

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

### 1. NAZIV LIJEKA

Verquvo 2,5 mg filmom obložene tablete

Verquvo 5 mg filmom obložene tablete

Verquvo 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Verquvo 2,5 mg filmom obložene tablete.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg vericigvat.

*Pomoćna tvar sa poznatim djelovanjem.*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 58,14 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4.

Verquvo 5 mg filmom obložene tablete.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg vericigvata.

*Pomoćna tvar sa poznatim djelovanjem.*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 55,59 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4.

Verquvo 10 mg filmom obložene tablete.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg vericigvata.

*Pomoćna tvar sa poznatim djelovanjem.*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 111,15 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta) Verquvo 2,5 mg filmom obložene tablete

Okrugla, bikonveksna, bijela filmom obložena tableta promjera 7 mm, s oznakom „2.5“ s jedne strane i „VC“ s druge strane.

Verquvo 5 mg filmom obložene tablete

Okrugla, bikonveksna, crveno-smeđa filmom obložena tableta, promjera 7 mm, s oznakom „5“ s jedne strane i „VC“ s druge strane.

## Verquvo 10 mg filmom obložene tablete

Okrugla, bikonveksna, žuto-narančasta filmom obložena tableta promjera 9 mm, s oznakom „10“ s jedne strane i „VC“ s druge strane.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1. Terapijske indikacije**

Verquvo je indiciran za liječenje simptomatskog hroničnog zatajenja srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom u odraslih bolesnika čije je stanje stabilizirano nakon nedavnog događaja dekompenzacije za koji je bila potrebna intravenska primjena lijekova (vidjeti dio 5.1).

### **4.2. Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Vericigvat se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca.

Prije uvođenja vericigvata, potrebno je pobrinuti se da budu optimizirani volumni status i terapija diureticima kako bi se stanje bolesnika nakon događaja dekompenzacije stabiliziralo, posebno u bolesnika s vrlo visokim nivoima NT-proBNP-a (vidjeti dio 5.1).

Preporučena početna doza vericigvata je 2,5 mg jedanput na dan. Dozu je potrebno udvostručiti otprilike svake 2 sedmice do postizanja ciljane doze održavanja od 10 mg jedanput na dan, ovisno o tome kako je bolesnik podnosi.

Ako bolesnici osjete probleme s nepodnošljivosti (simptomatsku hipotenziju ili sistolički krvni pritisak [SKP] manji od 90 mmHg), preporučuje se privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene vericigvata (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika sa SKP-om < 100 mmHg (vidjeti dio 4.4).

#### *Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti istog dana čim se sjeti. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze vericigvata istog dana.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR)  $\geq$  15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (bez dijalize). U bolesnika s eGFR-om < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na početku liječenja ili u bolesnika na dijalizi, liječenje vericigvatom se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje se liječenje vericigvatom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost vericigvata u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka. U nekliničkim ispitivanjima uočeni su neželjeni efekti na rast kostiju (vidjeti dio 5.3).

### Način primjene

Za primjenu kroz usta. Verquvo je potrebno uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

### *Drobljenje tableta*

Ako bolesnici ne mogu progutati cijelu tabletu, Verquvo se smije zdrobiti i pomiješati s vodom neposredno prije primjene (vidjeti dio 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istovremena primjena s drugim stimulatorima topljive gvanilat ciklaze (engl. *soluble guanylate cyclase*, sGC), kao što je riocigvat (vidjeti dio 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### Simptomatska hipotenzija

Vericigvat može izazvati simptomatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.8). Bolesnici sa SKP-om nižim od 100 mmHg ili simptomatskom hipotenzijom na početku liječenja nisu bili ispitivani.

Potrebno je razmotriti mogućnost pojave simptomatske hipotenzije u bolesnika s hipovolemijom, teškom opstrukcijom izlaznog trakta lijeve komore, hipotenzijom u mirovanju, autonomnom disfunkcijom, hipotenzijom u anamnezi ili u bolesnika koji se istovremeno liječe antihipertenzivima ili organskim nitratima (vidjeti dio 4.5). Ako bolesnici osjete probleme s nepodnošljivosti (simptomatsku hipotenziju ili SKP manji od 90 mmHg), preporučuje se privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene vericigvata (vidjeti dio 4.2).

Istovremena primjena vericigvata i inhibitora PDE5, kao što je sildenafil, nije ispitana u bolesnika sa zatajenjem srca i stoga se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s eGFR-om < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na početku liječenja ni bolesnici na dijalizi nisu bili ispitivani te se stoga liječenje vericigvatom u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu bili ispitivani te se stoga liječenje vericigvatom u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Pomoćne tvari

##### *Laktoza*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Farmakodinamičke interakcije*

Istovremena primjena vericigvata s hemodinamički aktivnim djelatnim tvarima nije rezultirala učinkom većim od aditivnog (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Dodatno, vericigvat je snizio sistolički krvni pritisak za približno 1 do 2 mmHg kada je bio istovremeno primijenjen s drugim lijekovima koji se primjenjuju u bolesnika sa zatajenjem srca (vidjeti dio 4.8).

##### *Drugi stimulatori topljive gvanilat ciklaze (engl. soluble guanylate cyclase, sGC)*

Verquvo je kontraindiciran u bolesnika koji istovremeno primaju druge stimulatore topljive gvanilat ciklaze (sGC), kao što je riocigvat (vidjeti dio 4.3).

