

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verquvo 2,5 mg compresse rivestite con film
Verquvo 5 mg compresse rivestite con film
Verquvo 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Verquvo 2,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di vericiguat.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 58,14 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

Verquvo 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di vericiguat.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 55,59 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

Verquvo 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di vericiguat.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 111,15 mg di lattosio (come monoidrato), vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Verquvo 2,5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore bianco, rotonda, biconvessa, con un diametro di 7 mm, con impresso "2.5" su un lato e "VC" sull'altro lato.

Verquvo 5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore marrone-rosso, rotonda, biconvessa, con un diametro di 7 mm, con impresso "5" su un lato e "VC" sull'altro lato.

Verquvo 10 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film di colore giallo-arancione, rotonda, biconvessa, con un diametro di 9 mm, con impresso "10" su un lato e "VC" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Verquvo è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica in pazienti adulti con ridotta frazione di eiezione stabilizzati dopo un recente evento di riacutizzazione che abbia richiesto una terapia per via endovenosa (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vericiguat è somministrato in associazione con altre terapie per l'insufficienza cardiaca.

Prima di iniziare il trattamento con vericiguat, occorre ottimizzare la volemia e la terapia diuretica al fine di stabilizzare i pazienti dopo l'evento di riacutizzazione, in particolare nei pazienti con livelli molto elevati del frammento amminotermiale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) (vedere paragrafo 5.1).

La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg di vericiguat una volta al giorno. La dose deve essere raddoppiata all'incirca ogni 2 settimane fino al raggiungimento della dose target di mantenimento di 10 mg una volta al giorno, in base alla tollerabilità del paziente.

Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (ipotensione sintomatica o pressione arteriosa sistolica [PAS] inferiore a 90 mmHg), si raccomanda la temporanea riduzione della dose o l'interruzione di vericiguat (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con PAS <100 mmHg (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata

Nel caso in cui venga dimenticata una dose, deve essere assunta non appena il paziente lo ricorda, lo stesso giorno in cui la dose è stata dimenticata. I pazienti non devono assumere due dosi di vericiguat nello stesso giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 15 ml/min/1,73 m² (senza dialisi). Il trattamento con vericiguat non è raccomandato nei pazienti con eGFR <15 ml/min/1,73 m² all'inizio del trattamento o in dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Il trattamento con vericiguat non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di vericiguat nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati clinici. In studi preclinici sono stati osservati degli effetti indesiderati a carico della crescita ossea (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Uso orale. Verquvo deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Compresse frantumate

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, Verquvo può essere frantumato e mescolato con acqua immediatamente prima della somministrazione (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante di altri stimolanti della guanilatociclastasi solubile (sGC), come riociguat (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Vericiguat può causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con PAS inferiore a 100 mmHg o ipotensione sintomatica all'inizio del trattamento non sono stati studiati.

Il rischio potenziale di ipotensione sintomatica deve essere considerato nei pazienti con ipovolemia, ostruzione severa all'efflusso ventricolare sinistro, ipotensione a riposo, disfunzione autonoma, anamnesi positiva per ipotensione o trattamento concomitante con antipertensivi o nitrati organici (vedere paragrafo 4.5). Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (ipotensione sintomatica o PAS inferiore a 90 mmHg), si raccomanda la temporanea riduzione della dose o l'interruzione di vericiguat (vedere paragrafo 4.2).

L'uso concomitante di vericiguat e inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5), come sildenafil, non è stato studiato in pazienti con insufficienza cardiaca e pertanto non è raccomandato, a causa del potenziale aumento del rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

I pazienti con eGFR <15 ml/min/1,73 m² all'inizio del trattamento o in dialisi non sono stati studiati, pertanto il trattamento con vericiguat non è raccomandato per questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica severa non sono stati studiati, pertanto il trattamento con vericiguat non è raccomandato per questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

La co-somministrazione di vericiguat con sostanze emodinamicamente attive non ha prodotto un effetto più che additivo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Inoltre, vericiguat ha ridotto la pressione arteriosa sistolica di circa 1-2 mmHg quando è stato co-somministrato con altri medicinali utilizzati nei pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8).

