

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Ова ќе овозможи брзо идентификување на нови безбедносни информации. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции. Видете во делот 4.8 за тоа како да ги пријавите несаканите реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Verquvo[®] / Веркуво 2.5 mg, 5 mg, 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Веркуво 2.5 mg филм – обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 2.5 mg верицигуат.

Експципиенс со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи 58.14 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

Веркуво 5 mg филм – обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg верицигуат.

Експципиенс со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи 55.59 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

Веркуво 10 mg филм – обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg верицигуат.

Експципиенс со познат ефект:

Секоја филм-обложена таблета содржи 111.15 mg лактоза (како монохидрат), види дел 4.4.

За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Веркуво 2.5 mg филм – обложени таблети

Тркалезна, биконвексна, бела филм-обложена таблета со дијаметар од 7 mm, означена со „2,5“ на едната страна и „VC“ од другата страна.

Веркуво 5 mg филм – обложени таблети

Тркалезна, биконвексна, бела филм-обложена таблета со дијаметар од 7 mm, означена со „5“ на едната страна и „VC“ од другата страна.

Веркуво 10 mg филм – обложени таблети

Тркалезна, биконвексна, бела филм-обложена таблета со дијаметар од 9 mm, означена со „10“ на едната страна и „VC“ од другата страна.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Веркуво е индициран за третман на симптоматска хронична срцева слабост кај возрасни пациенти со намалена ежекциона фракција, кои се стабилизирани по неодамнешен настан на декомпензација кој бара IV терапија (види дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Верцигуат се администрира заедно со други терапии за срцева слабост.

Пред да започнете со верцигуат, потребно е да се оптимизира волуменскиот статус и терапијата со диуретици за да се стабилизираат пациентите по настанот на декомпензација, особено кај пациенти со многу високи нивоа на NT-proBNP (види дел 5.1).

Препорачаната почетна доза е 2,5 mg верцигуат еднаш дневно. Дозата треба да се дуплира приближно на секои 2 недели за да се достигне целната доза на одржување од 10 mg еднаш дневно, во зависност од подносливоста на пациентот.

Ако пациентите имаат проблеми со подносливоста (симптоматска хипотензија или систолен крвен притисок [СКП] помал од 90 mmHg), се препорачува привремено намалување на дозата при титрацијата или прекинување на верцигуатот (види дел 4.4).

Третманот не треба да се започнува кај пациенти со СКП <100 mmHg (види дел 4.4).

Пропуштена доза

Доколку се пропушти дозата, таа треба да се земе веднаш штом пациентот се сети истиот ден на пропуштената доза. Пациентите не треба да земаат две дози верцигуат во ист ден.

Специјални популации

Постари

Не е потребно прилагодување на дозата за постари пациенти (види дел 5.1 и 5.2).

Бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со eGFR $>15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (без дијализа). Третманот со верцигуат не се препорачува кај пациенти со eGFR $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ на почетокот на третманот или кај пациенти на дијализа (види дел 4.4 и 5.2).

Хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено хепатално оштетување. Третманот со верцигуат не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација



Безбедноста и ефикасноста на верицигуат кај деца и адолесценти на возраст под 18 години сè уште не се утврдени. Нема достапни клинички податоци. Во неклиничките студии беа забележани несакани ефекти врз коската во раст (види дел 5.3).

Начин на администрација

За орална употреба. Веркуво треба да се зема со храна (види дел 5.2).

Скриени таблети

За пациенти кои не можат да голтаат цели таблети, Веркуво може да се скрши и измеша со вода непосредно пред администрацијата (види дел 5.2).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.
- Истовремена употреба на други растворливи гуанилат циклаза (sGC) стимулатори, како што е риоцигуат (види дел 4.5).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Симптоматска хипотензија

Верцигуат може да предизвика симптоматска хипотензија (види дел 4.8). Пациентите со СКП помал од 100 mmHg или симптоматска хипотензија при почетокот на третманот не беа проучувани.

Потенцијалот за симптоматска хипотензија треба да се земе предвид кај пациенти со хиповолемија, тешка опструкција на одливот на левата комора, хипотензија во мирување, автономна дисфункција, историја на хипотензија или истовремен третман со антихипертензивни или органски нитрати (види дел 4.5). Ако пациентите имаат проблеми со подносливоста (симптоматска хипотензија или СКП помала од 90 mmHg), се препорачува привремено намалување на дозата или прекин на верицигуат (види дел 4.2).

Истовремената употреба на верицигуат и инхибитори на PDE5, како што е силденафил, не е проучена кај пациенти со срцева слабост и затоа не се препорачува поради потенцијалниот зголемен ризик за симптоматска хипотензија (види дел 4.5).

Бубрежно оштетување

Пациентите со eGFR <15 mL/min/1,73 m² на почетокот на третманот или пациенти на дијализа не се испитувани, затоа не се препорачува третман со верицигуат кај овие пациенти (вид дел 4.2 и 5.2).