##### *PDE5 inhibitori*

Dodavanje jednokratnih doza sildenafilu (25, 50 ili 100 mg) uz višekratne doze vericigvata (10 mg) jedanput na dan u zdravih ispitanika bilo je povezano s dodatnim smanjenjem krvnog pritiska (KP) u sjedećem položaju za 5,4 mmHg ili manje (sistolički/dijastolički KP, srednji arterijski pritisak [SAP]) u poređenju s primjenom samog vericigvata. Uz različite doze sildenafilu nije bila uočena ovisnost djelovanja o dozi.

Istovremena primjena nije bila povezana s klinički značajnim djelovanjem na izloženost (AUC i Cmax) bilo kojem od lijekova.

Istovremena primjena vericigvata i inhibitora PDE5, kao što je sildenafil, nije ispitana u bolesnika sa zatajivanjem srca i stoga se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

##### *Acetilsalicilatna kiselina*

Primjena jednokratne doze vericigvata (15 mg) u zdravih ispitanika nije uticala na djelovanje acetilsalicilatne kiseline (500 mg) na vrijeme krvarenja ili agregaciju trombocita. Ni vrijeme krvarenja niti agregacija trombocita nisu se promijenili tokom liječenja samim vericigvatom (15 mg). Istovremena primjena acetilsalicilatne kiseline nije bila povezana s klinički značajnim djelovanjem na izloženost (AUC i Cmax) vericigvatu.

##### *Varfarin*

Primjena višekratnih doza vericigvata (10 mg) jedanput na dan u zdravih ispitanika nije promijenila djelovanje jednokratne doze varfarina (25 mg) na protrombinsko vrijeme i aktivnosti faktora II, VII i X. Istovremena primjena nije bila povezana s klinički značajnim djelovanjem na izloženost (AUC i Cmax) bilo kojem od lijekova.

##### *Kombinacija sa sakubitriplom/valsartanom*

Dodavanje višekratnih doza vericigvata (2,5 mg) uz višekratne doze sakubitripla/valsartana (97/103 mg) u zdravih ispitanika nije imalo dodatno djelovanje na krvni pritisak u sjedećem položaju u poređenju s primjenom samo sakubitripla/valsartana. Istovremena primjena nije bila povezana s klinički značajnim djelovanjem na izloženost (AUC i Cmax) bilo kojem od lijekova.

##### *Organski nitrati*

Istovremena primjena višekratnih doza vericigvata do 10 mg jedanput na dan nije značajno promijenila djelovanja kratkodjelujućih i dugodjelujućih nitrata (nitroglicerina u spreju i izosorbid mononitrata [ISMN]) na krvni pritisak u sjedećem položaju u bolesnika s bolešću koronarnih arterija. Bolesnici sa zatajenjem srca dobro su podnosili istovremenu primjenu s kratkodjelujućim nitratima. Iskustvo s istovremenom

primjenom vericigvata i dugodjelujućih nitrata u bolesnika sa zatajenjem srca je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

#### Farmakokinetičke interakcije

Vericigvat se izlučuje iz ljudskog organizma na više načina. Dominantan način je glukuronidacija putem enzima UGT1A9 i UGT1A1 te vericigvat ne utiče na farmakokinetiku drugih lijekova (vidjeti dio 5.2).

#### UGT1A9/1A1 *inhibitori*

Vericigvat se metabolizira putem enzima UGT1A9 i UGT1A1. Inhibitori ovih UGT enzima mogu dovesti do povećane izloženosti vericigvatu. Nije opaženo klinički značajano djelovanje na izloženost vericigvatu kada se vericigvat primjenjuje istovremeno s mefenaminskom kiselinom (slabi do umjereni UGT1A9 inhibitor). Jaka inhibicija enzima UGT1A9 ili kombinacije UGT1A9/1A1 nije se ispitala u kliničkim ispitivanjima interakcija među lijekovima zbog manjka dostupnih inhibitora; kliničke posljedice istovremene primjene ovih lijekova trenutno nisu poznate.

#### *Istovremena primjena s lijekovima koji povećavaju pH vrijednost u želucu*

Istovremena primjena s lijekovima koji povećavaju pH vrijednost u želucu, kao što su inhibitori protonске pumpe (omeprazol), antagonisti H<sub>2</sub> receptora ili antacidi (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid) nije uticala na izloženost vericigvatu u bolesnika sa zatajenjem srca kada se uzimao prema uputama uz hranu (vidjeti dio 4.2).