Altri stimolanti della guanilato ciclasi solubile (sGC)

Verquvo è controindicato nei pazienti già in trattamento con altri stimolanti della guanilatociclasi solubile (sGC), come riociguat (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della PDE5

In soggetti sani l'aggiunta di dosi singole di sildenafil (25, 50 o 100 mg) a dosi multiple di vericiguat (10 mg) una volta al giorno è stata associata ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (PA) in posizione seduta inferiore o uguale a 5,4 mmHg (PA sistolica/diastolica, pressione arteriosa media [PAM]) rispetto alla somministrazione di solo vericiguat. Nessuna relazione dose-dipendente è stata osservata con le diverse dosi di sildenafil.

La co-somministrazione non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione (AUC e C_{max}) a entrambi i medicinali.

L'uso concomitante di vericiguat e inibitori della PDE5, come sildenafil, non è stato studiato in pazienti con insufficienza cardiaca e pertanto non è raccomandato, a causa del potenziale aumento del rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico

In soggetti sani la somministrazione di una singola dose di vericiguat (15 mg) non ha alterato l'effetto dell'acido acetilsalicilico (500 mg) sul tempo di sanguinamento o sull'aggregazione piastrinica. Il tempo di sanguinamento o l'aggregazione piastrinica non sono cambiati durante il trattamento con solo vericiguat (15 mg).

La co-somministrazione di acido acetilsalicilico non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione (AUC e C_{max}) a vericiguat.

Warfarin

In soggetti sani la somministrazione di dosi multiple di vericiguat (10 mg) una volta al giorno non ha alterato l'effetto di una singola dose di warfarin (25 mg) sul tempo di protrombina e sulle attività dei fattori II, VII e X.

La co-somministrazione non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione (AUC e C_{max}) a entrambi i medicinali.

Combinazione di sacubitril/valsartan

In soggetti sani l'aggiunta di dosi multiple di vericiguat (2,5 mg) a dosi multiple di sacubitril/valsartan (97/103 mg) non ha avuto alcun effetto addizionale sulla pressione arteriosa in posizione seduta rispetto alla somministrazione di solo sacubitril/valsartan.

La co-somministrazione non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione (AUC e C_{max}) a entrambi i medicinali.

Nitrati organici

Nei pazienti con malattia coronarica la co-somministrazione di dosi multiple di vericiguat aumentate a 10 mg una volta al giorno non ha alterato significativamente gli effetti dei nitrati a breve e lunga durata d'azione (nitroglicerina spray e isosorbide mononitrato [ISMN]) sulla pressione arteriosa in posizione seduta. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'uso concomitante di nitrati a breve durata d'azione è stato ben tollerato. Esiste un'esperienza limitata relativa all'uso concomitante di vericiguat e nitrati a lunga durata d'azione in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nell'uomo vericiguat viene eliminato attraverso molteplici vie. La via principale è la glucuronidazione mediante UGT1A9 e UGT1A1 e, vericiguat non influenza la farmacocinetica di altri medicinali (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori di UGT1A9/1A1

Vericiguat è metabolizzato da UGT1A9 e UGT1A1. Gli inibitori di questi UGT possono provocare una maggiore esposizione a vericiguat.

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a vericiguat quando vericiguat è stato somministrato in concomitanza con acido mefenamico (inibitore di UGT1A9 da debole a moderato).

Poiché una forte inibizione di UGT1A9 o UGT1A9 /1A1 combinato non è stata testata in studi clinici di interazione farmaco-farmaco a causa della mancanza di inibitori disponibili, le conseguenze cliniche della co-somministrazione con questi medicinali sono attualmente non note.

Uso concomitante con medicinali che aumentano il pH gastrico

In pazienti con insufficienza cardiaca, la co-somministrazione con medicinali che aumentano il pH gastrico, come ad esempio inibitori della pompa protonica (omeprazolo), antagonisti dei recettori H2 o antiacidi (alluminio idrossido/magnesio idrossido), non ha influenzato l'esposizione a vericiguat quando vericiguat è stato assunto col cibo, come indicato (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni non significative

La somministrazione concomitante di medicinali che influenzano una o più vie di eliminazione di vericiguat non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di vericiguat.

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a vericiguat in caso di co-somministrazione di vericiguat con ketoconazolo (inibitore di vie multiple di CYP e del trasporto), o rifampicina (induttore di vie multiple di UGT, CYP e del trasporto).

