

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verquvo 2,5 mg tabletki powlekane
Verquvo 5 mg tabletki powlekane
Verquvo 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Verquvo 2,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg werycyguatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 58,14 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Verquvo 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg werycyguatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 55,59 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Verquvo 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg werycyguatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 111,15 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Verquvo 2,5 mg tabletki powlekane

Okrągła, obustronnie wypukła, biała tabletki powlekana o średnicy 7 mm, z nadrukiem „2,5” po jednej stronie i „VC” po drugiej.

Verquvo 5 mg tabletki powlekane

Okrągła, obustronnie wypukła, brązowoczerwona tabletki powlekana o średnicy 7 mm, z nadrukiem „5” po jednej stronie i „VC” po drugiej.

Verquvo 10 mg tabletki powlekane

Okrągła, obustronnie wypukła, żółtopomarańczowa tabletki powlekana o średnicy 9 mm, z nadrukiem „10” po jednej stronie i „VC” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Verquvo jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową, których stan jest ustabilizowany po niedawnym incydencie dekompensacji wymagającym leczenia dożylnego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Werycyguat jest podawany w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca.

Przed rozpoczęciem stosowania werycyguatu należy dołożyć wszelkich starań, aby zoptymalizować wypełnienie łóżyska naczyniowego i leczenie moczopędne w celu stabilizacji pacjentów po incydencie dekompensacji, w szczególności u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem NT-proBNP (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka początkowa to 2,5 mg werycyguatu raz na dobę. Dawkę tę należy podwajać w przybliżeniu co 2 tygodnie do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej 10 mg raz na dobę, zgodnie z tolerancją pacjenta.

W przypadku wystąpienia u pacjenta problemów z tolerancją (objawowe niedociśnienie tętnicze lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90 mmHg) zaleca się tymczasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania werycyguatu (patrz punkt 4.4).

Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <100 mmHg (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym tego samego dnia. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek werycyguatu tego samego dnia.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z oszacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 15 ml/min/1,73 m² (bez dializy). Leczenia werycyguatem nie zaleca się u pacjentów z eGFR <15 ml/min/1,73 m² w momencie rozpoczynania leczenia lub poddawanych dializie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Leczenia werycyguatem nie zaleca się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności werycyguatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane kliniczne nie są dostępne. W badaniach nieklinicznych obserwowano działania niepożądane dotyczące rosnącej kości (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Do podania doustnego. Produkt leczniczy Verquvo należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Kruszenie tabletek

W przypadku pacjentów niezdolnych do połknięcia całych tabletek, produkt leczniczy Verquvo można pokruszyć i wymieszać z wodą bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie innych stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (ang. soluble guanylate cyclase, sGC), takich jak riocyguat (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze

Werycyguat może powodować objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <100 mmHg lub objawowym niedociśnieniem tętniczym w momencie rozpoczęcia leczenia. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z hipowolemią, ciężkim zwężaniem drogi odpływu lewej komory, niedociśnieniem tętniczym w spoczynku, dysfunkcją autonomiczną, niedociśnieniem tętniczym w wywiadzie lub jednocześnie leczonych produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi lub azotanami organicznymi (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia u pacjenta problemów z tolerancją (objawowe niedociśnienie tętnicze lub skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90 mmHg) zaleca się tymczasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania werycyguatu (patrz punkt 4.2).

Nie badano jednoczesnego stosowania werycyguatu i inhibitorów PDE5, takich jak sildenafil, u pacjentów z niewydolnością serca i dlatego nie jest ono zalecane z powodu możliwego zwiększenia ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z eGFR <15 ml/min/1,73 m² w momencie rozpoczęcia leczenia lub poddawanych dializie, dlatego u tych pacjentów nie zaleca się leczenia werycyguatem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów nie zaleca się leczenia werycyguatem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne podawanie werycyguatu z substancjami aktywnymi hemodynamicznie prowadziło co najwyżej do działania addytywnego (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ponadto werycyguat zmniejszył skurczowe ciśnienie tętnicze krwi o około 1 do 2 mmHg w przypadku jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi stosowanymi u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.8).

Inne stymulatory rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej (ang. soluble guanylate cyclase, sGC)

Produkt leczniczy Verquvo jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie inne stymulatory rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej (sGC), takie jak riocyguat (patrz punkt 4.3).