#### *Nema značajnih interakcija*

Istovremena primjena lijekova koji utiču na jedan ili više puteva eliminacije vericigvata nema klinički značajano djelovanje na farmakokinetiku vericigvata. Nije bio uočen klinički značajan uticaj na izloženost vericigvatu kada je vericigvat bio istovremeno primjenjen s ketokonazolom (inhibitor više CYP puteva i prenosnika) ili rifampicinom (induktor više UGT i CYP puteva i prenosnika). Nije bilo uočeno klinički značajano djelovanje na izloženost midazolamu (CYP3A supstrat) ili digoksinu (P-gp supstrat) kada se uz njih istovremeno primjenjivao vericigvat.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni vericigvata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u slučaju toksičnosti za majku (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, vericigvat se ne smije primjenjivati tokom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nema podataka o prisutnosti vericigvata u majčinom mlijeku, djelovanju na dojenčad hranjenu majčinim mlijekom niti o djelovanju na proizvodnju mlijeka. Vericigvat je prisutan u mlijeku laktirajućih ženki štakora. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili prekidu liječenja ili suzdržavanju od liječenja vericigvatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnosti

Nema dostupnih podataka o djelovanju vericigvata na plodnost u ljudi. U ispitivanju na mužjacima i ženkama štakora, vericigvat nije pokazao štetan uticaj na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Vericigvat malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Prilikom upravljanja vozilima i rada sa mašinama potrebno je uzeti u obzir da se povremeno može javiti omaglica.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**1.9.2023.**

#### 4.8. Neželjeni efekti

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljen neželjeni efekat tokom liječenja vericigvatom bila je hipotenzija (16,4 %).

##### Tablični popis neželjenih efekata

Sigurnost vericigvata bila je ocijenjena u ispitivanju faze III (VICTORIA) kojim je obuhvaćeno ukupno 2519 bolesnika liječenih vericigvatom (u dozi do 10 mg jedanput na dan) (vidjeti dio 5.1). Srednja vrijednost trajanja izloženosti vericigvatu bila je 1 godinu, a maksimalno trajanje je bilo 2,6 godina.

Neželjeni efekti prijavljeni uz vericigvat tokom kliničkih ispitivanja navedeni su u tablici u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih Sistema i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tablica 1: Neželjeni efekti

MedDRA klasa organskog sistem	Vrlo Često	Često
Poremećaji krvi i limfnog Sistema		anemija
Poremećaji nervnog sistem		omaglica glavobolja
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	
Poremećaji probavnog sistema		mučnina dispepsija povraćanje gastroezofagealna refluksna bolest

##### Opis odabranih neželjenih efekata

###### *Hipotenzija*

Tokom ispitivanja VICTORIA, srednja vrijednost smanjenja sistoličkog krvnog pritiska bila je približno 1 do 2 mmHg veća u bolesnika koji su primali vericigvat u poređenju s onima koji su primali placebo. U ispitivanju VICTORIA, hipotenzija je bila prijavljena u 16,4 % bolesnika liječenih vericigvatom u poređenju s 14,9 % bolesnika koji su primali placebo. To također uključuje ortostatsku hipotenziju koja je bila prijavljena u 1,3 % bolesnika liječenih vericigvatom u poređenju s 1,0 % bolesnika koji su primali placebo. Simptomatska hipotenzija je bila prijavljena u 9,1 % bolesnika liječenih vericigvatom i 7,9 % bolesnika koji su primali placebo, a smatrala se ozbiljnom nuspojavom u 1,2 % bolesnika liječenih vericigvatom i 1,5 % bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

##### Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**1.9.2023.**

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Predoziranje vericigvatom može izazvati hipotenziju. Simptomatsko liječenje provodi se po potrebi. Uklanjanje lijeka hemodijalizom nije vjerovatno zbog visokog procenta lijeka vezanog za proteine.

### 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

#### 5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Preparati s djelovanjem na srce, ostali vazodilatatori za liječenje bolesti srca, ATK oznaka: C01DX22

##### Mehanizam djelovanja

Vericigvat je stimulator topljive gvanilat ciklaze (sGC). Zatajenje srca povezano je sa smanjenom sintezom azotnog oksida (NO) i sniženom aktivnošću njegovog receptora, sGC. Nedostatak cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) nastalog djelovanjem sGC-a, doprinosi disfunkciji srčanog mišića i krvnih žila. Vericigvat poništava relativan deficit u NO-sGC-cGMP signalnom putu direktnom stimulacijom sGC-a, neovisno o i sinergistički s NO, radi povećanja nivoa unutarćelijskog cGMP-a, što može poboljšati funkciju srčanog mišića i krvnih žila.

##### Farmakodinamičko djelovanje

Farmakodinamička djelovanja vericigvata u skladu su s načinom djelovanja sGC stimulatora i dovode do opuštanja glatkih mišića i vazodilatacije.

U placebom kontroliranom ispitivanju za određivanje doze koje je trajalo 12 sedmica (SOCRATES-REDUCED), u bolesnika sa zatajenjem srca vericigvat je doveo do smanjenja NT-proBNP-a (biomarkera zatajenja srca) ovisnog o dozi, u poređenju s placebom, sve povrh standardnog liječenja. U ispitivanju VICTORIA procijenjeno smanjenje od početne vrijednosti NT-proBNP-a u 32. sedmici bilo je veće u bolesnika koji su primali vericigvat u poređenju s onim u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti pod „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

##### *Elektrofiziologija srca*

U ciljanom ispitivanju QT intervala u bolesnika sa stabilnom bolešću koronarnih arterija, primjena 10 mg vericigvata u stanju dinamičke ravnoteže nije produžila QT interval u klinički značajnoj mjeri, tj. maksimalna srednja vrijednost produženja QTcF intervala nije premašila 6 ms (gornja granica 90 % CI < 10 ms).