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a midazolam (substrato di CYP3A) o a digossina (substrato di P-gp) in caso di co-somministrazione di vericiguat con questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di vericiguat in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, vericiguat non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non esistono informazioni riguardanti la presenza di vericiguat nel latte materno, sugli effetti su lattanti allattati al seno o sugli effetti sulla produzione del latte materno. Vericiguat è presente nel latte dei ratti durante l'allattamento. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con vericiguat tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di vericiguat sulla fertilità umana. In uno studio su ratti maschi e femmine, vericiguat non ha mostrato alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vericiguat altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che possono occasionalmente verificarsi capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento con vericiguat è stata ipotensione (16,4%).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La sicurezza di vericiguat è stata valutata in uno studio di fase III (VICTORIA) che includeva un totale di 2.519 pazienti trattati con vericiguat (fino a 10 mg una volta al giorno) (vedere paragrafo 5.1). La durata media dell'esposizione a vericiguat è stata di 1 anno e la durata massima di 2,6 anni.

Le reazioni avverse riportate con vericiguat ottenute da studi clinici sono elencate nella tabella sottostante in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla loro frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Cefalea
Patologie vascolari	Ipotensione	
Patologie gastrointestinali		Nausea Dispepsia Vomito Malattia da reflusso gastro-esofageo

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipotensione

Durante lo studio VICTORIA, la riduzione media della pressione arteriosa sistolica è stata di circa 1-2 mmHg superiore nei pazienti che ricevevano vericiguat rispetto al placebo. Nello studio VICTORIA, l'ipotensione è stata riportata nel 16,4% dei pazienti trattati con vericiguat rispetto al 14,9% dei pazienti trattati con placebo. Questo dato include anche l'ipotensione ortostatica, che è stata riportata nell'1,3% dei pazienti trattati con vericiguat rispetto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo. L'ipotensione sintomatica è stata riportata nel 9,1% dei pazienti trattati con vericiguat e nel 7,9% dei pazienti trattati con placebo ed è stata considerata un evento avverso serio nell'1,2% dei pazienti trattati con vericiguat e nell'1,5% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di vericiguat può causare ipotensione. Se necessario, deve essere fornito un trattamento sintomatico. È improbabile che il medicinale sia rimosso dall'emodialisi a causa del forte legame con le proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, altri vasodilatatori usati nelle malattie cardiache, codice ATC: C01DX22

Meccanismo d'azione

Vericiguat è uno stimolante della guanilato ciclasi solubile (sGC). L'insufficienza cardiaca è associata ad una compromissione della sintesi di ossido nitrico (NO) e a una diminuzione dell'attività del suo recettore, la sGC. Il deficit di guanosina monofosfato ciclico (cGMP) derivato dalla sGC contribuisce alla disfunzione miocardica e vascolare. Vericiguat ripristina il relativo deficit nella via NO-sGC-cGMP stimolando direttamente la sGC, indipendentemente e in sinergia con NO, per aumentare i livelli di cGMP intracellulare, in modo da poter migliorare sia la funzionalità miocardica sia quella vascolare.

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di vericiguat sono coerenti con la modalità di azione di uno stimolante della sGC, con risultante rilassamento della muscolatura liscia e vasodilatazione.

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo (SOCRATES-REDUCED) in pazienti con insufficienza cardiaca, vericiguat ha dimostrato una riduzione dose-dipendente di NT-proBNP, un biomarcatore dell'insufficienza cardiaca, rispetto al placebo quando aggiunto allo standard di cura. Nello studio VICTORIA, la riduzione stimata di NT-proBNP dal basale alla settimana 32 è stata maggiore nei pazienti che ricevevano vericiguat rispetto al placebo (vedere Efficacia e sicurezza clinica).

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio sull'intervallo QT in pazienti con malattia coronarica stabile, la somministrazione di 10 mg di vericiguat allo *steady state* non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante, il massimo prolungamento medio dell'intervallo QTcF non ha superato 6 ms (limite superiore dell'IC 90% <10 ms).

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di vericiguat sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo e guidato dagli eventi (VICTORIA) che ha confrontato vericiguat e placebo in 5.050 pazienti adulti con insufficienza cardiaca sintomatica cronica (classe NYHA II-IV) e frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 45% in seguito ad un evento di riacutizzazione dell'insufficienza cardiaca (IC). Un evento di riacutizzazione dell'IC cronica era definito come ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nei 6 mesi prima della randomizzazione o uso di diuretici IV in regime ambulatoriale per insufficienza cardiaca nei 3 mesi prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati trattati fino alla dose target di mantenimento di vericiguat di 10 mg una volta al giorno o con placebo in associazione alle terapie standard per l'IC. La terapia è stata iniziata alla dose di 2,5 mg di vericiguat una volta al giorno e incrementata, a intervalli di circa 2 settimane, a 5 mg una volta al giorno e, in seguito, a 10 mg una volta al giorno, in base alla tollerabilità. Dopo circa 1 anno, l'89% dei pazienti trattati con vericiguat e il 91% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto la dose target di 10 mg in aggiunta ad altre terapie per l'IC.

