/l bis 7,5 mmol/l) führte. Daher wird bei Körpergewicht-Extremwerten keine Dosisanpassung empfohlen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurde bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden eine Mortalität aufgrund überschießender pharmakologischer Wirkungen wie Polycythämie und Hyperviskosität des Blutes beobachtet, die nach klinisch relevanten Dosen (beginnend mit mehrfacher Exposition von 0,04 bis zur empfohlenen therapeutischen Höchstdosis

von 600 mg) auftrat und zu Thrombose und Organinfarkten führte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Vadadustat war weder bei der Ratte noch beim Kaninchen bis zur höchsten bei den Muttertieren getesteten Dosis (160 mg/kg/Tag bzw. 50 mg/kg/Tag) teratogen. Dies entspricht dem 1,7- bzw. 0,16-Fachen der Exposition des Menschen unter der 600-mg-Dosis (basierend auf der AUC von Patienten mit NDD-CDK). Entwicklungseffekte wurden nur bei Ratten nach Dosisstärken, die dem 1,7-Fachen der Exposition des Menschen unter der 600-mg-Dosis entsprachen, festgestellt. Kennzeichnend waren eine Abnahme des Körpergewichts der Feten sowie eine erhöhte Inzidenz von verminderter skelettaler Ossifikation. Beide Effekte wurden als Folge der Abnahme des Körpergewichts und der Futteraufnahme der trächtigen Muttertiere betrachtet. Allerdings zeigte sich in einer Dosisfindungsstudie an Ratten, dass Dosen, die eine signifikante Toxizität bei den Muttertieren verursachten, zu einer Zunahme von Postimplantationsverlusten unter  $\geq 120$  mg/kg/Tag und zu einem verminderten Körpergewicht der Feten unter 240 mg/kg/Tag führten, aber zu keiner Teratogenität.

Vadadustat wurde in die Milch von Ratten ausgeschieden, wobei ein Verhältnis von Milch zu Plasma von bis zu 14,49 erreicht wurde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz  
Hypromellose (E 464)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)  
Macrogol (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172) (Vafseo 300 mg Filmtabletten)  
Eisen(III)-oxid (E 172) (Vafseo 450 mg Filmtabletten)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172) (Vafseo 450 mg Filmtabletten)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Vafseo 150 mg Filmtabletten

28 Tabletten in 2 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14  $\times$  150 mg Filmtabletten  
98 Tabletten in 7 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14  $\times$  150 mg Filmtabletten

#### Vafseo 300 mg Filmtabletten

28 Tabletten in 2 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14  $\times$  300 mg Filmtabletten  
98 Tabletten in 7 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14  $\times$  300 mg Filmtabletten

#### Vafseo 450 mg Filmtabletten

28 Tabletten in 2 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14  $\times$  450 mg Filmtabletten  
98 Tabletten in 7 PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen mit 14  $\times$  450 mg Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24 April 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