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**1.9.2023.**

Sigurnost i djelotvornost vericigvata procijenjene su u randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju vođenom događajima, s paralelnim skupinama (ispitivanje VICTORIA), u kojem su upoređeni vericigvat i placebo u 5050 odraslih bolesnika sa simptomatskim hroničnim zatajenjem srca (NYHA stepen II - IV) i ejekcijskom frakcijom lijeve komore (LVEF) manjom od 45 % nakon događaja pogoršanja zatajenja srca (engl. heart failure, HF). Događaj pogoršanja hroničnog HF-a definiran je kao hospitalizacija zbog zatajenja srca unutar 6 mjeseci prije randomizacije ili ambulantna intravenska primjena diuretika zbog zatajenja srca unutar 3 mjeseca prije randomizacije.

Bolesnici su bili liječeni do postizanja ciljne doze održavanja od 10 mg vericigvata jedanput na dan ili odgovarajuće doze placeba u kombinaciji s drugim terapijama za liječenje HF-a. Terapija je bila započeta dozom od 2,5 mg vericigvata jedanput na dan, a zatim se doza u intervalima od otprilike 2 sedmice povećavala na 5 mg jedanput na dan te na 10 mg jedanput na dan, ovisno o podnošljivosti.

Nakon otprilike 1 godine, 89 % bolesnika liječenih vericigvatom i 91 % bolesnika koji su primali placebo, primilo je ciljnu dozu od 10 mg povrh druge terapije za HF.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme proteklo do prvog kompozitnog događaja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt ili hospitalizaciju zbog HF-a. Medijan praćenja za primarnu mjeru ishoda iznosio je 11 mjeseci. Srednja vrijednost trajanja liječenja bolesnika vericigvatom bila je 1 godinu, a najduže liječenje trajalo je 2,6 godina.

Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije bila je 67 godina. Ukupno je 1596 (63 %) bolesnika liječenih vericigvatom bilo u dobi od 65 godina i stariji, a 783 (31 %) bolesnika liječenih vericigvatom bili su u dobi od 75 godina i stariji. Pri randomizaciji je 58,9 % bolesnika imalo NYHA stepen II; 39,7 % NYHA stepen III; a 1,3 % NYHA stupanj IV. Srednja vrijednost ejekcijske frakcije lijeve komore (engl. left ventricular ejection fraction, LVEF) bila je 28,9 %.

Približno polovina svih bolesnika imala je LVEF <30 %; a 14,3 % bolesnika imalo je LVEF između 40 % i 45 %. Najčešće prijavljene bolesti u anamnezi, osim HF, uključivale su hipertenziju (79 %), bolest koronarnih arterija (58 %), hiperlipidemiju (57 %), šećernu bolest (47 %), fibrilaciju atriya (45 %) i infarkt miokarda (42 %). Srednja vrijednost eGFR-a pri randomizaciji iznosila je 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (88 % bolesnika > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 10 % bolesnika ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U ispitivanje VICTORIA bilo je uključeno 67 % bolesnika unutar 3 mjeseca od hospitalizacije zbog HF-a, 17 % je bilo uključeno unutar 3 do 6 mjeseci od hospitalizacije zbog HF-a, a 16 % ih je bilo uključeno unutar 3 mjeseca od ambulantne intravenske primjene diuretika. Medijan razine NT-proBNP-a pri randomizaciji iznosio je 2816 pg/ml.

Više od 99 % bolesnika je pri uključanju u ispitivanje bilo liječeno drugim terapijama za HF, uključujući beta-blokatore (93 %), inhibitore angiotenzin-konvertaze (engl. angiotensin-converting enzyme, ACE) ili blokatore angiotenzin II receptora (engl. angiotensin II receptor blockers, ARB) (73 %), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (engl. mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) (70 %), kombinaciju inhibitora angiotenzinskih receptora i neprilizina (engl. angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, ARNI) (15 %), ivabradin (6%), ugradive srčane defibrilatore (28 %) i biventrikularne elektrostimulatore (15 %). 91 % bolesnika bilo je liječeno s 2 ili više lijekova za HF (beta-blokator, bilo koji inhibitor renin-angiotenzinskog sistema [RAS] ili MRA), a 60 % bolesnika liječeno je sa sva 3 lijeka. 3 % bolesnika primalo je inhibitor suprenosnika natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2).

Prema analizi vremena do nastupa događaja, vericigvat je bio superioran u odnosu na placebo u smanjenju rizika od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog HF-a. Anualizirano apsolutno smanjenje rizika (engl. absolute risk reduction, ARR) tokom ispitivanja bilo je 4,2 % uz vericigvat u poređenju s placebo. Stoga bi bilo potrebno liječiti 24 bolesnika tokom prosječno 1 godine da bi se spriječio 1 događaj primarne mjere ishoda. Efekat liječenja odrazio se u smanjenju rizika od kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog HF-a, smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka ili ukupnog broja hospitalizacija zbog HF-a (vidjeti tablicu 2 i sliku 1).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**1.9.2023.**

**Tablica 2: Efekat liječenja na primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njene sastavnice i sekundarne mjere ishoda**