Хепатално оштетување

Пациентите со тешко хепатално оштетување не се испитувани, затоа не се препорачува третман со верицигуат кај овие пациенти (види дел 4.2 и 5.2).

Ексципиенси

Лактоза

Овој медицински производ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој медицински производ.

Натриум

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, што значи суштински е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Истовремената администрација на верицигуат со хемодинамски активни супстанции не резултираше со повеќе од адитивен ефект (види дел 4.4 и 5.1). Дополнително, верицигуат го намалува систолниот крвен притисок за приближно 1 до 2 mmHg кога се администрира заедно со други медицински производи кои се користат кај пациенти со срцева слабост (види дел 4.8).

Други растворливи стимулатори на гванилат циклаза (sGC)

Веркуво е контраиндициран кај пациенти со истовремена употреба на други растворливи стимулатори на гванилат циклаза (sGC), како што е риоцигуат (види дел 4.3).

PDE5 инхибитори

Додавањето на единечни дози на силденафил (25, 50 или 100 mg) на повеќекратни дози верицигуат (10 mg) еднаш дневно кај здрави субјекти, беше поврзано со дополнително намалување на крвен притисок (КР) при седење за помалку или еднакво на 5,4 mmHg (систолен /дијастолен КР, среден артериски притисок [САП]) во споредба со администрацијата само на верицигуат. Не беше забележан тренд зависен од дозата кај различните дози на силденафил.

Истовремената администрација не беше поврзана со клинички релевантен ефект врз изложеноста (AUC и C_{max}) на ниту еден медицински производ.

Истовремената употреба на верицигуат и инхибитори на PDE5, како што е силденафил, не е проучена кај пациенти со срцева слабост и затоа не се препорачува поради потенцијалниот зголемен ризик за симптоматска хипотензија (види дел 4.4).

Ацетилсалицилна киселина

Администрацијата на единечна доза на верицигуат (15 mg) кај здрави субјекти не го менува ефектот на ацетилсалицилна киселина (500 mg) врз времето на крварење или агрегацијата на тромбоцитите. Времето на крварење или агрегацијата на тромбоцитите не се менуваат при третман само со верицигуат (15 mg).

Истовремената администрација со ацетилсалицилна киселина не се поврзува со клинички релевантен ефект врз изложеноста (AUC и C_{max}) на верицигуат.

Варфарин

Администрацијата на повеќе дози верицигуат (10 mg) еднаш дневно кај здрави субјекти не го промени ефектот на единечна доза варфарин (25 mg) врз протромбинското време и активностите на Факторите II, VII и X.

Истовремената администрација не се поврзува со клинички релевантен ефект врз изложеноста (AUC и C_{max}) на ниту еден од медицинските производи.

Комбинација на сакубитрил/валсартан

Додавањето на повеќе дози верицигуат (2,5 mg) на повеќекратни дози на сакубитрил/валсартан (97/103 mg) кај здрави субјекти немало дополнителен ефект врз крвниот притисок при седење во споредба со администрацијата на сакубитрил/валсартан сам.

Истовремената администрација не беше поврзана со клинички релевантен ефект врз изложеноста (AUC и C_{max}) на ниту еден медицински производ.

Органски нитрати

Истовремената администрација на повеќекратни дози на верицигуат зголемени на 10 mg еднаш дневно не ги промени значајно ефектите на нитратите со кратко и долго дејство (нитроглицерин спреј и изосорбид мононитрат [ISMN]) на крвен притисок при седење кај пациенти со коронарна артериска болест. Кај пациенти со срцева слабост, истовремената употреба на нитрати со кратко дејство беше добро толерирана. Има ограничено искуство со истовремена употреба на верицигуат и нитрати со долго дејство кај пациенти со срцева слабост (види дел 4.4).

Фармакокинетски интеракции

Верицигуат се елиминира преку повеќе начини кај луѓето. Доминантен пат е глукуронидација преку UGT1A9 и UGT1A1, а верицигуатот не влијае на фармакокинетиката на другите медицински производи (види дел 5.2).

UGT1A9/1A1 инхибитори

Верицигуат се метаболизира со UGT1A9 и UGT1A1. Инхибиторите на овие UGT може да резултираат со зголемена изложеност на верицигуат.

Не беше забележан клинички значаен ефект врз изложеноста на верицигуат кога верицигуат се администрираше со мефенаминска киселина (слаб до умерен инхибитор на UGT1A9).

Со оглед на тоа што силната инхибиција на UGT1A9 или комбинираниот UGT1A9/1A1 не е тестирана во клиничките студии за интеракција помеѓу лекови и лекови поради недостаток на достапни инхибитори, клиничките последици од истовремената употреба со овие медицински производи во моментот се непознати.