Inhibitory PDE5

Dodanie pojedynczych dawek syldenafilu (25, 50 lub 100 mg) do dawek wielokrotnych werycyguatu (10 mg) raz na dobę u zdrowych ochotników wiązało się z dodatkowym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej o mniej niż lub równo 5,4 mmHg (skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi, średnie ciśnienie tętnicze [ang. mean arterial pressure, MAP]) w porównaniu z podawaniem samego werycyguatu. Nie obserwowano żadnego trendu zależności od dawki w przypadku różnych dawek syldenafilu.

Jednoczesne podawanie nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na ekspozycję (AUC i C_{max}) na żaden z tych produktów leczniczych.

Nie badano jednoczesnego stosowania werycyguatu i inhibitorów PDE5, takich jak syldenafil, u pacjentów z niewydolnością serca i dlatego nie jest ono zalecane z powodu możliwego zwiększenia ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy

Podanie pojedynczej dawki werycyguatu (15 mg) zdrowym ochotnikom nie zmieniało wpływu kwasu acetylosalicylowego (500 mg) na czas krwawienia lub agregację płytek krwi. Czas krwawienia lub agregacja płytek krwi nie ulegały zmianie w trakcie leczenia samym werycyguatem (15 mg).

Jednoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na ekspozycję (AUC i C_{max}) werycyguatu.

Warfaryna

Podawanie dawek wielokrotnych werycyguatu (10 mg) raz na dobę zdrowym ochotnikom nie zmieniało wpływu pojedynczej dawki warfaryny (25 mg) na czas protrombinowy i aktywność czynnika II, VII i X.

Jednoczesne podawanie nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na ekspozycję (AUC i C_{max}) na żaden z tych produktów leczniczych.

Skojarzenie sakubitrylu/walsartanu

Dodanie dawek wielokrotnych werycyguatu (2,5 mg) do dawek wielokrotnych sakubitrylu/walsartanu (97/103 mg) u zdrowych ochotników nie prowadziło do dodatkowego działania na ciśnienie tętnicze krwi w pozycji siedzącej w porównaniu z podawaniem jedynie sakubitrylu/walsartanu. Jednoczesne podawanie nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na ekspozycję (AUC i C_{max}) na żaden z tych produktów leczniczych.

Azotany organiczne

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych werycyguatu zwiększonych do 10 mg raz na dobę nie zmieniało znacząco wpływu na wartości ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej krótko- i długo działających azotanów organicznych (nitrogliceryny w aerozolu i monoazotanu izosorbidu [ang. isosorbide mononitrate, ISMN]) u pacjentów z chorobą wieńcową. U pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne stosowanie krótko działających azotanów było dobrze tolerowane. Doświadczenie z jednoczesnym stosowaniem werycyguatu i długo działających azotanów u pacjentów z niewydolnością serca jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyczne interakcje

Werycyguat jest eliminowany z organizmu człowieka różnymi drogami. Główną drogą jest glukuronidacja za pośrednictwem UGT1A9 i UGT1A1, i werycyguat nie wpływa na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Inhibitory UGT1A9/1A1

Werycyguat jest metabolizowany przez UGT1A9 i UGT1A1. Inhibitory tych UGT mogą wywoływać zwiększoną ekspozycję na werycyguat.

Nie obserwowano istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na werycyguat, podczas jednoczesnego stosowania werycyguatu z kwasem mefenamowym (słaby do umiarkowanego inhibitor UGT1A9). Silne hamowanie UGT1A9 lub skojarzonych UGT1A9/1A1 nie było dotychczas badane w klinicznych badaniach interakcji leku z lekiem ze względu na brak dostępnych inhibitorów, dlatego konsekwencje kliniczne jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych są aktualnie nieznane.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających pH w żołądku

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających pH w żołądku, takich jak inhibitory pompy protonowej (omeprazol), antagoniści receptora H₂ lub zobojętniających kwas solny w żołądku (wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu) nie miało wpływu na ekspozycję na werycyguat, gdy werycyguat był przyjmowany zgodnie z zaleceniami z posiłkiem przez pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 4.2).

Brak istotnych interakcji

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych mających wpływ na jedną lub więcej dróg eliminacji werycyguatu nie wykazuje klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę werycyguatu. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na werycyguat w przypadku jednoczesnego podawania werycyguatu z ketokonazolem (wielozłakowy inhibitor CYP i transporterów) lub ryfampicyną (wielozłakowy induktor UGT, CYP i transporterów).