	Vericiguat N=2526	Placebo N=2524	Poređenje liječenja
	n (%) [godišnji % <sup>1</sup> ]	n (%) [godišnji % <sup>1</sup> ]	Omjer hazarda (95% CI) <sup>2</sup> [anualizirani ARR%] <sup>4</sup>
<b>Primarna mjera ishoda</b>			
kompozitna mjera kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog HF-a <sup>5</sup>	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82; 0,98) p=0,019 <sup>3</sup> [4,2]
kardiovaskularna smrt hospitalizacija zbog HF-a	206 (8,2) 691 (27,4)	225 (8,9) 747 (29,6)	
<b>Sekundarne mjere ishoda</b>			
kardiovaskularna smrt	414 (16,4) [12,9]	414 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81; 1,06)
hospitalizacija zbog HF-a	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81; 1,00)
kompozitna mjera smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka ili hospitalizacije zbog HF-a <sup>5</sup>	957 (37,9) [35,9]	1032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83; 0,98)
ukupan broj hospitalizacija zbog HIF-a (prve i ponovne)	1223 [38,3]	1336 [42,4]	0,91 (0,84; 0,99) <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Ukupni bolesnici s događajem na 100 bolesnik godina pod rizikom

<sup>2</sup> Omjer hazarda (vericiguat naspram placeba) i interval pouzdanosti prema Coxovom modelu proporcionalnog hazarda.

<sup>3</sup> Prema log-rang testu. p-vrijednost odnosi se samo na omjer hazarda, a ne na anualizirani ARR.

<sup>4</sup> Anualizirano apsolutno smanjenje rizika, izračunato kao razlika godišnjeg % (placebo - vericiguat).

<sup>5</sup> Za bolesnike s više događaja računao se samo prvi događaj koji je doprinio kompozitnoj mjeri ishoda.

<sup>6</sup> Omjer hazarda (vericiguat naspram placeba) i interval pouzdanosti prema Andersen-Gillovom modelu.

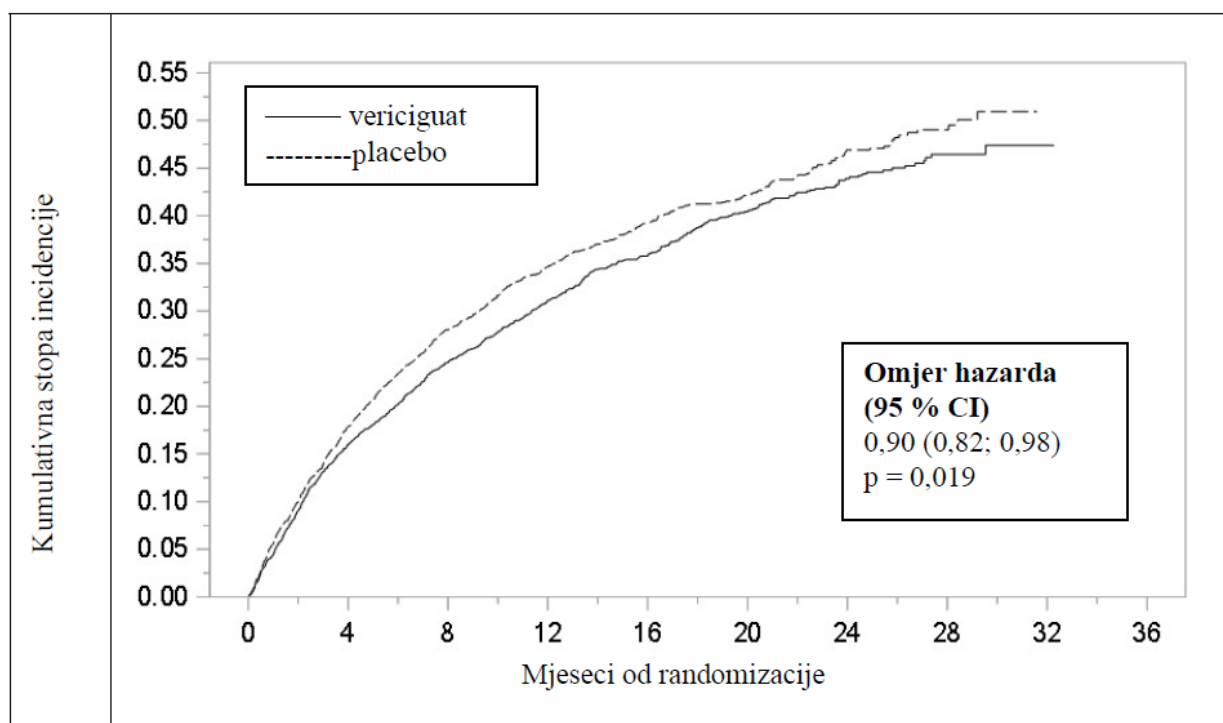
N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT, engl. Intention-to-Treat); n = broj bolesnika s događajem.