L'endpoint primario era il tempo al primo evento composto di morte per cause cardiovascolari (CV) o di ospedalizzazione per IC. Il follow-up mediano per l'endpoint primario è stato di 11 mesi. I pazienti del gruppo vericiguat sono stati trattati per una durata media di 1 anno e fino a 2,6 anni.

L'età media della popolazione studiata era 67 anni, di cui un totale di 1.596 (63%) pazienti trattati con vericiguat era di età pari o superiore a 65 anni e 783 (31%) pazienti trattati con vericiguat era di età pari o superiore a 75 anni. Al momento della randomizzazione, il 58,9% dei pazienti era in classe NYHA II, il 39,7% era in classe NYHA III e l'1,3% era in classe NYHA IV. La LVEF media era del 28,9%, circa la metà dei pazienti aveva una LVEF <30% e il 14,3% dei pazienti aveva una LVEF compresa tra il 40% e il 45%. Le patologie concomitanti più frequentemente riportate, oltre all'IC, includevano ipertensione (79%), malattia coronarica (58%), iperlipidemia (57%), diabete mellito (47%), fibrillazione atriale (45%) e infarto miocardico (42%). Al momento della randomizzazione, l'eGFR medio era 62 ml/min/1,73 m² (88% dei pazienti >30 ml/min/1,73 m²; 10% dei pazienti ≤30 ml/min/1,73 m²). Nello studio VICTORIA, il 67% dei pazienti è stato arruolato entro 3 mesi da un'ospedalizzazione per IC; il 17% è stato arruolato entro 3-6 mesi da un'ospedalizzazione per IC e il 16% è stato arruolato entro 3 mesi dal trattamento ambulatoriale con diuretici IV. Il livello mediano di NT-proBNP era di 2.816 pg/ml al momento della randomizzazione.

Al basale, più del 99% dei pazienti era trattato con altre terapie per l'IC, ivi compresi beta-bloccanti (93%), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) (73%), antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi (MRA) (70%), una combinazione di un inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisin (ARNI) (15%), ivabradina (6%), defibrillatori cardiaci impiantabili (28%) e pacemaker biventricolari (15%). Il 91% dei pazienti era trattato con 2 o più medicinali per l'IC (beta-bloccante, qualsiasi inibitore del sistema renina-angiotensina [RAS] o MRA) e il 60% dei pazienti era trattato con tutti e 3. Il 3% dei pazienti assumeva un inibitore del co-trasportatore di sodio e glucosio 2 (SGLT2).

Vericiguat si è dimostrato superiore al placebo nel ridurre il rischio di morte CV o ospedalizzazione per IC sulla base di un'analisi *time-to-event*. Nel corso dello studio, la riduzione del rischio assoluto (RRA) annualizzata con vericiguat rispetto al placebo è stata del 4,2%. Pertanto, 24 pazienti dovranno essere trattati per un periodo medio di 1 anno per prevenire 1 evento dell'endpoint primario. L'effetto del trattamento ha determinato una riduzione del rischio di morte CV, dell'ospedalizzazione per IC, della mortalità per tutte le cause o ospedalizzazione per IC e del numero totale di ospedalizzazioni per IC (vedere tabella 2 e figura 1).

Tabella 2: Effetto del trattamento sull'endpoint primario composto, sui suoi componenti e sugli endpoint secondari

	Vericiguat N = 2.526	Placebo N = 2.524	Confronto tra i trattamenti
	n (%) [% annuale ¹]	n (%) [% annuale ¹]	Hazard Ratio (IC 95%) ² [% RRA annualizzata] ⁴
Endpoint primario			
Composito di morte CV o ospedalizzazione per IC ⁵	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82, 0,98) p = 0,019 ³ [4,2]
Morte CV	206 (8,2)	225 (8,9)	
Ospedalizzazione per IC	691 (27,4)	747 (29,6)	
Endpoint secondari			
Morte CV	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81, 1,06)
Ospedalizzazione per IC	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81, 1,00)
Composito di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazione per IC ⁵	957 (37,9) [35,9]	1.032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83, 0,98)
Numero totale di ospedalizzazioni per IC (prime e ricorrenti)	1.223 [38,3]	1.336 [42,4]	0,91 (0,84, 0,99) ⁶

¹ Totale pazienti con un evento per 100 anni-paziente a rischio.