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na midazolam (substrat CYP3A) lub digoksynę (substrat P-gp) w przypadku jednoczesnego podawania werycyguatu z tymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania werycyguatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję wynikający z toksyczności matczynej (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, nie należy stosować werycyguatu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności werycyguatu w mleku ludzkim, wpływu na dzieci karmione piersią i wpływu na wydzielanie mleka. Werycyguat jest obecny w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać podawanie werycyguatu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu werycyguatu na płodność u ludzi. W badaniu przeprowadzonym na samcach i samicach szczurów nie wykazano niekorzystnego wpływu werycyguatu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Werycyguat wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym podczas leczenia werycyguatem było niedociśnienie tętnicze (16,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania werycyguatu oceniano w badaniu fazy III (VICTORIA), w którym wzięło udział łącznie 2 519 pacjentów leczonych werycyguatem (w dawce maksymalnie 10 mg raz na dobę) (patrz punkt 5.1). Średni czas trwania ekspozycji na werycyguat wynosił 1 rok, natomiast maksymalny czas trwania ekspozycji 2,6 roku.

Zgłaszane działania niepożądane werycyguatu obserwowane w badaniach klinicznych zostały przedstawione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Niestrawność Wymioty Choroba refluksowa przełyku

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie badania VICTORIA średnia wartość zmniejszenia skurczowego ciśnienia tętniczego krwi była w przybliżeniu od 1 do 2 mmHg większa u pacjentów, którzy otrzymywali werycyguat, w porównaniu z placebo. W badaniu VICTORIA niedociśnienie tętnicze zgłaszano u 16,4% pacjentów leczonych werycyguatem w porównaniu z 14,9% pacjentów leczonych placebo. Obejmuje to również ortostatyczne niedociśnienie tętnicze, które zgłaszano u 1,3% pacjentów leczonych werycyguatem w porównaniu z 1,0% pacjentów leczonych placebo. Objawowe niedociśnienie tętnicze zgłaszano u 9,1% pacjentów leczonych werycyguatem w porównaniu z 7,9% pacjentów leczonych placebo i uznano za ciężkie zdarzenie niepożądane u 1,2% pacjentów leczonych werycyguatem w porównaniu z 1,5% pacjentów leczonych placebo (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie werycyguatu może prowadzić do niedociśnienia. W razie konieczności należy wdrożyć leczenie objawowe. Produkt leczniczy prawdopodobnie nie jest usuwany z organizmu podczas hemodializy ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasercowe, inne leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca, kod ATC: C01DX22

Mechanizm działania

Werycyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej (ang. soluble guanylate cyclase, sGC). Niewydolność serca wiąże się z zaburzeniami syntezy tlenku azotu (NO) i zmniejszoną aktywnością jego receptora, tj. sGC. Niedobór cyklicznego guanozyno-monofosforanu pochodzącego od sGC (cGMP) przyczynia się do zaburzeń czynności serca i naczyń. Werycyguat wyrównuje względne braki w szlaku sygnałowym NO–sGC–cGMP w wyniku bezpośredniej stymulacji sGC, niezależnie od i synergistycznie z NO, w celu zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cGMP, co może prowadzić do poprawy zarówno czynności serca jak i naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne werycyguatu jest zgodne ze sposobem działania stymulatora sGC, powodującego rozluźnienie mięśni gładkich i rozszerzenie naczyń krwionośnych. W 12–tygodniowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną placebo, mającym na celu ustalenie wielkości dawki (SOCRATES-REDUCED) u pacjentów z niewydolnością serca werycyguat wykazywał zależne od dawki zmniejszenie stężenia NT-proBNP, będącego biomarkerem niewydolności serca, w porównaniu z placebo w przypadku dołączenia go do standardowego leczenia. W badaniu VICTORIA szacowane zmniejszenie stężenia NT-proBNP względem punktu początkowego w tygodniu 32 było większe u pacjentów otrzymujących werycyguat w porównaniu z placebo (patrz „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Elektrofizjologia serca

W dedykowanym badaniu odstępu QT u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, podawanie 10 mg werycyguatu w stanie stacjonarnym nie prowadziło do wydłużenia odstępu QT w stopniu istotnym klinicznie, tj. maksymalne średnie wydłużenie odstępu QTcF nie przekraczało 6 ms (górną granicą 90% CI <10 ms).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, metodą podwójnie ślepej próby i sterowanym zdarzeniami badaniu (VICTORIA) porównującym werycyguat z placebo u 5 050 dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (klasa NYHA II–IV) i frakcją wyrzutową lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) poniżej 45% po zdarzeniu nasilenia niewydolności serca (HF). Zdarzenie związane z nasileniem przewlekłej HF zdefiniowano jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca w okresie 6 miesięcy przed randomizacją lub ambulatoryjne podawanie diuretyków dożylnych z powodu niewydolności serca w okresie 3 miesięcy przed randomizacją.

