

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Verquvo 2,5 mg potahované tablety  
Verquvo 5 mg potahované tablety  
Verquvo 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Verquvo 2,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vericiguatum 2,5 mg.

#### *Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 58,14 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

#### Verquvo 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vericiguatum 5 mg.

#### *Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 55,59 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

#### Verquvo 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vericiguatum 10 mg.

#### *Pomocné látky se známým účinkem*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 111,15 mg laktózy (jako monohydrát), viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety)

#### Verquvo 2,5 mg potahované tablety

Kulaté bikonvexní bílé potahované tablety o průměru 7 mm, označené „2,5“ na jedné straně a „VC“ na druhé straně.

### Verquvo 5 mg potahované tablety

Kulaté bikonvexní hnědočervené potahované tablety o průměru 7 mm, označené „5“ na jedné straně a „VC“ na druhé straně.

### Verquvo 10 mg potahované tablety

Kulaté bikonvexní žlutooranžové potahované tablety o průměru 9 mm, označené „10“ na jedné straně a „VC“ na druhé straně.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Verquvo je indikován k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání u dospělých pacientů se sníženou ejekční frakcí, kteří jsou ve stabilizovaném stavu po nedávné epizodě dekompenzace vyžadující i.v. léčbu (viz bod 5.1).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

Vericigvát se podává současně s jinými přípravky k léčbě srdečního selhání.

Než pacient začne užívat vericigvát, je třeba pečlivě optimalizovat stav tělních tekutin a léčbu diuretiky, aby se po epizodě dekompenzace stav pacienta stabilizoval, a to zejména u pacientů s velmi vysokými hladinami NT-proBNP (viz bod 5.1).

Doporučená zahajovací dávka je 2,5 mg vericigvátu jednou denně. Dávka by měla být zdvojnásobena přibližně každé 2 týdny do dosažení cílové udržovací dávky 10 mg jednou denně, podle tolerance pacienta.

Pokud se u pacientů objeví problémy s tolerancí (symptomatická hypotenze nebo systolický krevní tlak [STK] nižší než 90 mmHg), doporučuje se přechodná titrace dávek vericigvátu směrem dolů nebo vysazení vericigvátu (viz bod 4.4).

Léčba se nemá zahajovat u pacientů s STK <100 mmHg (viz bod 4.4).

#### *Vynechaná dávka*

Pokud je vynechána dávka, má být užitá, jakmile si pacient vzpomene, a to ve stejný den, kdy došlo k vynechání dávky. Pacienti nesmí užít dvě dávky vericigvátu v týž den.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Úprava dávkování se u starších pacientů nevyžaduje (viz body 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Úprava dávkování se u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (neléčených dialýzou) nevyžaduje. Léčba vericigvátem se nedoporučuje u pacientů s eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> při zahájení léčby nebo u pacientů na dialýze (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Úprava dávkování se u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nevyžaduje. Léčba vericigvátém se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost vericigvátu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné klinické údaje. V neklinických studiích byly pozorovány nežádoucí účinky na růst kostí (viz bod 5.3).

### Způsob podání

Perorální podání. Přípravek Verquvo se má užívat spolu s jídlem (viz bod 5.2).

### *Drcení tablet*

Pacientům, kteří nedokážou spolknout celé tablety, lze přípravek Verquvo bezprostředně před podáním rozdrtit a smíchat s vodou (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání spolu s jinými stimulatory solubilní guanylátcyklázy (sGC), jako je například riocigvát (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Symptomatická hypotenze

Vericigvát může způsobovat symptomatickou hypotenzi (viz bod 4.8). Pacienti s STK nižším než 100 mmHg nebo symptomatickou hypotenzí při zahájení léčby nebyli studováni.

O možnosti rozvoje symptomatické hypotenze je třeba uvažovat u pacientů s hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu levé komory, klidovou hypotenzí, dysfunkcí autonomního nervového systému, hypotenzí v anamnéze nebo souběžnou léčbou antihypertenzivy či organickými nitráty (viz bod 4.5). Pokud se u pacientů objeví problémy s tolerancí (symptomatická hypotenze nebo STK nižší než 90 mmHg), doporučuje se přechodná titrace dávek vericigvátu směrem dolů nebo vysazení vericigvátu (viz bod 4.2).

Souběžné užívání vericigvátu a inhibitorů PDE5, jako je sildenafil, nebylo u pacientů se srdečním selháním studováno, a proto se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku symptomatické hypotenze (viz bod 4.5).

### Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> při zahájení léčby nebo na dialýze, a proto se léčba vericigvátém u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se léčba vericigvátém u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

## Pomocné látky

### *Laktóza*

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakodynamické interakce

Současné podávání vericigvátu s hemodynamicky aktivními látkami nevedlo k výraznějším než aditivnímu účinku (viz body 4.4 a 5.1). Navíc pokud byl vericigvát podáván současně s jinými léčivými přípravky používanými u pacientů se srdečním selháním, snižoval systolický krevní tlak přibližně o 1 až 2 mmHg (viz bod 4.8).