² Hazard ratio (vericiguat verso placebo) e intervallo di confidenza da un modello dei rischi proporzionali di Cox.

³ Dal log-rank test. Il valore p si applica solo ad HR e non alla RRA annualizzata.

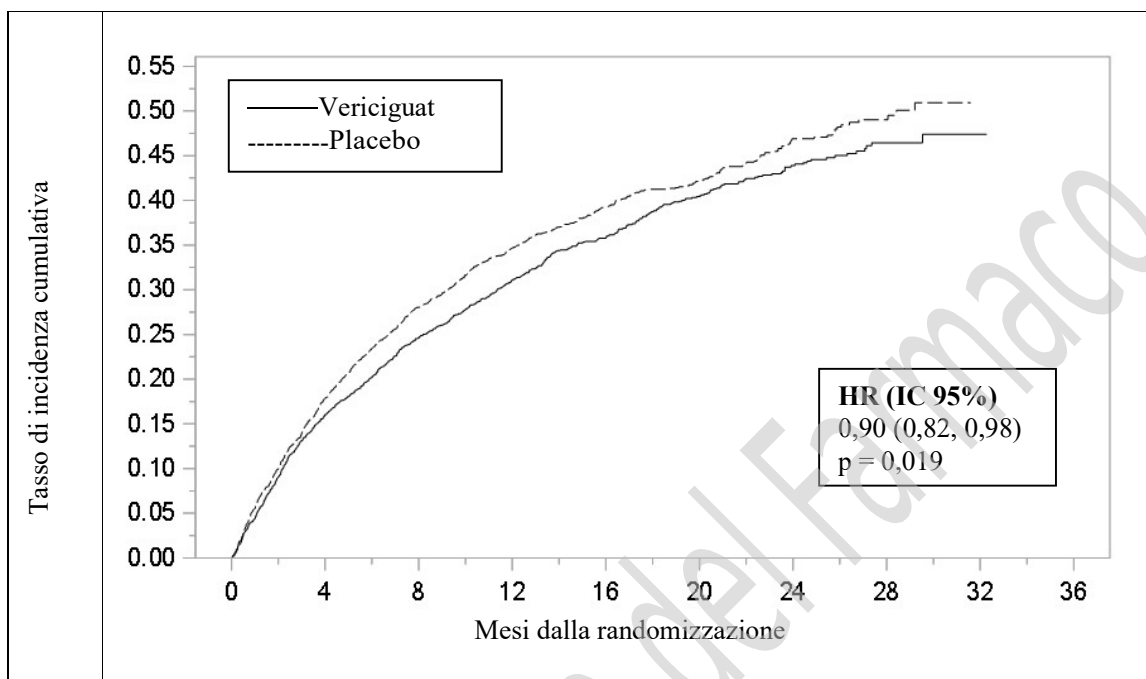
⁴ Riduzione del rischio assoluto annualizzata, calcolata come differenza (placebo-vericiguat) in % annuale.

⁵ Per i pazienti con eventi multipli, viene contato solo il primo evento che contribuisce all'endpoint composito.

⁶ Hazard ratio (vericiguat verso placebo) e intervallo di confidenza da un modello Andersen-Gill.

N = numero di pazienti nella popolazione *Intent-to-treat* (ITT); n = numero di pazienti con un evento.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composto: tempo alla prima insorgenza di morte CV o ospedalizzazione per IC