Pacjenci byli leczeni do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej werycyguatu wynoszącej 10 mg raz na dobę lub pasującego placebo w połączeniu z innymi terapiami HF. Leczenie rozpoczynano od dawki 2,5 mg werycyguatu raz na dobę i zwiększano ją w około 2–tygodniowych odstępach do 5 mg raz na dobę, a następnie do 10 mg raz na dobę, zgodnie z tolerancją pacjenta. Po upływie około 1 roku 89% pacjentów leczonych werycyguatem i 91% pacjentów leczonych placebo otrzymało dawkę docelową 10 mg oprócz innych terapii HF.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia pierwszego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. cardiovascular, CV) lub hospitalizacji z powodu HF. Mediana czasu obserwacji w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 11 miesięcy. Średni czas leczenia pacjentów przyjmujących werycyguat wynosił 1 rok, a maksymalny 2,6 roku.

Średni wiek populacji badanej wynosił 67 lat, a łącznie 1 596 (63%) pacjentów leczonych werycyguatem było w wieku 65 lat i powyżej, a 783 (31%) pacjentów leczonych werycyguatem było w wieku 75 lat i powyżej. W momencie randomizacji 58,9% pacjentów było w klasie II wg NYHA, 39,7% w klasie III wg NYHA, a 1,3% w klasie IV wg NYHA. Średnia LVEF wynosiła 28,9%, u około połowy wszystkich pacjentów LVEF wynosiła <30%, a u 14,3% pacjentów LVEF wynosiła od 40% do 45%. Najczęściej zgłaszane w wywiadzie choroby inne niż HF obejmowały niedociśnienie tętnicze (79%), chorobę wieńcową (58%), hiperlipidemię (57%), cukrzycę (47%), migotanie przedsionków (45%) i zawał mięśnia sercowego (42%). W momencie randomizacji średnia wartość eGFR wynosiła 62 ml/min/1,73 m² (88% pacjentów >30 ml/min/1,73 m²; 10% pacjentów ≤30 ml/min/1,73 m²). W badaniu VICTORIA 67% pacjentów włączono w ciągu 3 miesięcy od hospitalizacji z powodu HF, 17% włączono w ciągu 3 do 6 miesięcy od hospitalizacji z powodu HF, a 16% włączono w ciągu 3 miesięcy od leczenia ambulatoryjnego diuretykami dożylnymi. W momencie randomizacji mediana stężenia NT-proBNP wynosiła 2 816 pg/ml.

W punkcie początkowym u ponad 99% pacjentów stosowano inne terapie HF, do których należały: leki beta-adrenolityczne (93%), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin-converting enzyme, ACE) lub antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers, ARB) (73%), antagonistę receptora aldosteronowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) (70%), skojarzenie antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprilizyny (ang. angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, ARNI) (15%), iwabradynę (6%), wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (28%) i dwukomorowe stymulatory serca (15%). 91% pacjentów leczono dwoma lub większą liczbą produktów leczniczych stosowanych w HF (leki beta-adrenolityczne, dowolny inhibitor układu renina-angiotensyna [ang. renin-angiotensin system, RAS] lub MRA), a 60% pacjentów leczono wszystkimi trzema rodzajami produktów leczniczych. 3% pacjentów przyjmowało inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2).

Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia wykazała nadrzędność werycyguatu względem placebo w zakresie zmniejszania ryzyka zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF. W czasie

trwania badania roczny wskaźnik bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (ang. absolute risk reduction, ARR) wynosił 4,2% w przypadku przyjmowania werycyguatu w porównaniu z placebo. Z tego powodu 24 pacjentów musiałoby być leczonych średnio przez 1 rok, aby zapobiec wystąpieniu jednego zdarzenia stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Skuteczność leczenia przejawiała się w zmniejszeniu ryzyka zgonu z przyczyn CV, hospitalizacji z powodu HF, zgonu z dowolnej przyczyny lub łącznej liczby hospitalizacji z powodu HF (patrz tabela 2 i rycina 1).