### *Jiné stimulatory solubilní guanylátcyklázy (sGC)*

Přípravek Verquvo je kontraindikován u pacientů současně užívajících jiné stimulatory solubilní guanylátcyklázy (sGC), jako je například riocigvát (viz bod 4.3).

### *Inhibitory PDE5*

Přidání jedné dávky sildenafilu (25, 50 nebo 100 mg) k více dávkám vericigvátu (10 mg) jednou denně u zdravých subjektů bylo spojeno s dalším snížením krevního tlaku (TK) vsedě, a to nejvýše o 5,4 mmHg (systolický/diastolický TK, střední arteriální tlak [SAT]) ve srovnání s podáváním samotného vericigvátu. Při podávání různých dávek sildenafilu nebyl pozorován žádný trend závislý na dávce.

Souběžné podávání nebylo spojeno s klinicky významným vlivem na expozici (AUC a  $C_{max}$ ) u žádného z těchto léčivých přípravků.

Souběžné užívání vericigvátu a inhibitorů PDE5, jako je sildenafil, nebylo u pacientů se srdečním selháním studováno, a proto se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku symptomatické hypotenze (viz bod 4.4).

### *Kyselina acetylsalicylová*

Podání jednotlivé dávky vericigvátu (15 mg) zdravým subjektům nemělo vliv na účinek kyseliny acetylsalicylové (500 mg) na krvácivost nebo na agregaci krevních destiček. Při léčbě samotným vericigvátem (15 mg) se krvácivost ani agregace krevních destiček nezměnila.

Souběžné podávání s kyselinou acetylsalicylovou nebylo spojeno s klinicky významným vlivem na expozici (AUC a  $C_{max}$ ) vericigvátu.

### *Warfarin*

Podání více dávek vericigvátu (10 mg) zdravým subjektům nemělo vliv na účinek jedné dávky warfarinu (25 mg) na protrombinový čas a aktivitu faktorů II, VII a X.

Souběžné podávání nebylo spojeno s klinicky významným vlivem na expozici (AUC a  $C_{max}$ ) u žádného z těchto léčivých přípravků.

### *Kombinace sakubitril/valsartan*

Přidání více dávek vericigvátu (2,5 mg) k více dávkám sakubitrilu/valsartanu (97/103 mg) u zdravých subjektů nemělo žádný účinek na krevní tlak vsedě ve srovnání s podáním samotného sakubitrilu/valsartanu.

Souběžné podávání nebylo spojeno s klinicky významným vlivem na expozici (AUC a  $C_{max}$ ) u žádného z těchto léčivých přípravků.

### *Organické nitráty*

Souběžné podávání více dávek vericigvátu zvýšených na 10 mg jednou denně neměnilo významně účinek krátkodobě a dlouhodobě působících nitrátů (nitroglycerin ve spreji a isosorbid-mononitrát [ISMN]) na krevní tlak vsedě u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním bylo souběžné užívání krátkodobě působících nitrátů dobře tolerováno. Zkušenosti se souběžným užíváním vericigvátu a dlouhodobě působících nitrátů u pacientů se srdečním selháním jsou omezené (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Vericigvát je u člověka eliminován několika způsoby. Dominantním způsobem je glukuronidace prostřednictvím UGT1A9 a UGT1A1; vericigvát neovlivňuje farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2).

### *Inhibitory UGT1A9/1A1*

Vericigvát je metabolizován prostřednictvím UGT1A9 a UGT1A1. Inhibitory těchto UGT mohou vést ke zvýšené expozici vericigvátu.

Při současném podávání vericigvátu s kyselinou mefenamovou (slabý až středně silný inhibitor UGT1A9) nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na expozici vericigvátu.

Jelikož silná inhibice UGT1A9 nebo kombinované UGT1A9/1A1 nebyla v klinických studiích lékových interakcí testována kvůli nedostatku dostupných inhibitorů, klinické důsledky současného podávání s těmito léčivými přípravky nejsou v současnosti známy.

### *Souběžné užívání s léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH*

Souběžná léčba léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy (omeprazol), antagonisté receptorů H<sub>2</sub> nebo antacid (hydroxid hlinitý / hydroxid hořečnatý), neměly vliv na expozici vericigvátu, pokud byl vericigvát pacienty se srdečním selháním užíván podle pokynů s jídlem (viz bod 4.2).

### *Žádné významné interakce*

Současné podávání s léčivými přípravky, které ovlivňují jeden nebo více způsobů eliminace vericigvátu, nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku vericigvátu.

Nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na expozici vericigvátu, jestliže byl vericigvát podáván souběžně s ketokonazolem (inhibitor ovlivňující více drah CYP a transportérů), nebo rifampicinem (induktor více drah u UGT, CYP a transportérů).

Nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na expozici midazolamu (substrát CYP3A) nebo digoxinu (substrát P-gp), pokud byl vericigvát podáván souběžně s těmito léčivými přípravky.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání vericigvátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v přítomnosti mateřské toxicity (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se podávání vericigvátu v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

## Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti vericigvátu v lidském mateřském mléku, účinku na kojené děti nebo účincích na tvorbu mléka. Vericigvát je přítomen v mléku kojících samic potkanů. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání vericigvátu.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku vericigvátu na lidskou fertilitu. Ve studii se samci a samicemi potkanů nebyly prokázány nepříznivé účinky vericigvátu na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vericigvát má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud řídíte vozidla nebo obsluhujete stroje, je třeba vzít v úvahu, že se občas může objevit závrať.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby vericigvátem byla hypotenze (16,4 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost vericigvátu byla vyhodnocena ve studii fáze III (studie VICTORIA), která zahrnovala celkem 2 519 pacientů léčených vericigvátem (dávkou do 10 mg jednou denně) (viz bod 5.1). Střední doba trvání expozice vericigvátu byla 1 rok a maximální doba trvání byla 2,6 roku.

Nežádoucí účinky hlášené při podávání vericigvátu získané z klinických studií jsou uvedeny v tabulce níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a dále podle četnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

| MedDRA – třída orgánových systémů   | Velmi časté | Časté   |
|-------------------------------------|-------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému |             | Anemie  |
| Poruchy nervového systému           |             | Závrať<br>Bolesti hlavy                                     |
| Cévní poruchy                       | Hypotenze   |   |
| Gastrointestinální poruchy          |             | Nauzea<br>Dyspepsie<br>Zvracení<br>Gastroezofageální reflux |

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Hypotenze*

V průběhu studie VICTORIA bylo průměrné snížení systolického tlaku přibližně o 1 až 2 mmHg větší u pacientů, kteří dostávali vericigvát, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Ve studii VICTORIA byla hypotenze hlášena u 16,4 % pacientů léčených vericigvátem ve srovnání se 14,9 % u pacientů léčených placebem. Tyto údaje se týkají také ortostatické hypotenze, která byla hlášena u 1,3 % pacientů léčených vericigvátem ve srovnání s 1,0 % u pacientů léčených placebem. Symptomatická hypotenze byla hlášena u 9,1 % pacientů léčených vericigvátem a u 7,9 % pacientů léčených placebem a byla považována za závažnou nežádoucí příhodu u 1,2 % pacientů léčených vericigvátem a 1,5 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Předávkování vericigvátem může vést k hypotenzii. Pokud to bude nezbytné, je třeba podávat symptomatickou léčbu. Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek je vysoce vázán na proteiny, je nepravděpodobné, že by mohl být odstraněn dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, jiná vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01DX22

#### Mechanismus účinku

Vericigvát je stimulator solubilní guanylátcyklázy (sGC). Srdeční selhání je spojeno s narušenou syntézou oxidu dusnatého (NO) a sníženou aktivitou jeho receptoru, kterým je sGC. Deficit cyklického guanosin-monofosfátu (cGMP), jehož vznik je katalyzován sGC, přispívá k dysfunkci myokardu a cévní dysfunkci. Vericigvát obnovuje poměry (kompenzuje deficit) v signální cestě NO-sGC-cGMP tím, že přímo stimuluje sGC, nezávisle na NO a synergicky s NO, čímž se zvyšují hladiny intracelulárního cGMP, což může zlepšovat jak funkci myokardu, tak cév.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky vericigvátu odpovídají mechanismu účinku stimulatoru sGC, což vede k relaxaci hladkého svalstva a vazodilataci.

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii pro stanovení dávek (SOCRATES-REDUCED) u pacientů se srdečním selháním vedlo podávání vericigvátu přidaného ke standardní léčbě k na dávce

závislému snížení hladiny biomarkeru srdečního selhání NT-proBNP, v porovnání s placebem. Ve studii VICTORIA bylo odhadované snížení NT-proBNP oproti výchozí hodnotě ve 32. týdnu větší u pacientů, kteří dostávali vericigvát, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (viz klinická účinnost a bezpečnost).

#### *Srdeční elektrofyziologie*

Ve speciální studii zaměřené na QT interval u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční nevedlo podávání 10 mg vericigvátu v ustáleném stavu k prodloužení QT intervalu v klinicky významné míře, tj. maximální průměrné prodloužení QTcF intervalu nepřekročilo 6 ms (horní hranice 90% intervalu spolehlivosti [CI] <10 ms).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost vericigvátu byly vyhodnoceny v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii typu event-driven s paralelními skupinami (VICTORIA), které porovnávalo vericigvát a placebo u 5 050 dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním (NYHA třída II–IV) a s ejekční frakcí levé srdeční komory (LVEF) nižší než 45 % po události zhoršeného srdečního selhání (HF). Událost zhoršeného chronického HF byla definována jako hospitalizace pro srdeční selhání během 6 měsíců před randomizací nebo užívání i.v. diuretik ambulantními pacienty pro srdeční selhání během 3 měsíců před randomizací.