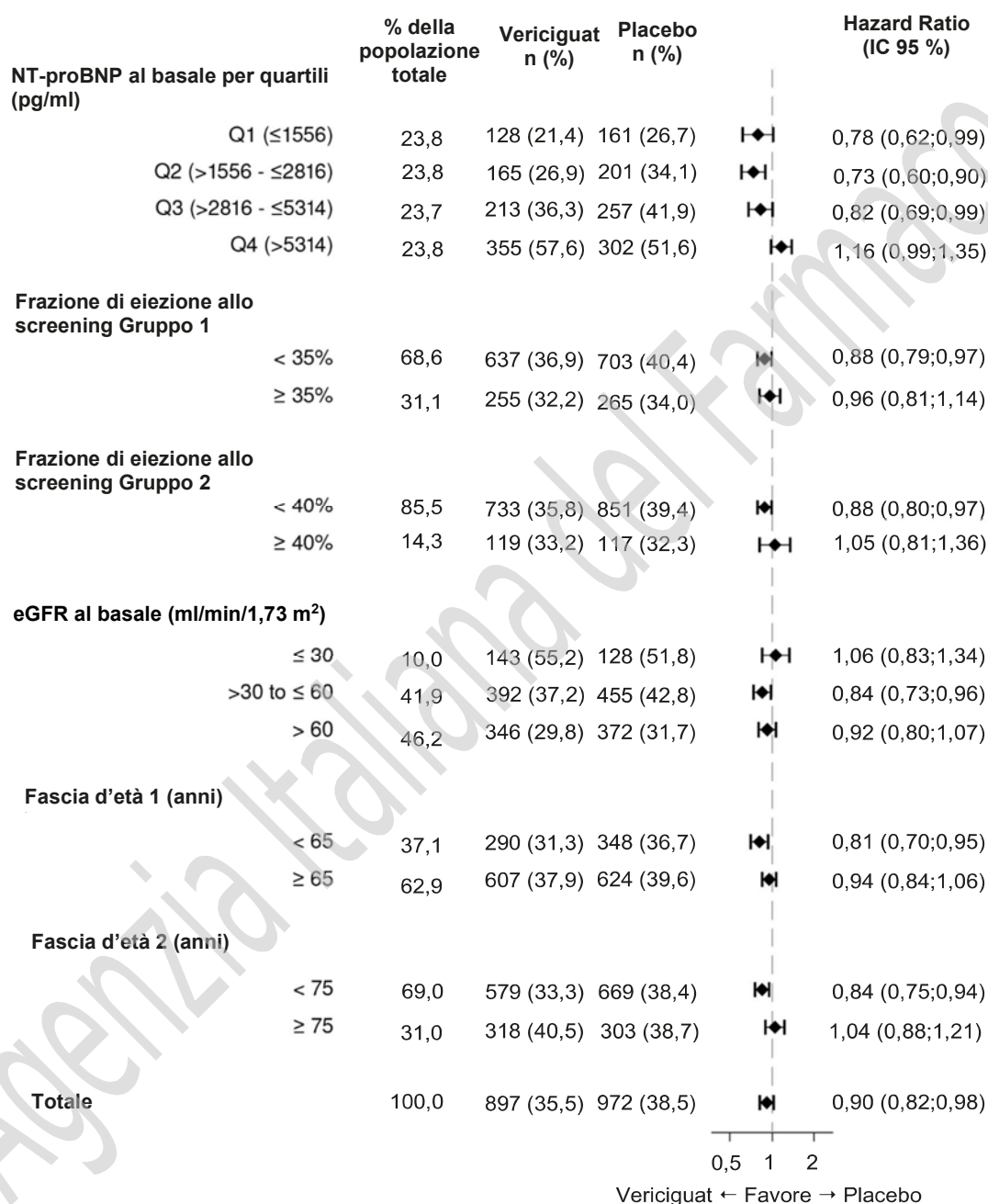


Numero di soggetti a rischio

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

Una vasta gamma di caratteristiche demografiche, caratteristiche della malattia al basale e medicinali concomitanti al basale è stata esaminata per stabilire la loro influenza sugli esiti. In generale, i risultati per l'endpoint primario composto sono risultati coerenti nei diversi sottogruppi. I risultati delle analisi pre-specificate relative a sottogruppi selezionati sono mostrati nella figura 2.

Figura 2: Endpoint primario composito (tempo alla prima insorgenza di morte CV o di ospedalizzazione per IC) – analisi pre-spesificate per sottogruppi selezionati



I pazienti con livelli molto elevati di NT-proBNP potrebbero non essere in condizioni completamente stabili e quindi richiedere un'ulteriore ottimizzazione della volemia e della terapia diuretica (vedere paragrafi 4.1 e 4.2).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Verquvo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'insufficienza ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Introduzione generale

Vericiguat mostra una farmacocinetica indipendente dal tempo con una variabilità da bassa a moderata quando somministrato col cibo. La farmacocinetica è proporzionale alla dose nei volontari sani e leggermente meno che proporzionale alla dose nei pazienti con insufficienza cardiaca. Vericiguat si accumula nel plasma fino al 155-171% e raggiunge lo *steady state* farmacocinetico dopo circa 6 giorni. I parametri farmacocinetici medi di popolazione allo stato *steady state* di vericiguat nei pazienti con insufficienza cardiaca sono riassunti nella tabella 3. Si stima che l'esposizione allo *steady state* nei pazienti con insufficienza cardiaca sia di circa il 20% superiore rispetto a quella nei volontari sani.