Истовремена употреба со медицински производи кои ја зголемуваат рН на желудникот
Истовремениот третман со медицински производи кои ја зголемуваат рН вредноста на желудникот, како што се инхибиторите на протонската пумпа (омепразол), антагонисти на H₂-рецептори или антациди (алуминиум хидроксид/магнезиум хидроксид) не влијаеше на изложеноста на верицигуат кога верицигуат се зема како што е наведено со храна кај пациенти со срцева слабост (види дел 4.2).

Незначителни интеракции

Истовремената администрација на медицински производи кои влијаат на еден или повеќе од патеките на елиминација на верицигуат нема клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на верицигуат.

Не беше забележан клинички значаен ефект врз изложеноста на верицигуат кога верицигуат беше истовремено администриран со кетоконазол (инхибитор на CYP и транспортер на повеќе патишта) или рифампицин (UGT, CYP и транспортер на повеќе патишта).

Не беше забележан клинички значаен ефект врз изложеноста на мидазолам (CYP3A супстрат) или дигоксин (P-гр супстрат) кога верицигуат беше истовремено администриран со овие медицински производи.

4.6 Плодност и употреба за време на бременост и доење

Бременост

Нема податоци за употребата на верицигуат кај бремени жени. Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност во присуство на токсичност кај мајката (види дел 5.3). Како мерка на претпазливост, верицигуат не треба да се користи за време на бременост и кај жени во репродуктивен потенцијал кои не користат контрацепција.

Доење

Нема информации за присуството на верицигуат во мајчиното млеко, ефектите врз доеното доенче или ефектите врз производството на млеко. Верицигуат е присутен во млекото на стаорци кои дојат. Не може да се исклучи ризикот за доеното дете.

Кај жени кои дојат, потребно е да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине или да се воздржи од терапијата со верицигуат, земајќи ги предвид бенефитот од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.

Плодност

Нема достапни податоци за ефектот на верицигуат врз човечката плодност. Во една студија со машки и женски стаорци, верицигуат не покажа нарушување на плодноста (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Верицигуат има мало влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Кога возите или ракувате со машини, треба да се земе предвид дека повремено може да се појави вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Најчесто пријавувана несакана реакција при третман со верицигуат била хипотензија (16,4%).

Табеларен преглед на несакани реакции

Несаканите реакции кои се забележани се наведени во Табела 1 подолу. Тие се класифицирани според системската класа на органи.

Безбедноста на верицигуат беше евалуирана во студијата од III фаза (VICTORIA) која опфати вкупно 2.519 пациенти третирани со верицигуат (до 10 mg еднаш дневно) (види дел 5.1).

Просечното времетраење на изложеноста на верицигуат беше 1 година, а максималното времетраење беше 2,6 години.

Несаканите реакции пријавени со верицигуат добиени од клинички студии се наведени во табелата подолу по системска органска класа на MedDRA и по фреквенција. Групите за фреквенција се дефинирани со следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$); вообичаени ($\geq 1/100$ до $<1/10$); невообичаени ($1/1000$ до $<1/100$); ретки ($1/10.000$ до $<1/1000$); многу ретки ($<1/10.000$).

Табела 1: Несакани реакции

Класа на органски системи (MedDRA)	Многу чести	Чести
Нарушување на крвта и лимфниот систем		Анемича
Нарушувања на нервниот систем		Вртоглавица Главоболка
Васкуларни нарушувања	Хипотензија	
Гастроинтестинални нарушувања		Гадење Диспепсија Повраќање Гастро-езофагеална рефлуксна болест

Опис на избрани несакани реакции

Хипотензија

Во текот на студијата VICTORIA, просечното намалување на систолниот крвен притисок беше приближно 1 до 2 mmHg поголемо кај пациенти кои примале верицигуат во споредба со плацебо. Во студијата VICTORIA, хипотензија била пријавена кај 16,4% од пациентите третирани со верицигуат во споредба со 14,9% од пациентите третирани со плацебо. Ова ја вклучува и ортостатската хипотензија која била пријавена кај 1,3% од пациентите третирани со верицигуат во споредба со 1,0% од пациентите третирани со плацебо. Симптоматска хипотензија беше пријавена кај 9,1% од пациентите третирани со верицигуат и 7,9% од пациентите третирани со плацебо, и се сметаше за сериозен несакан настан кај 1,2% од пациентите третирани со верицигуат и 1,5% од пациентите третирани со плацебо (види дел 4.4).

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирање со верицигуат може да доведе до хипотензија. Доколку е потребно, треба да се обезбеди симптоматски третман. Малку е веројатно дека лекот ќе се отстрани со хемодијализа поради високото врзување за протенните.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Срцева терапија, други вазодилатори кои се користат при срцеви заболувања; АТС код: C01DX22



Механизам на дејство

Веригуат е стимулатор на солубилна гванилат циклаза (sGC). Срцевата слабост е поврзана со нарушена синтеза на азотен оксид (NO) и намалена активност на неговиот рецептор, sGC. Недостаток на цикличен гванозин монофосфат (cGMP) од sGC доведува до миокардијална и васкуларна дисфункција.