Pacienti byli léčeni dávkami až do cílové udržovací dávky vericigvátu 10 mg jednou denně nebo odpovídajícím placebem v kombinaci s jinými terapiemi HF. Léčba byla zahájena dávkou 2,5 mg vericigvátu jednou denně a zvyšována v přibližně 2týdenních intervalech na 5 mg jednou denně a poté na 10 mg jednou denně, podle tolerance. Přibližně po 1 roce 89 % pacientů léčených vericigvátem a 91 % pacientů léčených placebem dostávalo kromě jiných terapií na HF cílovou dávku 10 mg.

Primární cílový parametr byl složen z doby do první události úmrtí z kardiovaskulární příčiny (CV) nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HF). Medián doby následného sledování kvůli primárnímu cílovému parametru byl 11 měsíců. Pacienti užívající vericigvát byli léčeni průměrně po dobu 1 roku a maximálně po dobu 2,6 roku.

Průměrný věk studované populace byl 67 let, celkem 1 596 (63 %) pacientů léčených vericigvátem bylo ve věku 65 let a starších a 783 (31 %) pacientů léčených vericigvátem bylo ve věku 75 let a starších. Při randomizaci spadalo 58,9 % pacientů do třídy NYHA II, 39,7 % spadalo do třídy NYHA III a 1,3 % do třídy NYHA IV. Střední ejekční frakce levé komory (LVEF) byla 28,9 %, přibližně polovina všech pacientů měla LVEF <30 % a 14,3 % pacientů mělo LVEF mezi 40 % a 45 %. Nejčastěji hlášenými onemocněními v anamnéze jinými, než HF byly hypertenze (79 %), ischemická choroba srdeční (58 %), hyperlipidémie (57 %), diabetes mellitus (47 %), fibrilace síní (45 %) a infarkt myokardu (42 %). Při randomizaci byla střední eGFR 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (88 % pacientů >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 10 % pacientů ≤30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 67 % pacientů bylo zařazeno do studie VICTORIA do 3 měsíců od hospitalizace pro HF; 17 % bylo zařazeno do 3 až 6 měsíců od hospitalizace pro HF a 16 % bylo zařazeno do 3 měsíců od ambulantní léčby i.v. diuretiky. Medián hladiny NT-proBNP při randomizaci byl 2 816 pg/ml.

Ve výchozím stavu bylo více než 99 % pacientů léčeno jinými terapiemi HF, které zahrnovaly beta-blokátory (93 %), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) (73 %), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) (70 %), kombinaci inhibitorů receptorů pro angiotenzin a neprilysinu (ARNI) (15 %), ivabradin (6 %), implantabilní srdeční defibrilátory (28 %) a dvoudutinové kardiostimulátory (15 %). 91 % pacientů bylo léčeno 2 nebo více léčivými přípravky na HF (beta-blokátorem, kterýmkoli inhibitorem renin-angiotenzinového systému [RAS] nebo MRA) a 60 % pacientů bylo léčeno všemi 3. 3 % pacientů byla léčena inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2).



Vericigvát byl podle analýzy doby do události superiorní vůči placebu ve smyslu snížení rizika úmrtí z CV příčin nebo hospitalizace pro HF. V průběhu studie činilo snížení absolutního rizika (ARR) vztažené na jeden rok 4,2 % u pacientů, kteří dostávali vericigvát, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Proto by bylo potřeba léčit 24 pacientů průměrně po dobu 1 roku, aby se zabránilo 1 události primárního cílového parametru. Účinek léčby zahrnoval snížení rizika úmrtí z CV příčin, hospitalizací pro HF, mortality způsobené všemi příčinami nebo hospitalizací pro HF a celkového počtu hospitalizací pro HF (viz tabulka 2 a obrázek 1).

