

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verquvo 2,5 mg Filmtabletten
Verquvo 5 mg Filmtabletten
Verquvo 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Verquvo 2,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Vericiguat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 58,14 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Verquvo 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Vericiguat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 55,59 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Verquvo 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Vericiguat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 111,15 mg Lactose (als Monohydrat), siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Verquvo 2,5 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe, weiße Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm, mit der Prägung „2.5“ auf der einen Seite und „VC“ auf der anderen Seite.

Verquvo 5 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe, braun-rote Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm, mit der Prägung „5“ auf der einen Seite und „VC“ auf der anderen Seite.

Verquvo 10 mg Filmdabletten

Runde, bikonvexe, gelb-orange Filmdablette mit einem Durchmesser von 9 mm, mit der Prägung „10“ auf der einen Seite und „VC“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vericiguat wird zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet.

Bevor die Behandlung mit Vericiguat begonnen wird, sollte darauf geachtet werden, Volumenstatus und Diuretikatherapie zu optimieren, um die Patienten nach dem Dekompensationsereignis zu stabilisieren, insbesondere bei Patienten mit sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Vericiguat einmal täglich. Die Dosis sollte etwa alle 2 Wochen verdoppelt werden, bis die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg einmal täglich erreicht ist, sofern der Patient dies verträgt.

Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (symptomatische Hypotonie oder systolischer Blutdruck [SBD] unter 90 mmHg), wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Vericiguat empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung sollte nicht bei Patienten mit einem SBD < 100 mmHg begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgelassene Dosis

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte diese am selben Tag der ausgelassenen Dosis nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Patienten sollten nicht zwei Dosen Vericiguat am selben Tag einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 15 ml/min/1,73 m² (ohne Dialyse) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² zu Behandlungsbeginn oder bei Dialysepatienten wird eine Behandlung mit Vericiguat nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird eine Behandlung mit Vericiguat nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vericiguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. In präklinischen Studien wurden unerwünschte Wirkungen auf das Knochenwachstum beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Verquvo sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zerstoßene Tabletten

Für Patienten, die nicht in der Lage sind ganze Tabletten zu schlucken, kann Verquvo unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser gemischt werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung anderer Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) wie z. B. Riociguat (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Vericiguat kann eine symptomatische Hypotonie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einem SBD unter 100 mmHg oder einer symptomatischen Hypotonie zu Behandlungsbeginn wurden nicht untersucht.

Die Möglichkeit einer symptomatischen Hypotonie sollte bei Patienten mit Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, Hypotonie im Ruhezustand, autonomer Dysfunktion, Hypotonie in der Krankengeschichte oder gleichzeitiger Behandlung mit Antihypertensiva oder organischen Nitraten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (symptomatische Hypotonie oder SBD unter 90 mmHg), wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Vericiguat empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Eine gleichzeitige Anwendung von Vericiguat und PDE-5-Hemmern wie z. B. Sildenafil wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht untersucht und wird daher aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos für eine symptomatische Hypotonie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer eGFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Behandlungsbeginn sowie Dialysepatienten wurden nicht untersucht, deshalb wird die Behandlung mit Vericiguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht, deshalb wird die Behandlung mit Vericiguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Vericiguat mit hämodynamisch wirksamen Substanzen hatte keine mehr als additive Wirkung zur Folge (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Darüber hinaus verringerte Vericiguat den systolischen Blutdruck um etwa 1 bis 2 mmHg bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Andere Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC)

Verquvo ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig andere Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) wie z. B. Riociguat anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

PDE-5-Hemmer

Die Gabe von Einzeldosen Sildenafil (25, 50 oder 100 mg) zusätzlich zu mehreren Dosen Vericiguat (10 mg) einmal täglich war bei gesunden Probanden mit einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks (BD) im Sitzen um bis zu 5,4 mmHg (systolischer/diastolischer BD, mittlerer arterieller Druck [MAD]) verbunden im Vergleich zur Anwendung von Vericiguat allein. Ein dosisabhängiger Trend war bei den verschiedenen Sildenafil-Dosen nicht erkennbar.