Slika 1: Kaplan-Meierova kriva za primarnu kompozitnu mjeru ishoda: vrijeme do nastupa kardiovaskularne smrti ili prve hospitalizacije zbog HF-a

**Broj ispitanika sa rizikom**

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

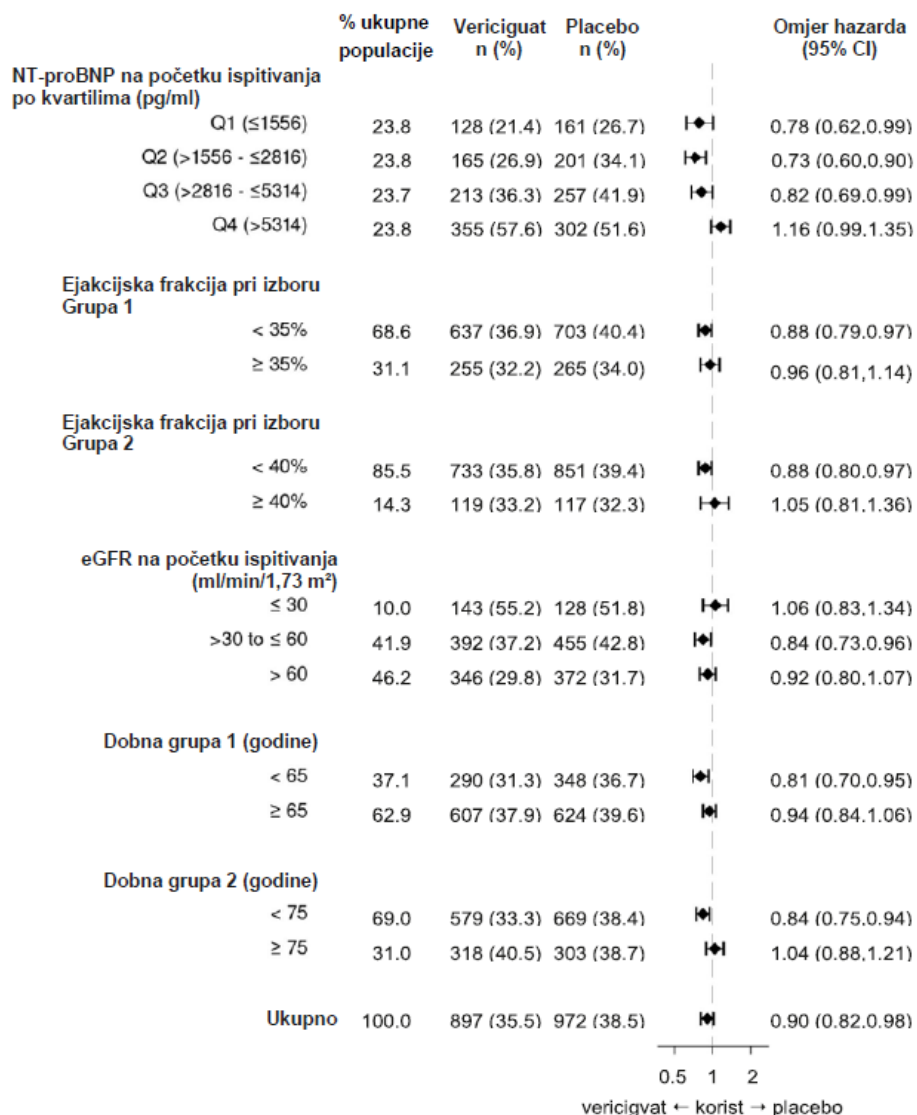
Istraženo je kakav je uticaj na ishode imao široki raspon demografskih značajki, značajki bolesti prisutnih na početku ispitivanja i istovremeno uzimanje lijekova na početku ispitivanja. Rezultati za primarnu kompozitnu mjeru ishoda bili su uporedivi za sve podgrupe. Rezultati odabranih analiza podataka za prethodno određene podgrupe prikazani su na slici 2.



**Odobreno  
ALMBIH  
1.9.2023.**

**Slika 2: Primarna kompozitna mjera ishoda (vrijeme do nastupa kardiovaskularne smrti ili prve hospitalizacije zbog HF-a) - odabrane analize podataka za prethodno određene podgrupe**

Kod bolesnika sa vrlo visokim nivoima NT-pro BNP stanje ne mora biti potpuno stabilno te je potrebna



dalja optimizacija volumenog statusa i terapije diureticima (vidjeti dijelova 4.1 i 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Verquvo u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za liječenje zatajenja lijeve komore (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2. Farmakokinetičke osobine

### Općeniti uvod

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**1.9.2023.**

Vericigvat pokazuje farmakokinetiku neovisnu o vremenu, s malom do umjerenom varijabilnošću kada se primjenjuje s hranom. Farmakokinetika je proporcionalna dozi u zdravih dobrovoljaca i neznatno manje od proporcionalna dozi u bolesnika sa zatajenjem srca. Vericigvat se nakuplja u plazmi sve do 155 - 171 % i postiže stanje farmakokinetičke dinamičke ravnoteže nakon otprilike 6 dana. Srednje vrijednosti parametara populacijske farmakokinetike vericigvata u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika sa zatajenjem srca prikazane su u tablici 3. Procjenjuje se da je izloženost u stanju dinamičke ravnoteže otprilike 20 % veća u bolesnika sa zatajenjem srca nego u zdravih dobrovoljaca.

Tablica 3: Geometrijske srednje vrijednosti (CV %) farmakokinetičkih parametara u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže na temelju modela populacijske farmakokinetike pri primjeni vericigvata u dozi od 2,5 mg, 5 mg ili 10 mg u bolesnika sa zatajenjem srca (N = 2321)

Farmakokinetički parametri	2,5 mg	5 mg	10 mg
C <sub>max</sub> (µg/l)	120 (29,0)	201 (29,0)	350 (29,0)
AUC (µg•h/l)	2300 (33,9)	3850 (33,9)	6680 (33,9)

#### *Apsorpcija*

Apsolutna bioraspoloživost vericigvata je velika (93 %) kada se uzima s hranom. Bioraspoloživost (AUC) i vršne koncentracije vericigvata u plazmi (C<sub>max</sub>) kod primjene u obliku zdrobljene tablete u vodi uporedive su s onima kod primjene cijele tablete (vidjeti dio 4.2).