**Tabulka 2: Účinek léčby na složený primární cílový parametr, jeho složky a sekundární cílové parametry**

|  | Vericigvát<br>N=2 526            | Placebo<br>N=2 524               | Porovnání léčby  |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|
|  | n (%)<br>[% ročně <sup>1</sup> ] | n (%)<br>[% ročně <sup>1</sup> ] | Poměr rizik (95% CI) <sup>2</sup><br>[% ARR vztažené na<br>jeden rok] <sup>4</sup> |
| <b>Primární cílový parametr</b>  |                                  |                                  |  |
| Složený z úmrtí z CV příčin<br>nebo hospitalizací pro HF <sup>5</sup>        | 897 (35,5)<br>[33,6]             | 972 (38,5)<br>[37,8]             | 0,90 (0,82; 0,98)<br>p = 0,019 <sup>3</sup><br>[4,2]                               |
| Úmrtí z CV příčin  | 206 (8,2)                        | 225 (8,9)                        |  |
| Hospitalizace pro HF   | 691 (27,4)                       | 747 (29,6)                       |  |
| <b>Sekundární cílové parametry</b>   |                                  |                                  |  |
| Úmrtí z CV příčin  | 414 (16,4)<br>[12,9]             | 441 (17,5)<br>[13,9]             | 0,93 (0,81; 1,06)  |
| Hospitalizace pro HF   | 691 (27,4)<br>[25,9]             | 747 (29,6)<br>[29,1]             | 0,90 (0,81; 1,00)  |
| Složený z úmrtí ze všech<br>příčin nebo hospitalizací<br>pro HF <sup>5</sup> | 957 (37,9)<br>[35,9]             | 1 032 (40,9)<br>[40,1]           | 0,90 (0,83; 0,98)  |
| Celkový počet hospitalizací<br>pro HF (první a<br>opakovaných)               | 1 223<br>[38,3]                  | 1 336<br>[42,4]                  | 0,91 (0,84; 0,99) <sup>6</sup>   |

<sup>1</sup> Celkový počet pacientů s událostí na 100 pacientoroků v riziku.

<sup>2</sup> Poměr rizik (vericigvát ve srovnání s placebem) a interval spolehlivosti podle Coxova modelu proporcionálních rizik.

<sup>3</sup> Podle log-rank testu. p-hodnota platí pouze pro poměr rizik (HR) a nikoli pro ARR vztažené na jeden rok.

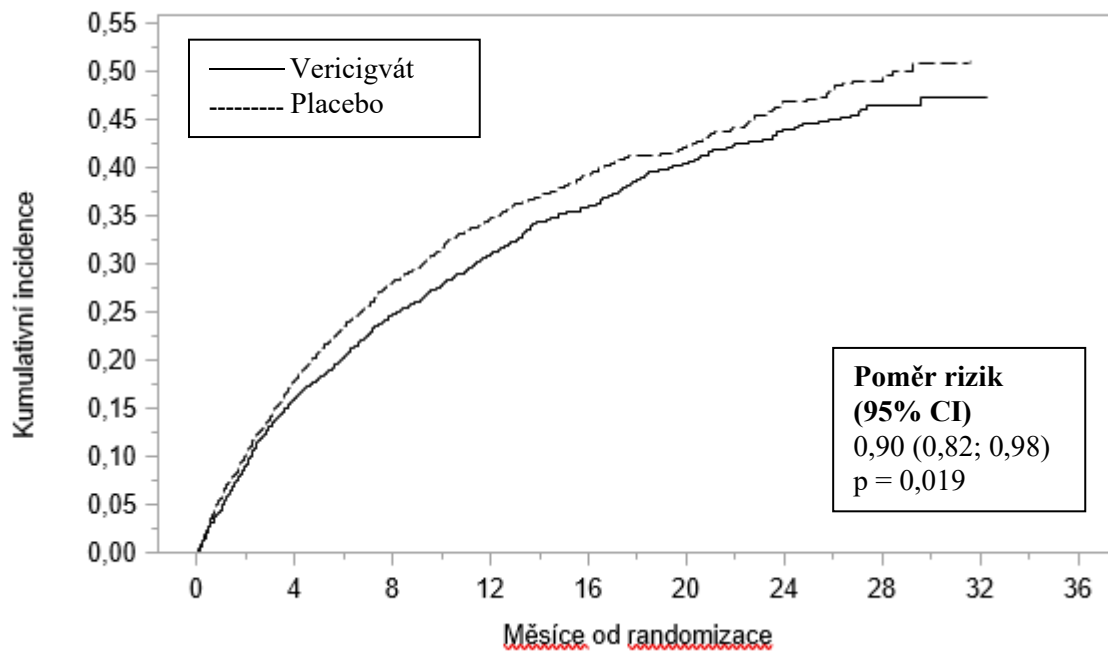
<sup>4</sup> Snížení absolutního rizika vztažené na jeden rok, vypočítané jako rozdíl (placebo – vericigvát) v % za jeden rok.

<sup>5</sup> U pacientů s více událostmi se počítá pouze první událost přispívající ke složenému primárnímu cílovému parametru.

<sup>6</sup> Poměr rizik (vericigvát ve srovnání s placebem) a interval spolehlivosti podle Andersenova-Gillova modelu.

N=Počet pacientů v populaci s léčebným záměrem (Intent-to-treat, ITT); n=Počet pacientů s výskytem události.