Tabella 3: Modello farmacocinetico di popolazione basato sulla media geometrica allo *steady state* (%CV) dei parametri farmacocinetici (PK) del plasma di 2,5 mg, 5 mg o 10 mg di vericiguat in pazienti con insufficienza cardiaca (n = 2.321)

Parametri PK	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)

Assorbimento

Quando vericiguat viene assunto con il cibo, la biodisponibilità assoluta è elevata (93%). La biodisponibilità (AUC) e i livelli plasmatici di picco (C_{max}) di vericiguat somministrato per via orale in forma di compressa frantumata in acqua sono paragonabili a quelli di una compressa intera (vedere paragrafo 4.2).

Effetto del cibo

La somministrazione di vericiguat con un pasto ad elevato contenuto lipidico e calorico aumenta il T_{max} da circa 1 ora (a digiuno) a circa 4 ore (a stomaco pieno), riduce la variabilità farmacocinetica e aumenta l'esposizione a vericiguat del 19% (AUC) e 9% (C_{max}) per la compressa da 5 mg e del 44% (AUC) e del 41% (C_{max}) per la compressa da 10 mg rispetto allo stato di digiuno. Risultati simili sono stati ottenuti quando vericiguat è stato somministrato con un pasto a basso contenuto lipidico ed elevato contenuto di carboidrati. Pertanto, Verquvo deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo *steady state* di vericiguat in soggetti sani è di circa 44 l. Il legame di vericiguat con le proteine plasmatiche corrisponde a circa il 98%, con l'albumina sierica come principale componente di legame. Il legame di vericiguat con le proteine plasmatiche non è alterato da compromissione renale o epatica.

Biotrasformazione

La glucuronidazione è la principale via di biotrasformazione di vericiguat per formare un N-glucuronide, il quale è farmacologicamente inattivo e costituisce il principale componente correlato al farmaco nel plasma. L'N-glucuronide rappresenta il 72% dell'AUC totale del farmaco, mentre il 28% dell'AUC totale del farmaco è dato dalla sostanza progenitrice, vericiguat. L'N-glucuronidazione è

catalizzata prevalentemente da UGT1A9, oltre che da UGT1A1. Il metabolismo mediato da CYP è una via di clearance minore (<5%).

Il potenziale effetto del polimorfismo genetico correlato all'UGT non è stato studiato data la variabilità interindividuale da bassa a moderata di vericiguat (vedere tabella 3). La titolazione di vericiguat mitiga l'impatto clinico di potenziali cambiamenti nell'esposizione (vedere paragrafo 4.2).

Eliminazione

Vericiguat è un farmaco a bassa clearance (1,6 l/h in soggetti sani). L'emivita è di circa 20 ore nei soggetti sani e di 30 ore nei pazienti con insufficienza cardiaca. In seguito alla somministrazione orale di [¹⁴C]-vericiguat in soggetti sani, circa il 53% della dose è stato escreto nelle urine (principalmente come N-glucuronide), e il 45% della dose è stato escreto nelle feci (principalmente come vericiguat, probabilmente a seguito dell'escrezione dell'N-glucuronide nella bile, seguita da idrolisi ad opera della microflora intestinale con riconversione a vericiguat).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza cardiaca e compromissione renale lieve, moderata e severa ma non richiedente dialisi, l'esposizione media (AUC) di vericiguat è aumentata rispettivamente del 5%, 13% e 20%, rispetto ai pazienti con normale funzione renale. Queste differenze nell'esposizione non sono considerate clinicamente rilevanti. La farmacocinetica di vericiguat non è stata studiata nei pazienti con eGFR <15 ml/min/1,73 m² all'inizio del trattamento od in dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In uno specifico studio clinico di farmacologia, nei soggetti partecipanti altrimenti sani che presentavano compromissione renale lieve, moderata e severa, l'esposizione media a vericiguat (AUC del farmaco libero normalizzata per il peso corporeo) dopo una singola dose è risultata più alta rispettivamente dell'8%, del 73% e del 143% rispetto ai controlli sani.