#### *Uticaj hrane*

Primjena vericigvata uz visokokalorični obrok bogat mastima povećava T<sub>max</sub> s otprilike 1 sata (natašte) na otprilike 4 sata (nakon obroka), smanjuje varijabilnost farmakokinetike i povećava izloženost vericigvatu za 19 % (AUC) i 9 % (C<sub>max</sub>) pri primjeni tablete od 5 mg te za 44 % (AUC) i 41 % (C<sub>max</sub>) pri primjeni tablete od 10 mg u poređenju s primjenom natašte. Slični rezultati dobiveni su i kada je vericigvat primijenjen uz obrok s malo masti i puno ugljikohidrata. Zbog toga je lijek Verquvo potrebno uzimati s hranom (vidjeti dio 4.2).

#### *Distribucija*

Srednja vrijednost volumena distribucije vericigvata u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih ispitanika iznosi približno 44l. Otprilike 98 % vericigvata vezano je za proteine plazme i to uglavnom za albumin. Vežanje vericigvata za proteine plazme ne mijenja se u slučaju oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

#### *Biotransformacija*

Glavni put biotransformacije vericigvata je glukuronidacija kojom nastaje N-glukuronid, koji je farmakološki inaktivan i glavni je metabolit lijeka u plazmi što čini 72 % ukupnog AUC-a lijeka, dok izvorni vericigvat čini 28 % ukupnog AUC-a lijeka. N-glukuronidacija je uglavnom katalizirana enzimima UGT1A9 i UGT1A1.

Metabolizam posredovan CYP sistemom enzima manje je značajan za klirens lijeka (< 5 %).

Potencijalno djelovanje UGT-povezanog genetskog polimorfizma nije se ispitivao zbog niske do umjerene interindividualne varijabilnosti vericigvata (vidjeti Tablicu 3). Titracija doze vericigvata smanjuje klinički značaj potencijalnih promjena u izloženosti (vidjeti dio 4.2).

#### *Eliminacija*

Vericigvat je lijek s niskim klirensom (1,6 l/h u zdravih ispitanika). Poluvijek mu je otprilike 20 sati u zdravih ispitanika, a 30 sati u bolesnika sa zatajenjem srca. Nakon peroralne primjene [<sup>14</sup>C]-vericigvata u zdravih ispitanika, približno je 53 % doze izlučeno u urinu (primarno u obliku N-glukuronida), a 45 % doze

je izlučeno u fecesu (primarno u obliku vericigvata, vjerovatno zbog izlučivanja N-glukuronida u žuč nakon kojeg intestinalna mikroflora hidrolizira N-glukuronid natrag u vericigvat).

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika sa zatajenjem srca s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kojima nije potrebna dijaliza, prosječna izloženost (AUC) vericigvatu bila je 5 %, 13 % odnosno 20 % veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Te se razlike u izloženosti ne smatraju klinički značajnima. Farmakokinetika vericigvata nije ispitana u bolesnika koji su imali eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na početku liječenja ili su bili na dijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U posebnom kliničkom farmakološkom ispitivanju, u inače zdravih ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, prosječna izloženost vericigvatu (AUC nevezanog lijeka normaliziran prema tjelesnoj težini) nakon jednokratno primijenjene doze bila je 8 %, 73 % odnosno 143 % veća od izloženosti u zdravih ispitanika (kontrola).

Očito nepodudaranje između posebnog kliničkog farmakološkog ispitivanja i analize podataka o bolesnicima sa zatajenjem srca u pogledu uticaja oštećenja funkcije bubrega na izloženost vericigvatu može se pripisati razlikama u dizajnu i veličini ispitivanja.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) nije uočeno značajno povećanje izloženosti vericigvatu (AUC nevezanog lijeka) sa srednjom vrijednošću izloženosti 21 % većom od one u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) srednja vrijednost izloženosti vericigvatu bila je približno 47 % veća od one u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Farmakokinetika vericigvata nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

##### *Djelovanje dobi, tjelesne težine, spola, etničke pripadnosti, rase i početne vrijednosti NT-proBNP-a*

Na temelju integrirane analize populacijske farmakokinetike vericigvata u bolesnika sa zatajenjem srca, dob (23 - 98 godina), tjelesna težina, spol, etnička pripadnost, rasa i početna vrijednost NT-proBNP-a nemaju klinički značajan efekat na farmakokinetiku vericigvata (vidjeti dio 5.1).

##### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja vericigvata u pedijatrijskih bolesnika nisu još provedena.

##### *In vitro* ocjena interakcija lijekova

Vericigvat je supstrat enzima UGT1A9, kao i UGT1A1 (vidjeti dio 4.5). *In vitro* ispitivanja ukazuju da vericigvat i njegov metabolit N-glukuronid pri klinički značajnim koncentracijama nisu niti inhibitori glavnih CYP izooblika (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) niti UGT izooblika (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 i 2B7), a niti induktori enzima CYP1A2, 2B6 i 3A4.