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka pro složený primární cílový parametr: čas do prvního výskytu úmrtí z CV příčin nebo hospitalizace pro HF**



**Počet subjektů v riziku**

|            |     |      |     |      |     |     |    |     |   |   |
|------------|-----|------|-----|------|-----|-----|----|-----|---|---|
| Vericigvát | 252 | 2099 | 162 | 1154 | 826 | 577 | 34 | 125 | 1 | 0 |
|            | 6   |      | 1   |      |     |     | 8  |     |   |   |
| Placebo    | 252 | 2053 | 155 | 1097 | 772 | 559 | 32 | 110 | 0 | 0 |
|            | 4   |      | 5   |      |     |     | 4  |     |   |   |

Bylo prošetřeno široké rozmezí demografických charakteristik, výchozích charakteristik onemocnění a výchozích souběžně užívaných léčivých přípravků s ohledem na jejich vliv na výsledky. Výsledné hodnoty složeného primárního cílového parametru byly při porovnání mezi podskupinami zpravidla konzistentní. Výsledky vybraných podskupin předem specifikovaných analýz uvádí obrázek 2.

**Obrázek 2: Složený primární cílový parametr (čas do prvního výskytu úmrtí z CV příčin nebo hospitalizace pro HF) –vybrané podskupiny předem specifikovaných analýz**

|   | % celkové populace | Vericigvát n (%) | Placebo n (%) |  | Poměr rizik (95% CI) |
|---|--------------------|------------------|---------------|--|----------------------|
| <b>NT-proBNP ve výchozím stavu podle kvartilů (pg/ml)</b> |                    |                  |               |  |                      |
| Q1 ( $\leq 1\ 556$ )                                      | 23,8               | 128 (21,4)       | 161 (26,7)    |  | 0,78 (0,62; 0,99)    |
| Q2 ( $> 1\ 556 \leq 2\ 816$ )                             | 23,8               | 165 (26,9)       | 201 (34,1)    |  | 0,73 (0,60; 0,90)    |
| Q3 ( $> 2\ 816 \leq 5\ 314$ )                             | 23,7               | 213 (36,3)       | 257 (41,9)    |  | 0,82 (0,69; 0,99)    |
| Q4 ( $> 5\ 314$ )   | 23,8               | 355 (57,6)       | 302 (51,6)    |  | 1,16 (0,99; 1,35)    |
| <b>Ejekční frakce při screeningu</b>                      |                    |                  |               |  |                      |
| <b>Skupina 1</b>  |                    |                  |               |  |                      |
| < 35 %  | 68,6               | 637 (36,9)       | 703 (40,4)    |  | 0,88 (0,79; 0,97)    |
| $\geq 35$ %   | 31,1               | 255 (32,2)       | 265 (34,0)    |  | 0,96 (0,81; 1,14)    |
| <b>Skupina 2</b>  |                    |                  |               |  |                      |
| < 40 %  | 85,5               | 773 (35,8)       | 851 (39,4)    |  | 0,88 (0,80; 0,97)    |
| $\geq 40$ %   | 14,3               | 119 (33,2)       | 117 (32,3)    |  | 1,05 (0,81; 1,36)    |
| <b>eGFR ve výchozím stavu (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> |                    |                  |               |  |                      |
| $\leq 30$   | 10,0               | 143 (55,2)       | 128 (51,8)    |  | 1,06 (0,83; 1,34)    |
| > 30 až $\leq 60$   | 41,9               | 392 (37,2)       | 455 (42,8)    |  | 0,84 (0,73; 0,96)    |
| > 60  | 46,2               | 346 (29,8)       | 372 (31,7)    |  | 0,92 (0,80; 1,07)    |
| <b>Věková skupina 1 (roky)</b>                            |                    |                  |               |  |                      |
| < 65  | 37,1               | 290 (31,3)       | 348 (36,7)    |  | 0,81 (0,70; 0,95)    |
| $\geq 65$   | 62,9               | 607 (37,9)       | 624 (39,6)    |  | 0,94 (0,84; 1,06)    |
| <b>Věková skupina 2 (roky)</b>                            |                    |                  |               |  |                      |
| < 75  | 69,0               | 579 (33,3)       | 669 (38,4)    |  | 0,84 (0,75; 0,94)    |
| $\geq 75$   | 31,0               | 318 (40,5)       | 303 (38,7)    |  | 1,04 (0,88; 1,21)    |
| <b>Celkem</b>   | 100,0              | 897 (35,5)       | 972 (38,5)    |  | 0,90 (0,82; 0,98)    |

vericigvát ← ve prospěch → placebo

Pacienti s velmi vysokou hodnotou NT-proBNP nemusí být plně stabilizováni a může u nich být nutná další optimalizace stavu tělesných tekutin a diuretické léčby (viz body 4.1 a 4.2).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Verquvo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě selhávání levé srdeční komory (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecný úvod

Vericigvát se vyznačuje časově nezávislou farmakokinetikou s nízkou až střední variabilitou, pokud je podáván spolu s jídlem. U zdravých dobrovolníků je farmakokinetika přímo úměrná dávce a u pacientů se srdečním selháním se vyznačuje o něco menší přímou úměrností vzhledem k dávce. Vericigvát se hromadí v plazmě do 155 až 171 % a dosáhne ustáleného farmakokinetického stavu přibližně za 6 dní. Průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů vericigvátu v ustáleném stavu pro populaci pacientů se srdečním selháním užívajících jsou shrnuty v Tabulce 3. Odhaduje se, že expozice v ustáleném stavu je u pacientů se srdečním selháním přibližně o 20 % vyšší než u zdravých dobrovolníků.