Веригуат го повратува релативниот дефицит на NO-sGC-cGMP сигналниот пат со директна стимулација на sGC, независно и синергистички со NO, го зголемува нивото на интрацелуларното cGMP, што може да ја подобри миокардијалната и васкуларната функција.

Фармакодинамички ефекти

Фармакодинамичките ефекти на веригуат се конзистентни со механизмот на дејство на sGC стимулатор што доведува до мускулна релаксација и вазодилатација.

Во 12-неделна плацебо – контролирана студија за утврдување на дозата (SOCRATES-REDUCED) кај пациенти со срцева слабост, веригуат покажа дозно – зависна редукција на NT-proBNP, како биомаркер кај срцева слабост, во споредба со плацебо кога е додаден на стандардната теапија. Во студијата VICTORIA, проценката на редукацијата на NT-proBNP од почетокот до 32 недела бил поголем кај пациенти кои примиле веригуат во спредба со плацебо (види клиничкаефикасност и безбедност).

Срцева електрофизиологија

Во посебна студија за QT кај пациенти со стабилна коронарна артериска болест, администрацијата на 10 mg верицигуат во состојба на стабилна рамнотежа не го пролонгирала QT интервалот до клиничка значајност т.е. средната максимална пролонгација на QTcF интервалот не надминувала 6 ms (горна граница од 90% CI <10 ms).

Клиничка ефикасност и безбедност

Безбедноста и ефикасноста на верицигуат биле изучувани во рандомизирана, во паралелни – групи, плацебо контролирана, двојно – слепа, следена од настани, мултицентрична студија (VICTORIA) во која се споредувале верицигуат и плацебо кај 5,050 возрасни пациенти со симптоматска хронична слабост (NYHA класа II–IV) и лево вентрикуларна ежекциона фракција (LVEF) помала од 45% по настан на влошување на срцевата слабост (CC). Влошување на хронична срцевата слабост е дефинирана како настан на хоспитализација во тек на 6 месеци од рандомизацијата или амбулантска употреба на IV диуретици за срцева слабост во тек на 3 месеци пред рандомизацијата.

Пациентите биле титрирани до целната доза на одржување со 10 mg верицигуат еднаш дневно или плацебо во комбинација со друга терапија за срцева слабост. Терапијата била инцирана со 2.5 mg верицигуат еднаш дневно и зголемена во период од 2 недели до 5 mg еднаш дневно и потоа 10 mg еднаш дневно, според подносливоста. По отприлика 1 година, 89% пациентите лекувани со верицигуат и 91% со плацебо добиле 10 mg целна доза покрај другата терапија за срцева слабост.

Примарната цел на студијата била времето до кардиоваскуларна смртност или хоспитализација заради срцева слабост. Средниот период на следење на пациентите за примарната цел бил 11 месеци. Пациентите на верицигуат биле третирани со средно времетраење од 1 година до 2.6 годни. Средна возраст на изучуваната студиска популација била 67 години, од кои 1,596 (63%) биле пациенти на верицигуат и биле на возраст од 65 години и постари и 783 (31%) од пациентите на верицигуат биле 75 години и постари. При рандомизацијата, 58.9% од пациентите биле NYHA класа II, 39.7% биле NYHA класа III, и 1.3% биле NYHA класа IV. Средната левокоморна ежекциона фракција (LVEF) била 28.9%, приближно половина од пациентите имале LVEF <30%, и 14.3% од пациентите имале LVEF помеѓу 40% и 45%. Најчесто пријавени коморбидитети освен срцевата слабост биле хипертензија (79%), коронарна артериска болест (58%), хиперлипидемија (57%), дијабетес мелитус (47%), атријална фибрилација (45%), и миокарден инфаркт (42%). При рандомизацијата, средната eGFR била 62 mL/min/1.73 m² (88% од пациентите >30 mL/min/1.73 m²; 10% од пациентите ≤30 mL/min/1.73 m²). 67% од пациентите во VICTORIA биле вклучени во тек на 3 месеци од хоспитализацијата заради срцева слабост; 17% биле вклучени во тек на 3 до 6 месеци од хоспитализацијата заради срцева слабост и 16% биле вклучени во тек на 3 месеци од амбулантски третман со IV диуретици. Средното ниво на NT-proBNP било 2,816 pg/mL при рандомизација.

На почетокот, повеќе од 99% од пациентите биле лекувани со друга терапија за срцева слабост, која вклучува бета блокатори (93%), инхибитори на ангиотензин – конвертирачки ензим (ACE) или блокатори на ангиотензин II рецептори (ARB) (73%), антагонисти на минералокортикостероидниот рецептор (MRA) (70%), комбинација на ангиотензин рецептор и неприлизин инхибитор (ARNI) (15%), ивабрадин (6%), имплантирани срцев дефибрилатор (28%), и бивентрикуларен пејсмејкер (15%). 91% од пациентите биле лекувани со 1 или повеќе лека за срцева слабост (бета блокер, било кој ренин-ангиотензин систем [RAS] инхибитор, или MRA) и 60% од пациентите биле лекувани со сите 3. 3% од пациентите биле на натриум гликоза ко-транспортер 2 (SGLT2) инхибитор.