Eine gleichzeitige Gabe ging nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition (AUC und $C_{\max}$) eines der beiden Arzneimittel einher.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vericiguat und PDE-5-Hemmern wie z. B. Sildenafil wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht untersucht und wird daher aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos für eine symptomatische Hypotonie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Die Gabe einer Einzeldosis Vericiguat (15 mg) veränderte bei gesunden Probanden nicht die Wirkung von Acetylsalicylsäure (500 mg) auf die Blutungszeit oder die Thrombozytenaggregation.

Blutungszeit oder Thrombozytenaggregation veränderten sich nicht unter der Behandlung mit Vericiguat (15 mg) allein.

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure war nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Vericiguat-Exposition (AUC und $C_{\max}$) verbunden.

Warfarin

Die Gabe mehrerer Dosen Vericiguat (10 mg) einmal täglich veränderte bei gesunden Probanden nicht die Wirkung einer Einzeldosis Warfarin (25 mg) auf die Prothrombinzeit und die Aktivitäten der Faktoren II, VII und X.

Die gemeinsame Gabe ging nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition (AUC und $C_{\max}$) eines der beiden Arzneimittel einher.

Kombination von Sacubitril/Valsartan

Die Gabe von mehreren Dosen Vericiguat (2,5 mg) zusätzlich zu mehreren Dosen Sacubitril/Valsartan (97/103 mg) hatte bei gesunden Probanden keine zusätzliche Wirkung auf den Blutdruck im Sitzen verglichen mit der Gabe von Sacubitril/Valsartan allein.

Die gemeinsame Gabe ging nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition (AUC und $C_{\max}$) eines der beiden Arzneimittel einher.

Organische Nitrate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer Dosen Vericiguat aufdosiert auf 10 mg einmal täglich führte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu keiner signifikanten Veränderung der Wirkung von kurz- und langwirksamen Nitraten (Nitroglycerin-Spray und Isosorbidmononitrat [ISMN]) auf den Blutdruck im Sitzen. Die gleichzeitige Anwendung von kurzwirksamen Nitraten wurde von Patienten

mit Herzinsuffizienz gut vertragen. Zur gleichzeitigen Anwendung von Vericiguat und langwirksamen Nitraten bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Vericiguat wird beim Menschen über mehrere Wege eliminiert. Der dominierende Weg ist eine Glucuronidierung über UGT1A9 und UGT1A1. Vericiguat beeinflusst die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel nicht (siehe Abschnitt 5.2).

UGT1A9/1A1-Inhibitoren

Vericiguat wird durch UGT1A9 und UGT1A1 metabolisiert. Inhibitoren dieser UGTs können zu einer erhöhten Vericiguat-Exposition führen.

Es wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Vericiguat-Exposition beobachtet, wenn Vericiguat zusammen mit Mefenaminsäure (schwacher bis mittelstarker UGT1A9-Inhibitor) gegeben wurde.

Da eine starke Hemmung von UGT1A9 oder kombiniert von UGT1A9/1A1 in klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien aufgrund des Fehlens verfügbarer Inhibitoren nicht untersucht wurde, sind die klinischen Folgen einer gemeinsamen Gabe mit solchen Arzneimitteln derzeit unbekannt.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Die gemeinsame Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wie z. B. Protonenpumpenhemmer (Omeprazol), H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida (Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid), hatte keinen Einfluss auf die Vericiguat-Exposition, wenn Vericiguat von Patienten mit Herzinsuffizienz wie vorgeschrieben zu einer Mahlzeit eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Keine signifikanten Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die einen oder mehrere Eliminationswege von Vericiguat beeinflussen, hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vericiguat.