Tabela 2: Skuteczność leczenia w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, jego składowych i drugorzędowych punktów końcowych

	Werycyguat N=2 526	Placebo N=2 524	Porównanie leczenia
	n (%) [Roczny %¹]	n (%) [Roczny %¹]	Współczynnik ryzyka (95% CI)² [Roczny wskaźnik ARR %]⁴
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Punkt złożony obejmujący zgon z przyczyn CV lub hospitalizację z powodu HF ⁵	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82; 0,98) p = 0,019 ³ [4,2]
Zgon z przyczyn CV	206 (8,2)	225 (8,9)	
Hospitalizacja z powodu HF	691 (27,4)	747 (29,6)	
Drugorzędowy punkt końcowy			
Zgon z przyczyn CV	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81; 1,06)
Hospitalizacja z powodu HF	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81; 1,00)
Punkt złożony obejmujący zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizację z powodu HF ⁵	957 (37,9) [35,9]	1 032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83; 0,98)
Łączna liczba hospitalizacji z powodu HF (pierwsza i powtórne)	1 223 [38,3]	1 336 [42,4]	0,91 (0,84; 0,99) ⁶

¹Łączna liczba pacjentów, u których wystąpiło jedno zdarzenie na 100 pacjento–lat w grupie ryzyka.

²Współczynnik ryzyka (nadrzędność werycyguatu względem placebo) i przedział ufności według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

³Z testu log-rank. Wartość p odnosi się jedynie do współczynnika ryzyka (ang. hazard ratio, HR), nie odnosi się do rocznego wskaźnika ARR.

⁴Roczny wskaźnik bezwzględnego zmniejszenia ryzyka, wyliczony jako różnica (placebo–werycyguat) w % rocznie.

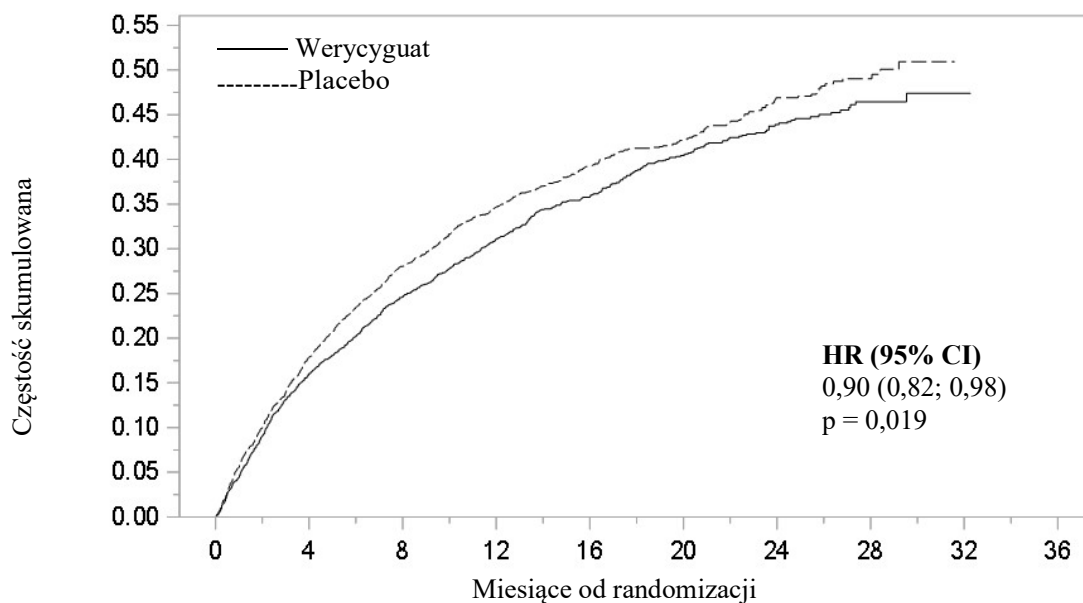
⁵W przypadku pacjentów, u których wystąpiło kilka zdarzeń, liczono tylko pierwsze zdarzenie złożonego punktu końcowego.

⁶Współczynnik ryzyka (nadrzędność werycyguatu względem placebo) i przedział ufności według modelu Andersena-Gilla.