Веригуат бил супериорен на плацебо во намалување на ризикот за КВ смртност или хоспитализација заради срцева слабост врз основа на времето до настан во анализата. Во тек на студијата, годишното апсолутно намалување на ризикот (ARR) било 4.2% со веригуат спредено со плацебо. На овој начин, 24 пациенти треба да се лекуваат просечно годишно за да се превентира 1 настан од примарната цел. Терапискиот ефект ја рефлектира редукцијата на ризикот за КВ смрт, хоспитализација заради срцева слабост, севкупен морталитет и вкупен број на хоспитализации заради срцева слабост. (види табела 2 и слика 1).

Табела 2: Тераписки ефект од збирната примарна цел, нејзините компоненти и секундарни цели

	Веригуат N=2,526	Плацебо N=2,254	Споредба на третман
	n (%) [годишно % ¹]	n (%) [годишно % ¹]	Сооднос на ризик (95% CI) ² [годишно ARR %] ⁴
Примарна крајна точка			
Составен од КВ смрт или хоспитализација поради срцева слабост ⁵	897 (35.5) [33.6]	972 (38.5) [37.8]	0.90 (0.82, 0.98) p=0.019 ³ [4.2]
КВ смрт	206 (8.2)	225 (8.9)	
Хоспитализација поради срцева слабост	691 (27.4)	747 (29.6)	
Секундарна крајна точка			
КВ смрт	414 (16.4) [12.9]	441 (17.5) [13.9]	0.93 (0.81, 1.06)
Хоспитализација поради срцева слабост	691 (27.4) [25.9]	747 (29.6) [29.1]	0.90 (0.81, 1.00)
Севкупен морталитет од сите причини или хоспитализација поради срцева слабост ⁵	957 (37.9) [35.9]	1,032 (40.9) [40.1]	0.90 (0.83, 0.98)
Вкупен број на хоспитализација поради срцева слабост (прва и повторлива)	1,223 [38.3]	1,336 [42.4]	0.91 (0.84, 0.99) ⁶

1 Вкупен број на пациенти со еден настан на 100 години пациенти со ризик.

2 Сооднос на ризик (Hazard ratio) (веригуат vs плацебо) и интервал на доверба од моделот на пропорционални ризици на Кокс.

3 Од log-rank тест. p-value се однесува само на HR а не и на годишната ARR.

4 Годишна редукција на апсолутниот ризик, пресметан како разлика (плацебо - веригуат) годишно %.

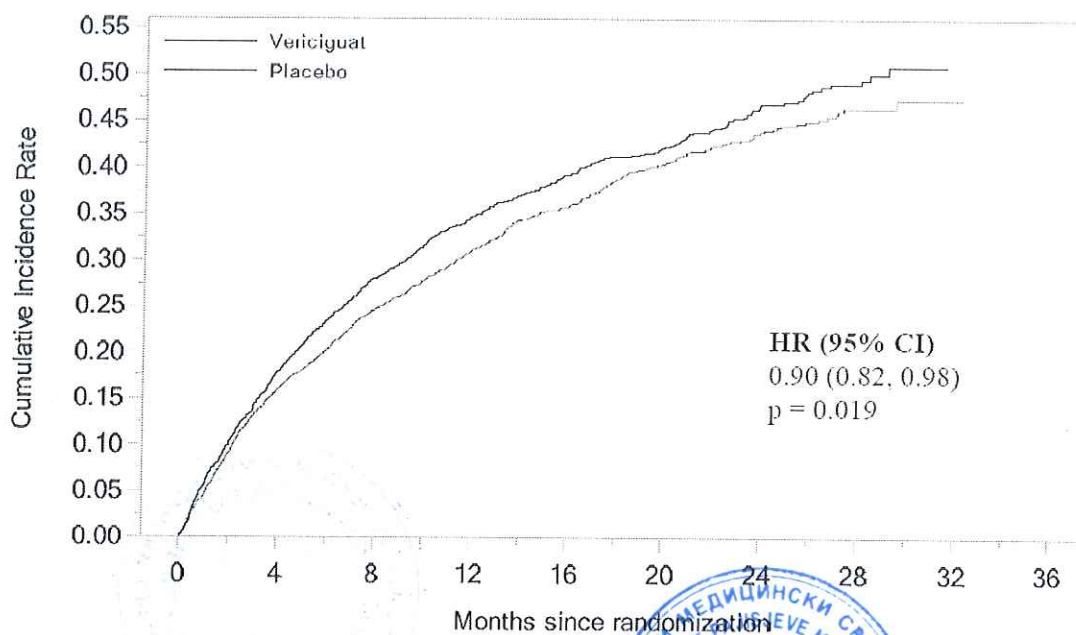
5 За пациенти со мултипли настани, се смета само првиот настан во севкупната примарна цел

6 Hazard ratio (веригуат vs плацебо) и интервал на доверба од Andersen-Gill модел.

N=број на пациенти во Intent-to-treat (ITT) популација; n=број на пациенти со настан.