**Tabulka 3: Populačně farmakokinetický model založený na geometrickém průměru (CV%) v ustáleném stavu pro plazmatické farmakokinetické (PK) parametry pro vericigvát 2,5 mg, 5 mg nebo 10 mg u pacientů se srdečním selháním (N=2 321)**

| PK parametry                         | 2,5 mg       | 5 mg         | 10 mg        |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/l}$ )       | 120 (29,0)   | 201 (29,0)   | 350 (29,0)   |
| AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ) | 2 300 (33,9) | 3 850 (33,9) | 6 680 (33,9) |

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost vericigvátu je vysoká (93 %), pokud je užíván s jídlem. Biologická dostupnost (AUC) a vrcholové plazmatické koncentrace ( $C_{\max}$ ) vericigvátu podávaného perorálně jako rozdrčená tableta ve vodě jsou srovnatelné jako při podání celé tablety (viz bod 4.2).

### Vliv jídla

Podávání vericigvátu s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuků zvyšuje  $T_{\max}$  z přibližně 1 hodiny (při podání nalačno) na přibližně 4 hodiny (při podání po jídle), snižuje PK variabilitu a zvyšuje expozici vericigvátu o 19 % (AUC) a 9 % ( $C_{\max}$ ) při podání 5mg tablety a o 44 % (AUC) a 41 % ( $C_{\max}$ ) při podání 10mg tablety ve srovnání se stavem nalačno. Podobné výsledky byly získány, jestliže byl vericigvát podáván s nízkotučným jídlem s vysokým obsahem sacharidů. Přípravek Verquvo se proto má užívat spolu s jídlem (viz bod 4.2).

### Distribuce

Střední distribuční objem vericigvátu v ustáleném stavu u zdravých subjektů je přibližně 44 l. Vazba vericigvátu na proteiny krevní plazmy je přibližně 98 %, přičemž hlavní vazebnou komponentou je sérový albumin. Na vazbu vericigvátu na proteiny krevní plazmy nemá vliv porucha funkce ledvin ani jater.

### Biotransformace

Hlavní cestou biotransformace vericigvátu je glukuronidace na N-glukuronid, který je farmakologicky neaktivní a je hlavní složkou související s léčivem v krevní plazmě; N-glukuronid tvoří 72 % z celkové hodnoty AUC související s léčivem a množství parentního vericigvátu představuje 28 % z celkové hodnoty AUC související s léčivem. N-glukuronidace je katalyzována převážně UGT1A9 a UGT1A1. Metabolismus zprostředkovaný CYP je vedlejší dráhou clearance (<5 %).

Potenciální účinek genetického polymorfismu souvisejícího s UGT nebyl zkoumán vzhledem k nízké až střední interindividuální variabilitě vericigvátu (viz tabulka 3). Titrace vericigvátu zmírňuje klinický dopad možných rozdílů v expozici (viz bod 4.2).

## Eliminace

Vericigvát je léčivo s nízkou clearance (1,6 l/h u zdravých subjektů). Poločas činí přibližně 20 hodin u zdravých subjektů a 30 hodin u pacientů se srdečním selháním. Po perorálním podání [<sup>14</sup>C] vericigvátu zdravým subjektům bylo přibližně 53 % dávky vyloučeno močí (převážně jako N-glukuronid) a 45 % dávky bylo vyloučeno stolicí (převážně jako vericigvát, pravděpodobně v důsledku exkrece N-glukuronidu do žluči následované hydrolyzou zpět na vericigvát prostřednictvím střevní mikroflóry).

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se srdečním selháním a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, kteří nepotřebovali dialýzu, se hodnota střední expozice (AUC) vericigvátu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin zvýšila o 5 %, 13 %, respektive 20 %. Tyto rozdíly v expozici se nepovažovaly za klinicky významné. Farmakokinetika vericigvátu nebyla hodnocena u pacientů s hodnotou eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> při zahájení léčby nebo u pacientů na dialýze (viz body 4.2 a 4.4).

Ve specificky zaměřené farmakologické klinické studii vykazovali jinak zdraví účastníci s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin po podání jedné dávky o 8 %, 73 %, respektive 143 % vyšší střední hodnotu expozice vericigvátu (hodnota AUC nevázaného vericigvátu normalizovaná podle tělesné hmotnosti) než zdravé kontrolní subjekty.