Es wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Vericiguat-Exposition beobachtet, wenn Vericiguat gemeinsam mit Ketoconazol („Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP- und Transporter-Proteine) oder Rifampicin („Multi-Pathway-Induktor“ für UGT-, CYP- und Transporter-Proteine) angewendet wurde.

Es wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Exposition gegenüber Midazolam (CYP3A-Substrat) oder Digoxin (P-gp-Substrat) beobachtet, wenn Vericiguat mit diesen Arzneimitteln gleichzeitig angewendet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vericiguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei gleichzeitig auftretender Toxizität für das Muttertier gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte Vericiguat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung von Vericiguat in die Muttermilch, zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Vericiguat ist in der

Milch von säugenden Ratten vorhanden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Vericiguat verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Vericiguat zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Vericiguat auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie an männlichen und weiblichen Ratten zeigte Vericiguat keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vericiguat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung während der Behandlung mit Vericiguat war Hypotonie (16,4 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Vericiguat wurde in einer Phase-III-Studie (VICTORIA) untersucht, in der insgesamt 2.519 Patienten mit Vericiguat behandelt wurden (bis zu 10 mg einmal täglich) (siehe Abschnitt 5.1). Die mittlere Dauer der Vericiguat-Exposition betrug 1 Jahr und die maximale Dauer 2,6 Jahre.

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen von Vericiguat sind in der nachfolgenden Tabelle gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerz
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Dyspepsie Erbrechen Gastro-ösophageale Refluxkrankheit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie

Im Verlauf der VICTORIA-Studie war die mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks bei Patienten, die Vericiguat erhielten, ungefähr 1 bis 2 mmHg größer als unter Placebo. In VICTORIA wurde bei 16,4 % der mit Vericiguat behandelten Patienten eine Hypotonie berichtet, verglichen mit 14,9 % der Patienten unter Placebo. Dies schließt auch eine orthostatische Hypotonie mit ein, die bei 1,3 % der mit Vericiguat behandelten Patienten berichtet wurde, verglichen mit 1,0 % der Patienten unter Placebo. Eine symptomatische Hypotonie wurde bei 9,1 % der mit Vericiguat behandelten Patienten berichtet und bei 7,9 % der Patienten unter Placebo. Diese wurde bei 1,2 % der mit Vericiguat behandelten Patienten und 1,5 % der Patienten unter Placebo als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Vericiguat kann eine Hypotonie hervorrufen. Bei Bedarf sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund der starken Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, ATC-Code: C01DX22

Wirkmechanismus

Vericiguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC). Herzinsuffizienz steht in Zusammenhang mit einer gestörten Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) und einer verringerten Aktivität seines Rezeptors, sGC. Ein Mangel an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), das durch sGC gebildet wird, trägt zur myokardialen und vaskulären Funktionsstörung bei. Vericiguat beseitigt den relativen Mangel im NO-sGC-cGMP-Signalweg, indem es sGC direkt stimuliert, unabhängig von und in Synergie mit NO. Dadurch werden die intrazellulären cGMP-Spiegel erhöht, was sowohl die myokardiale als auch die vaskuläre Funktion verbessern kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Vericiguat stimmen mit dem Wirkmechanismus eines sGC-Stimulators überein, der eine Relaxation der glatten Muskulatur und Vasodilatation zur Folge hat.

In einer 12-wöchigen, placebokontrollierten Dosisfindungsstudie (SOCRATES-REDUCED) bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte Vericiguat im Vergleich zu Placebo eine dosisabhängige Verringerung von NT-proBNP, einem Biomarker für Herzinsuffizienz, wenn es zur Standardtherapie hinzugefügt wurde. In VICTORIA war die geschätzte Verringerung von NT-proBNP gegenüber dem Ausgangswert in Woche 32 bei Patienten, die Vericiguat erhalten hatten, größer als unter Placebo (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit).