Слика 1. Kaplan-Meier-ова крива за севкупната примарна цел: време до појава на КВ смрт или хоспитализација заради СС

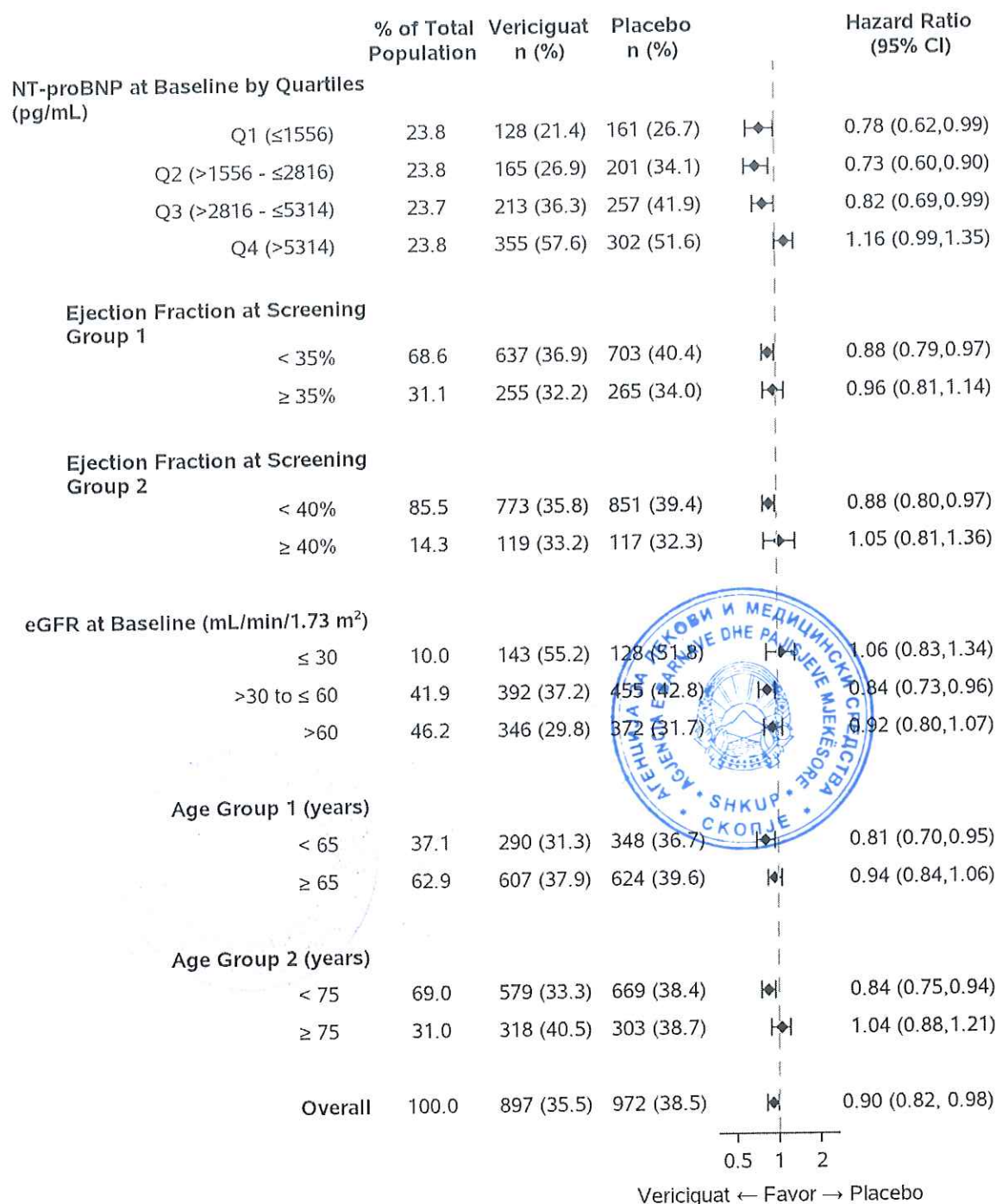
Широк опсег на демографски карактеристики, базични болести и баични конкомитантни лекови биле изучувани за своето влијание на исходите. Резултатите од примарната севкупна цел биле генерално конзистентни во групите. Резултатите од примарната севкупна цел биле генерално конзистентни во групите. Резултатите од селектираните пред-одредени групи се прикажани на слика 2.