N=liczba pacjentów w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT);

n=liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego: czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF

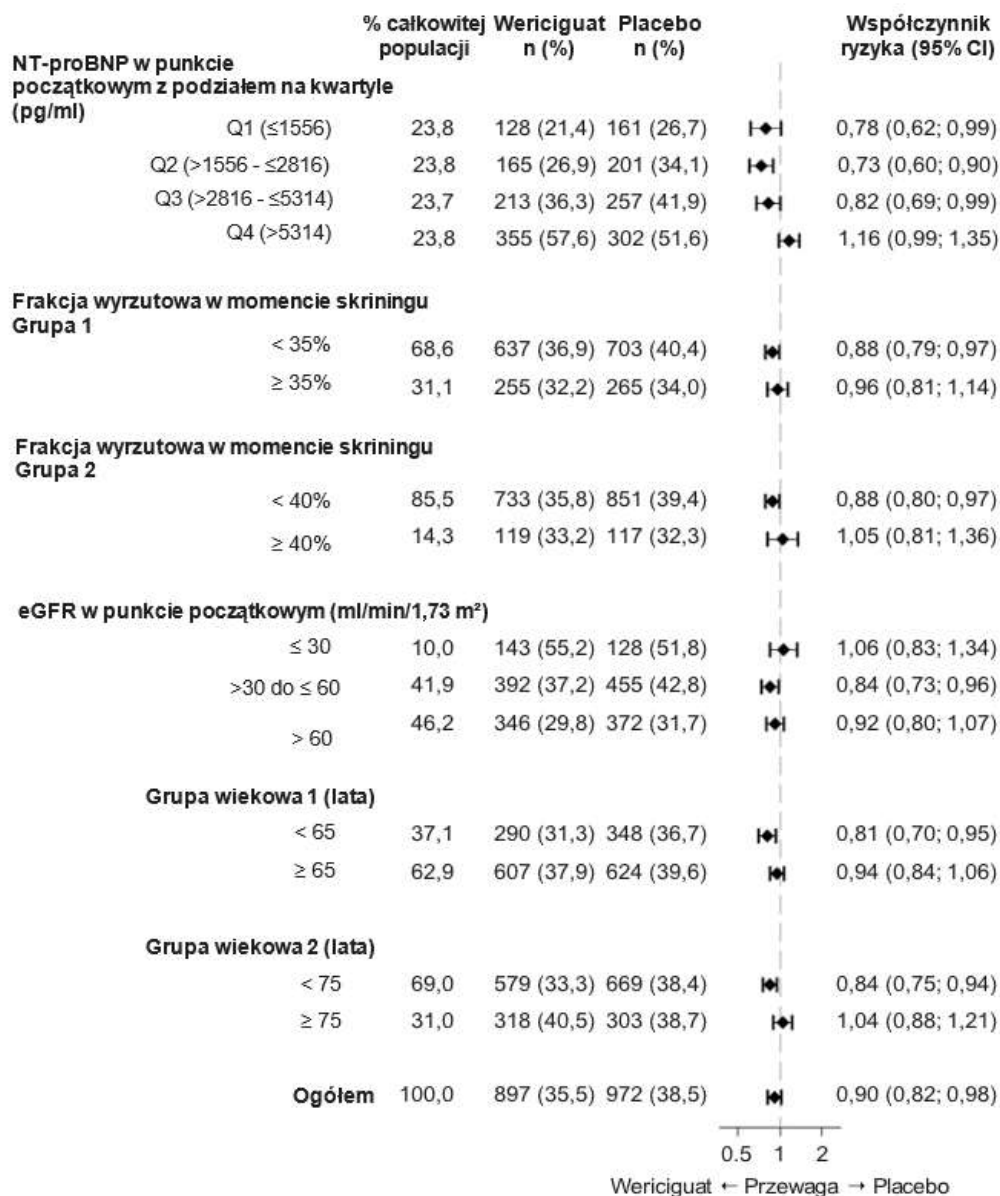


Liczba pacjentów w grupie ryzyka

Werycyguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Badano charakterystykę demograficzną, charakterystykę choroby w punkcie początkowym oraz jednocześnie stosowane produkty lecznicze w punkcie początkowym pod kątem ich wpływu na wyniki. Wyniki pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego były ogólnie spójne w podgrupach. Wybrane wyniki analiz zdefiniowanych wcześniej podgrup przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 2: Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF) - wybrane podgrupy zdefiniowanych wcześniej analiz



Pacjenci z bardzo wysokim NT-proBNP mogą nie być w pełni ustabilizowani i mogą wymagać dalszej optymalizacji wypełnienia łożyska naczyniowego i leczenia moczopędnego (patrz punkty 4.1 i 4.2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Verquvo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niewydolności lewokomorowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wprowadzenie ogólne