Vericigvat je supstrat prenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP), a nije supstrat prenosnika organskih kationa (OCT1) niti polipeptidnih prenosnika organskih aniona (OATP1B1, OATP1B3). Vericigvat i njegov metabolit N-glukuronid pri klinički značajnim koncentracijama nisu inhibitori prenosnika lijekova, uključujući P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2K.

Svi ovi podaci ukazuju da nije vjerovatno da će primjena vericigvata uticati na farmakokinetiku istovremeno primjenjivanih lijekova koji su supstrati tih enzima ili prenosnika.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

**Odobreno  
ALMBIH  
1.9.2023.**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te plodnosti u muškaraca i žena.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, toksikološki profil karakteriziran je sekundarnim djelovanjima uslijed pretjeranog ispoljavanja farmakodinamičkih svojstava. Kao posljedica opuštanja glatkih mišića primijećeni su hemodinamički i gastrointestinalni efekti na svim ispitivanim vrstama. Na štakorima su u vrijeme brzog rasta tokom adolescencije uočeni reverzibilni efekti na kosti koji su uključivali hipertrofiju ploče rasta i hiperostozu te remodeliranje kosti metafize i dijafize. Ti efekti nisu uočeni nakon dugotrajne primjene vericigvata na odraslim štakorima i gotovo potpuno odraslim psima.

Ispitivanje na skotnim ženka štakora pokazalo je da vericigvat prolazi kroz placentu u fetus. Ispitivanja razvojne toksičnosti na štakorima uz peroralnu primjenu vericigvata tokom organogeneze nisu pokazala razvojnu toksičnost sve do izloženosti najmanje 21 puta veće od one u ljudi (na temelju AUC-a nevezanog lijeka) pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 10 mg. Na kunićima su uočeni kasni pobačaji i resorpcija ploda pri dozama toksičnima za majku koje su bile  $\geq 6$  puta veće od najveće preporučene doze za ljude. U ispitivanju prenatalne i postnatalne toksičnosti na štakorima pri dozama toksičnima za majku i izloženosti otprilike  $\geq 21$  puta većoj od najveće preporučene doze za ljude uočena je smanjena tjelesna težina potomaka koja je dovela do malo kasnijeg nicanja sjekutića i malo kasnijeg otvaranja rodnice. Pri izloženosti 49 puta većoj od najveće preporučene doze za ljude uočena je povećana učestalost mrtvorodenčadi, smanjeno preživljenje potomaka i kasnije odvajanje prepucija od glansa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete

Mikrokristalna celuloza

Umrežena karmelozanatrij

Hipromeloza 2910

Laktoza hidrat

Magnezijev stearat

Natrij laurilsulfat

#### Ovojnica

Hipromeloza 2910

Talk

Titanijev dioksid (E 171)

Željezov oksid, crveni (E 172) (samo Verquvo 5 mg)

Željezov oksid, žuti (E 172) (samo Verquvo 10 mg)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok trajanja**

3 godine

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**1.9.2023.**

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju**

Nemojte lijek čuvati na temperaturi iznad 30°C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Blisteri od PVC/PVDC/aluminijske folije u kutijama

- Verquvo 2,5 mg u blisteru u kutiji s 14 filmom obloženih tableta
- Verquvo 5 mg u kutiji s 14 filmom obloženih tableta
- Verquvo 5 mg u kutiji s 28 filmom obloženih tableta
- Verquvo 10 mg u kutiji s 14 filmom obloženih tableta
- Verquvo 28 mg u kutiji s 28 filmom obloženih tableta

#### **6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti skladno nacionalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp)

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA: (administrativno sjedište)**

Bayer Aktiengesellschaft

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51 373 Leverkusen

Njemačka

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:**

**(mjesto puštanja u promet)**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Njemačka

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o. Sarajevo

Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

#### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Verquvo, 2,5 mg, filmom obložene tablete, 2,5 mg x 14 filmom obloženih tableta (1 PVC/PVDC/Al blister sa 14 tableta), u kutiji: 04-07.3-1-1263/22 od 01.09.2023. god.

Verquvo, 5 mg, filmom obložene tablete, 5 mg x 14 filmom obloženih tableta (1 PVC/PVDC/Al blister sa 14 tableta), u kutiji: 04-07.3-1-1265/22 od 01.09.2023. god.

Verquvo, 5 mg, filmom obložene tablete, 5 mg x 28 filmom obloženih tableta (2 PVC/PVDC/Al blistera sa 28 tableta), u kutiji: 04-07.3-1-1275/22 od 01.09.2023. god.

Verquvo, 10 mg, filmom obložene tablete, 10 mg x 14 filmom obloženih tableta (1 PVC/PVDC/Al blister sa 14 tableta), u kutiji: 04-07.3-1-1264/22 od 01.09.2023. god.

Verquvo, 10 mg, filmom obložene tablete, 10 mg x 28 filmom obloženih tableta (2 PVC/PVDC/Al blistera sa 14 tableta), u kutiji: 04-07.3-1-1274/22 od 01.09.2023. god.

**Odobreno  
ALMBIH  
1.9.2023.**

**Odobreno  
ALMBIH  
1.9.2023.**