Number of subjects at risk

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

Слика 2: Примарна севкупна цел (време до прва појава на КВ смрт, или хоспитализација заради СС) – одбрани подгрупи на пред-одредена анализа



Пациенти со многу високи NT-proBNP можеби нема да бидат комплетно стабилизирани и бараат понатамошна оптимизација на волуменскиот статус и диуретска терапија (види дел 4.1 и 4.2).

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за доставување на резултатите од студиите со Веркуво во една или повеќе подгрупи од педијатриската популација за третман на лево вентрикуларна инсуфициенција (види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Општи информации

Верицигуат покажува временски независна фармакокинетика со мала до умерена варијабилност кога се администрира со храна. Фармакокинетиката е дозно пропорционална кај здрави доброволци и нешто помала од дозата пропорционална кај пациенти со срцева слабост. Верицигуат се акумулира во плазмата до 155-171% и достигнува фармакокинетска стабилна состојба по приближно 6 дена. Просечните фармакокинетски параметри на популацијата во стабилна состојба на верицигуат кај пациенти со срцева слабост се сумирани во табела 3. Се проценува дека изложеноста на стабилна состојба е околу 20% повисока кај пациенти со срцева слабост во споредба со здрави доброволци.

Табела 3: Популациски фармакокинетски модел базиран на стабилна геометриска средна состојба (CV%) плазма фармакокинетски (PK) параметри од 2,5 mg, 5 mg или 10 mg верицигуат кај пациенти со срцева слабост (N=2.321)

PK параметри	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)

Апсорпција

Апсолутната биорасположивост на верицигуат е висока (93%) кога се зема со храна. Биорасположивоста (AUC) и максималните плазма нивоа (C_{max}) на верицигуат администриран орално како скршена таблета во вода се споредливи со онаа на цела таблета (види дел 4.2).

Ефект на храната

Администрацијата на верицигуат со високо-масен и калоричен оброк го зголемува T_{max} од околу 1 час (на гладно) на околу 4 часа (нахрането), ја намалува варијабилноста на PK и ја зголемува изложеноста на верицигуат за 19% (AUC) и 9% (C_{max}) за таблетата од 5 mg и за 44% (AUC) и 41% (C_{max}) за таблетата од 10 mg во споредба со состојбата на гладно. Слични резултати беа добиени кога верицигуат беше администриран со оброк со малку маснотии и високо-јаглени хидрати. Затоа, Веркуво треба да се зема со храна (види дел 4.2).

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција на верицигуат во стабилна состојба кај здрави субјекти е приближно 44 L. Врзувањето на верицигуат со плазма протеините е околу 98%, при што серумскиот албумин е главната врзувачка компонента. Врзувањето на верицигуат со плазма протеините не се менува поради бубрежно или хепатално оштетување.

Биотрансформација

Глукуронидацијата е главниот пат на биотрансформација на верицигуат за да се формира N-глукуронид, кој е фармаколошки неактивен и главната компонента поврзана со лекови во плазмата, која сочинува 72% од вкупниот AUC поврзан со лекот, при што матичниот верицигуат сочинува 28% од вкупниот AUC поврзан со лекот. N-глукуронидацијата е катализирана претежно од UGT1A9, како и UGT1A1.

Метаболизмот посредуван од CYP е минорен пат за клиренс (<5%).

Потенцијалниот ефект на генетскиот полиморфизам поврзан со UGT не е истражен со оглед на ниска до умерена интер-индивидуална варијабилност на верицигуат (види табела 3). Титрацијата

на верицигуат го ублажува клиничкото влијание на потенцијалните промени во изложеноста (види дел 4.2).

Елиминација

Верицигуат е лек со низок клиренс (1,6 L/h кај здрави субјекти). Полуживотот е околу 20 часа кај здрави субјекти и 30 часа кај пациенти со срцева слабост. По орална администрација на [14C]-верицигуат на здрави субјекти, приближно 53% од дозата се излачува во урината (првенствено како 14 N-глукуронид), а 45% од дозата се излачува со измет (првенствено како верицигуат, најверојатно поради екскреција на N-глукуронид во жолчката проследено со хидролиза назад во верицигуат од цревната микрофлора).

Специјални популации

Бубрежно оштетување

Кај пациенти со срцева слабост со благо, умерено и тешко бубрежно оштетување на кое не е потребна дијализа, просечната изложеност (AUC) на верицигуат беше зголемена за 5%, 13% и 20% соодветно, во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција. Овие разлики во изложеноста не се разгледуваат клинички релевантни. Фармакокинетиката на верицигуат не е проучена кај пациенти со eGFR <15 mL/min/1,73 m² на почетокот на третманот или на дијализа (види дел 4.2 и 4.4).

Во една посветена клиничка фармаколошка студија, здрави учесници со благо, умерено и тешко бубрежно оштетување, имале 8%, 73% и 143% соодветно, повисока средна изложеност на верицигуат (неврзана AUC нормализирана за телесната тежина) по единечна доза во споредба со здрави контроли.