Werycyguat charakteryzuje się niezależną od czasu farmakokinetyką z niewielką do umiarkowanej zmiennością w przypadku podawania go z posiłkiem. U zdrowych ochotników parametry farmakokinetyczne są proporcjonalne do dawki, a u pacjentów z niewydolnością serca nieco mniej proporcjonalne do dawki. Werycyguat kumuluje się w osoczu w 155–171% i osiąga farmakokinetyczny stan stacjonarny po około 6 dniach. Średnie populacyjne wartości parametrów farmakokinetycznych werycyguatu w stanie stacjonarnym u pacjentów z niewydolnością serca przedstawiono w tabeli 3. Szacuje się, że ekspozycja w stanie stacjonarnym jest ok. 20% większa u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Tabela 3: Średnia geometryczna (CV%) parametrów farmakokinetycznych w osoczu na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego w stanie stacjonarnym dla 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg werycyguatu u pacjentów z niewydolnością serca (N=2 321)

Parametry farmakokinetyczne	2,5 mg	5 mg	10 mg
C _{max} (µg/l)	120 (29,0)	201 (29,0)	350 (29,0)
AUC (µg•h/l)	2 300 (33,9)	3 850 (33,9)	6 680 (33,9)

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna werycyguatu jest duża (93%) w przypadku przyjmowania z posiłkiem. Biodostępność (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) werycyguatu podawanego doustnie w postaci pokruszonej tabletki w wodzie są porównywalne do biodostępności i maksymalnego stężenia w osoczu w przypadku podania tabletki w całości (patrz punkt 4.2).

Wpływ posiłku

Podawanie werycyguatu z wysokokalorycznym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu prowadzi do zwiększenia T_{max} z około 1 godziny (na czczo) do około 4 godzin (po posiłku), zmniejszenia zmienności farmakokinetycznej oraz zwiększenia ekspozycji na werycyguat o 19% (AUC) i 9% (C_{max}) w przypadku tabletek 5 mg oraz 44% (AUC) i 41% (C_{max}) w przypadku tabletek 10 mg w porównaniu z przyjmowaniem produktu leczniczego na czczo. Podobne wyniki osiągnęto, gdy werycyguat był podawany z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu i o dużej zawartości węglowodanów. Z tego powodu produkt leczniczy Verquvo należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji werycyguatu w stanie stacjonarnym u zdrowych osób wynosi około 44 l. Wiązanie werycyguatu z białkami osocza wynosi około 98%, przy czym głównym białkiem wiążącym jest albumina osoczowa. W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby wiązanie z białkami osocza nie ulega zmianie.

Metabolizm

Glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym werycyguatu, za pośrednictwem, którego powstaje N–glukuronid, który jest farmakologicznie nieaktywny i jest głównym metabolitem tego produktu leczniczego w osoczu oraz odpowiada za 72% całkowitego AUC związanego z produktem leczniczym, a macierzysty werycyguat odpowiada za 28% całkowitego AUC związanego z produktem leczniczym. N-glukuronidacja jest katalizowana głównie przez UGT1A9 oraz UGT1A1. Metabolizm z udziałem CYP jest mniej znaczącym szlakiem klirensu z organizmu (<5%).

Potencjalny wpływ polimorfizmu genetycznego związanego z UGT nie został zbadany ze względu na małą do umiarkowanej zmienność osobniczą metabolizmu werycyguatu (patrz tabela 3).

Dostosowywanie dawki werycyguatu łagodzi wpływ na obraz kliniczny potencjalnych zmian w ekspozycji (patrz punkt 4.2).

Eliminacja

Werycyguat charakteryzuje się małym klirensiem (1,6 l/h u zdrowych uczestników). Okres półtrwania wynosi około 20 godzin u zdrowych osób i 30 godzin u pacjentów z niewydolnością serca. Po podaniu doustnym [¹⁴C]-werycyguatu zdrowym osobom około 53% dawki było wydalane z moczem (głównie jako N-glukuronid), a 45% dawki było wydalane z kałem (głównie jako werycyguat, prawdopodobnie z powodu wydalania N-glukuronidu do żółci, a następnie hydrolizy z powrotem do werycyguatu przez mikroflorę jelitową).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością serca z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, niewymagającymi dializy, średnia ekspozycja (AUC) na werycyguat zwiększyła się odpowiednio o 5%, 13% i 20% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Tych różnic w zakresie ekspozycji nie uznaje się za istotne klinicznie. Nie badano farmakokinetyki werycyguatu u pacjentów z eGFR <15 ml/min/1,73 m² w momencie rozpoczęcia leczenia lub poddawanych dializie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W dedykowanym badaniu farmakologii klinicznej, u zdrowych uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, średnia ekspozycja na werycyguat (niezwiązane AUC znormalizowane względem masy ciała) po podaniu pojedynczej dawki, była 8%, 73% i 143% większa niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej.