L'apparente discrepanza riscontrata tra lo specifico studio clinico di farmacologia e l'analisi nei pazienti con insufficienza cardiaca per quanto riguarda l'effetto della compromissione renale sull'esposizione a vericiguat potrebbe essere imputabile alle differenze di disegno e di dimensioni degli studi.

Compromissione epatica

Non è stato osservato alcun aumento rilevante dell'esposizione (AUC della frazione non legata) nei soggetti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh A), con un'esposizione media a vericiguat superiore del 21% rispetto ai soggetti sani con normale funzione epatica. Nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), l'esposizione media a vericiguat è risultata di circa il 47% superiore rispetto ai soggetti sani con normale funzione epatica. La farmacocinetica di vericiguat non è stata studiata nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Effetti di età, peso corporeo, sesso, etnia, razza e livelli NT-proBNP al basale

Sulla base di un'analisi integrata di farmacocinetica di popolazione in pazienti con insufficienza cardiaca trattati con vericiguat, l'età (23-98 anni), il peso corporeo, il sesso, l'etnia, la razza e i livelli NT-proBNP al basale non hanno un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vericiguat (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Non sono ancora stati effettuati studi su vericiguat nei pazienti pediatrici.

Valutazione *in vitro* delle interazioni tra medicinali

Vericiguat è un substrato sia di UGT1A9 sia di UGT1A1 (vedere paragrafo 4.5). Gli studi *in vitro* indicano che vericiguat e il suo N-glucuronide non sono né inibitori delle principali isoforme di CYP

(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) o delle isoforme di UGT (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 e 2B7), né induttori di CYP1A2, 2B6 e 3A4, a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Vericiguat è un substrato dei trasportatori della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP) e non è un substrato del trasportatore di cationi organici (OCT1) o dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3). Vericiguat e il suo N-glucuronide non sono inibitori dei trasportatori di farmaci, compresi P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2K, a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Nel complesso, questi dati indicano come sia improbabile che la somministrazione di vericiguat influenzi la farmacocinetica dei medicinali somministrati in concomitanza che siano substrati di questi enzimi o trasportatori.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità maschile e femminile.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, il profilo tossicologico è stato caratterizzato da effetti secondari a un'esagerata farmacodinamica. Secondariamente al rilassamento della muscolatura liscia sono stati notati effetti emodinamici e gastrointestinali in tutte le specie studiate.

Nei ratti adolescenti in rapida crescita, sono stati osservati effetti ossei reversibili consistenti in ipertrofia della placca di crescita, iperostosi e rimodellamento dell'osso metafisario e diafisario. Questi effetti non sono stati osservati dopo la somministrazione cronica di vericiguat a ratti adulti e cani quasi adulti.

Uno studio in ratte gravide ha mostrato che vericiguat viene trasferito al feto attraverso la placenta. Gli studi di tossicità dello sviluppo in ratti con vericiguat somministrato per via orale durante l'organogenesi non hanno mostrato tossicità per lo sviluppo fino ad almeno 21 volte l'esposizione nell'uomo (basata sull'AUC della frazione non legata) alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 10 mg. Nei conigli sono stati osservati aborti tardivi e riassorbimenti, a dosi tossiche materne pari a ≥ 6 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD. In uno studio di tossicità pre-/postnatale in ratti, a dosi tossiche materne pari a circa ≥ 21 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD è stato osservato un ridotto aumento ponderale dei cuccioli con conseguente leggero ritardo nell'eruzione degli incisivi e un leggero ritardo nell'apertura vaginale. Una maggiore incidenza di nati morti, una minore sopravvivenza dei cuccioli e un ritardo nella separazione balano-prepuziale sono stati osservati a dosi tossiche materne pari a 49 volte l'esposizione nell'uomo alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa 2910
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato

Rivestimento con film

Ipromellosa 2910
Talco
Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro rosso (E 172) (solo Verquvo 5 mg)
Ossido di ferro giallo (E 172) (solo Verquvo 10 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/foglio di alluminio in scatole da 14, 28 o 98 compresse rivestite con film o blister perforati divisibili per dose unitaria in scatole da 10 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film.
Blister in PP/foglio di alluminio in scatole da 14, 28 o 98 compresse rivestite con film o blister perforati divisibili per dosi unitarie in scatole da 10 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film.
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Verquvo 2,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1561/001-011

Verquvo 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1561/012-022

Verquvo 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/21/1561/023-033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).