Zjevný rozdíl vlivu poruchy funkce ledvin na expozici vericigvátu, patrný při porovnání mezi výsledky specificky zaměřené farmakologické klinické studie a analýzou u pacientů se srdečním selháním, lze přičíst rozdílům v designu studií a jejich velikosti.

### *Porucha funkce jater*

Nebylo pozorováno žádné relevantní zvýšení expozice (AUC nenavázaného léčiva) u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Child-Pughovy klasifikace) se střední expozicí vericigvátu o 21 % vyšší ve srovnání se zdravými subjekty s normální funkcí jater. U subjektů se středně závažným poškozením jater (třída B podle Child-Pughovy klasifikace) byla střední expozice vericigvátu přibližně o 47 % vyšší ve srovnání se zdravými subjekty s normální funkcí jater. Farmakokinetika vericigvátu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pughovy klasifikace) (viz body 4.2 a 4.4).

### *Vliv věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, etnika, rasy a výchozí hladiny NT-proBNP*

Na základě souhrnné populačně farmakokinetické analýzy vericigvátu u pacientů se srdečním selháním nemají věk (23 až 98 let), tělesná hmotnost, pohlaví, etnikum, rasa a výchozí hladina NT-proBNP klinicky významný vliv na farmakokinetiku vericigvátu (viz bod 5.1).

### *Pediatriká populace*

Dosud nebyly provedeny žádné studie vericigvátu u pediatrických pacientů.

## Hodnocení interakcí léčivého přípravku *in vitro*

Vericigvát je substrátem UGT1A9 i UGT1A1 (viz bod 4.5). *In vitro* studie naznačují, že vericigvát a jeho N-glukuronid v klinicky významných koncentracích nejsou inhibitory hlavních izoforem CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) nebo izoforem UGT (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 a 2B7), ani nejsou induktory CYP1A2, 2B6 a 3A4.

Vericigvát je substrátem transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a není substrátem transportérů organických kationtů (OCT1) ani organických aniontů

transportujících polypeptidy (OATP1B1, OATP1B3). Vericigvát a jeho N-glukuronid v klinicky významných koncentracích nejsou inhibitory lékových transportérů, včetně P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2K.

Celkově tyto údaje naznačují, že je nepravděpodobné, že by podání vericigvátu ovlivnilo farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a mužské a ženské fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byl toxikologický profil charakterizován účinky, které byly sekundární v důsledku nadměrné farmakodynamiky. U všech zkoumaných druhů byly zaznamenány hemodynamické a gastrointestinální účinky, které byly sekundární v důsledku relaxace hladkého svalstva.

U dospívajících rychle rostoucích potkanů byly pozorovány reverzibilní kostní účinky, zahrnující hypertrofii růstových plotének a hyperostózu a remodelaci kosti v oblasti metafýz a diafýz. Tyto účinky nebyly pozorovány po chronickém podávání vericigvátu dospělým potkanům a téměř plně vzrostlým psům.

Studie provedená u březích potkanů prokázala, že vericigvát prochází placentou do plodu. Studie vývojové toxicity na potkanech s vericigvátem podávaným perorálně během organogeneze neprokázala vývojovou toxicitu až do 21násobku expozice u člověka (na základě AUC nenávaného léčiva) při maximální doporučené dávce u člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 10 mg. U králíků byly pozorovány pozdní potraty a resorpce plodů při dávkách toxických pro matky, které byly  $\geq 6$ krát vyšší než expozice u člověka při MRHD. Ve studii prenatální a postnatální toxicity u potkanů se při dávkách toxických pro matky snížilo přibývání mláďat na váze, což vedlo k mírnému zpoždění v prořezávání řezáků a k mírnému zpoždění při otevírání vaginy při expozici, která byla přibližně  $\geq 21$ krát vyšší než expozice u člověka při MRHD. Při expozici, která byla 49krát vyšší než expozice u člověka při MRHD, byl pozorován zvýšený výskyt mrtvých plodů a snížené přežití mláďat a zpožděné oddělení žaludu a předkožky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Hypromelóza 2910  
Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát  
Natrium-lauryl-sulfát

## Potah tablety

Hypromelóza 2910

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172) (pouze Verquvo 5 mg)

Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze Verquvo 10 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry z PVC/PVDC/hliníkové fólie v krabičkách obsahujících 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry v krabičkách obsahujících 10 × 1 nebo 100 × 1 potahovanou tabletu.

Blistry z PP/aluminiové fólie v krabičkách obsahujících 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry v krabičkách obsahujících 10 × 1 nebo 100 × 1 potahovanou tabletu.

HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### Verquvo 2,5 mg potahované tablety

EU/1/21/1561/001–011

### Verquvo 5 mg potahované tablety

EU/1/21/1561/012–022

Verquvo 10 mg potahované tablety

EU/1/21/1561/023-033

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. července 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

16.7.2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.