Pozorna rozbieżność wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na werycyguat pomiędzy dedykowanym badaniem farmakologii klinicznej a analizą u pacjentów z niewydolnością serca może być spowodowana różnicami w metodyce i wielkości badania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwowano znaczącego zwiększenia ekspozycji (AUC postaci niezwiązanej) u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w klasyfikacji Childa i Pugh), przy czym średnia ekspozycja na werycyguat była o 21% wyższa w porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością wątroby. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w klasyfikacji Childa i Pugh) średnia ekspozycja na werycyguat była o 47% wyższa w porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki werycyguatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa i Pugh) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ wieku, masy ciała, płci, grupy etnicznej, rasy i stężenia NT-proBNP w punkcie początkowym

Na podstawie zintegrowanej analizy farmakokinetyki populacyjnej werycyguatu u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono, że wiek (23–98 lat), masa ciała, płeć, grupa etniczna, rasa i stężenie NT-proBNP w punkcie początkowym nie wywierają klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę werycyguatu (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono dotychczas badań werycyguatu u dzieci i młodzieży.

Ocena *in vitro* interakcji z produktami leczniczymi

Werycyguat jest substratem UGT1A9 oraz UGT1A1 (patrz punkt 4.5). W badaniach *in vitro* wykazano, że werycyguat i jego N-glukuronid nie są ani inhibitorami głównych izoform CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) ani izoform UGT (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 i 2B7), ani induktorami CYP1A2, 2B6 i 3A4, w klinicznie istotnych stężeniach.

Werycyguat jest substratem P-glikoproteiny (P-gp) i transporterów białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) oraz nie jest substratem transportera kationów organicznych (ang. organic cation transporter, OCT1) ani polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3). Werycyguat i jego metabolit N-glukuronid nie są inhibitorami transporterów produktów leczniczych, w tym P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2K, w klinicznie istotnych stężeniach.

Ogółem, dane te wskazują na to, że podawanie werycyguatu prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych, będących substratami tych enzymów lub transporterów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz wpływu na płodność, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym profil toksykologiczny charakteryzował się działaniami wtórnymi do nasilonych parametrów farmakodynamicznych. Wtórnie do rozluźnienia mięśni gładkich obserwowano wpływ na hemodynamikę oraz żołądek i jelita we wszystkich badanych gatunkach.

U młodych szybko rosnących szczurów obserwowano odwracalne działanie na kościec w postaci hipertrofii płytki nasadowej i hiperostozy oraz przebudowy części przynasadowej kości i trzonu kości. Działań tych nie obserwowano po przewlekłym podawaniu werycyguatu dorosłym szczurom i prawie w pełni dojrzałym psom.

Badanie na ciężarnych samicach szczurów wykazało, że werycyguat przenikał do płodu przez barierę łożyskową. W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów, którym werycyguat podawano doustnie podczas organogenezy, nie wykazano toksycznego wpływu na rozwój przy co najmniej 21-krotności ekspozycji u ludzi (na podstawie AUC postaci niezwiązanej) przy podawaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki (ang. Maximum Recommended Human Dose, MRHD) wynoszącej 10 mg. U królików obserwowano utratę ciąży w późniejszym ich okresie i resorpcje w przypadku dawek toksycznych dla matek stanowiących ≥ 6 -krotność ekspozycji u ludzi na MRHD. W badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej u szczurów przy dawkach toksycznych dla matek obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała młodych, prowadzące do nieznacznego opóźnienia wyrzynania się siekaczy i nieznacznego opóźnienia otwarcia pochwy przy około ≥ 21 razy większej ekspozycji niż ekspozycja u ludzi na MRHD. Obserwowano zwiększoną częstość martwych urodzeń i zmniejszenie przeżywalności młodych oraz opóźnienie w oddzielaniu się napletka od żołądki w przypadku ekspozycji stanowiącej 49-krotność podczas podawania MRHD u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko Verquvo 5 mg)

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko Verquvo 10 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełkach po 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach po 10 × 1 lub 100 × 1 tabletki powlekane. Blistry z folii PP/Aluminium w pudełkach po 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych lub blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach po 10 × 1 lub 100 × 1 tabletki powlekane. Butelki HDPE z zakrętką z PP zawierające 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Verquvo 2,5 mg tabletki powlekane

EU/1/21/1561/001–011

Verquvo 5 mg tabletki powlekane

EU/1/21/1561/012–022

Verquvo 10 mg tabletki powlekane

EU/1/21/1561/023-033

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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