Очигледната неусогласеност на ефектот на бубрежното оштетување на изложеноста на верицигуат помеѓу посветената клиничка фармаколошка студија и анализата кај пациенти со срцева слабост може да се припише на разликите во дизајнот и големината на студијата.

Хепатално оштетување

Не беше забележано релевантно зголемување на изложеноста (неврзаната AUC) за субјекти со благо хепатално оштетување (Child-Pugh A) со просечна изложеност на верицигуат за 21% повисока во споредба со здрави субјекти со нормална хепатална функција. Кај субјекти со умерено хепатално оштетување (Child-Pugh B), просечната изложеност на верицигуат беше приближно 47% повисока во споредба со нивните здрави субјекти со нормална хепатална функција. Фармакокинетиката на верицигуат не е проучена кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh C) (види дел 4.2 и 4.4).

Ефекти на возраст, телесна тежина, пол, етничка припадност, раса и основна линија NT-proBNP

Врз основа на интегрирана популациона фармакокинетска анализа на верицигуат кај пациенти со срцева слабост, возраст (23-98 години), телесна тежина, пол, етничка припадност, раса и основна линија NT-proBNP немаат клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на верицигуат (види дел 5.1).

Педијатриска популација

Сè уште не се спроведени студии со верицигуат кај педијатриски пациенти.

Ин витро проценка на интеракции со медицински производи

Верицигуат е супстрат за UGT1A9, како и UGT1A1 (види дел 4.5). Ин витро студиите покажуваат дека верицигуат и неговиот N-глукуронид не се ниту инхибитори на главните CYP изоформи

(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) или UGT ISOFORMS (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 и 2B7), ниту индуктори на CYP1A2, 2B6 и 3A4, при клинички релевантни концентрации.

Верицигуат е супстрат на транспортери на Р-гликопротеин (P-гр) и протеин отпорен на рак на дојка (BCRP) и не е супстрат на транспортер на органски катјони (OCT1) или полипептиди што транспортираат органски анјони (OATP1B1, OATP1B3). Верицигуат и неговиот N-глукуронид не се инхибитори на транспортерите на лекови, вклучувајќи ги P-гр, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2K, во клинички релевантни концентрации.

Севкупно, овие податоци покажуваат дека администрацијата на верицигуат веројатно нема да влијае на фармакокинетиката на истовремено администрирани медицински производи кои се супстрати на овие ензими или транспортери.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не-клиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и машка и женска плодност.

Во студиите за токсичност со повторени дози, токсиколошкиот профил се карактеризира со секундарни ефекти на претераната фармакодинамика. Секундарните хемодинамски и гастроинтестинални ефекти на релаксација на мазните мускули беа забележани кај сите испитувани видови.

Кај брзорастечки адолесцентни стаорци, забележани се реверзибилни ефекти на коските кои се состојат од хипертрофија на плочата за раст и хиперостоза и ремоделирање на метафизеалната и дијафизеалната коска. Овие ефекти не беа забележани по хронична администрација на верицигуат кај возрасни стаорци и речиси целосно возрасни кучиња.

Студијата кај бремени стаорци покажа дека верицигуатот се пренесува на фетусот преку плацентата.

Студиите за развојна токсичност кај стаорци со верицигуат администриран орално за време на органогенезата не покажаа развојна токсичност до најмалку 21 пати поголема од човечката изложеност (врз основа на неврзаната AUC) при максимална препорачана човечка доза (MRHD) од 10 mg. Кај зајациите, беа забележани доцни абортуси и ресорпции, во токсични дози за мајката со ≥ 6 пати поголема од човечката изложеност на MRHD. Во студија за предпостнатална токсичност кај стаорци, при токсични дози на мајката намаленото зголемување на телесната тежина на кученцето резултираше со мало доцнење во излегување на сесачите и мало доцнење во вагиналното отворање беше забележано со приближно ≥ 21 пати поголема од човечката изложеност на MRHD. Зголемена инциденца на мртвородени деца и намалено преживување на младенчињата и доцнење во балано-препуцијалното одвојување беа забележани при 49 пати поголема од човечката изложеност на MRHD.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Јадро на таблета:

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум
Хипромелоза 2910
Лактоза монохидрат

Магнезиум стеарат
Натриум лаурилсулфат

Филм-обвивка:

Хипромелоза 2910

Талк

Титаниум диоксид (E 171)

Железен оксид црвен (E 172) (само Веркуво 5 mg)

Железен оксид жолт (E 172) (само Веркуво 10 mg)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

- PVC/PVDC/ Алуминиумска блистер фолија, во пакувања од 14, 28 или 98 филм-обложени таблети;
- PP/ Алуминиумска блистер фолија во пакувања од 14, 28 или 98 филм-обложени таблети или во перфорирани деливи пакувања во поединечни дози од 10 × 1 или 100 × 1 филм-обложени таблети;

Не се достапни за продажба сите големини на пакувања.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр. 1, лок. 4/мез./лам. 2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
02.2022