Kardiale Elektrophysiologie

In einer speziellen QT-Studie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung führte die Gabe von 10 mg Vericiguat im Steady State zu keiner Verlängerung des QT-Intervalls in einem klinisch relevanten Ausmaß, d. h. die maximale mittlere Verlängerung des QTcF-Intervalls war nicht größer als 6 ms (obere Grenze des 90%-KI < 10 ms).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vericiguat wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, ereignisgesteuerten, multizentrischen Parallelgruppenstudie (VICTORIA) untersucht, in der Vericiguat und Placebo bei 5.050 erwachsenen Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 45 % nach einem Ereignis aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz verglichen wurden. Ein Ereignis aufgrund einer sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz war definiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in den 6 Monaten vor der Randomisierung oder Anwendung von ambulant verabreichten i.v.-Diuretika aufgrund von Herzinsuffizienz in den 3 Monaten vor der Randomisierung.

Die Patienten wurden bis zur angestrebten Erhaltungsdosis von 10 mg Vericiguat einmal täglich oder entsprechend mit Placebo zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien behandelt. Die Therapie wurde mit 2,5 mg Vericiguat einmal täglich begonnen und in Intervallen von etwa 2 Wochen je nach Verträglichkeit auf 5 mg einmal täglich und dann auf 10 mg einmal täglich erhöht. Nach ungefähr 1 Jahr erhielten 89 % der mit Vericiguat behandelten Patienten und 91 % der mit Placebo behandelten Patienten die 10-mg-Zieldosis zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Ereignis aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für den primären Endpunkt betrug 11 Monate. Die Patienten wurden durchschnittlich 1 Jahr und bis zu 2,6 Jahre lang mit Vericiguat behandelt.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 67 Jahre. Insgesamt 1.596 (63 %) der mit Vericiguat behandelten Patienten waren 65 Jahre und älter, und 783 (31 %) der mit Vericiguat behandelten Patienten waren 75 Jahre und älter. Bei Randomisierung waren 58,9 % der Patienten in NYHA-Klasse II, 39,7 % in NYHA-Klasse III und 1,3 % in NYHA-Klasse IV. Die mittlere LVEF betrug 28,9 %, ungefähr die Hälfte aller Patienten hatte eine LVEF < 30 % und 14,3 % der Patienten hatten eine LVEF zwischen 40 % und 45 %. Die am häufigsten berichteten Erkrankungen in der Krankengeschichte neben einer Herzinsuffizienz waren Hypertonie (79 %), koronare Herzerkrankung (58 %), Hyperlipidämie (57 %), Diabetes mellitus (47 %), Vorhofflimmern (45 %) und Myokardinfarkt (42 %). Bei Randomisierung betrug die mittlere eGFR 62 ml/min/1,73 m² (bei 88 % der Patienten > 30 ml/min/1,73 m²; bei 10 % der Patienten ≤ 30 ml/min/1,73 m²). 67 % der Patienten in VICTORIA wurden innerhalb von 3 Monaten nach einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in die Studie aufgenommen, 17 % wurden innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aufgenommen und 16 % wurden innerhalb von 3 Monaten nach einer ambulanten Behandlung mit i.v.-Diuretika aufgenommen. Der mittlere NT-proBNP-Spiegel betrug 2.816 pg/ml bei Randomisierung.

Zu Studienbeginn wurden mehr als 99 % der Patienten mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien behandelt, darunter Betablocker (93 %), Angiotensin-Konversionsenzym-(ACE-)Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) (73 %), Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) (70 %), eine Kombination aus Angiotensin-Rezeptor- und Neprilysin-Inhibitor (ARNI) (15 %), Ivabradin (6 %), implantierbare Herzdefibrillatoren (28 %) und biventrikuläre Herzschrittmacher (15 %). 91 % der Patienten wurden mit 2 oder mehr Herzinsuffizienz-Arzneimitteln behandelt (Betablocker, ein Renin-Angiotensin-System-[RAS]-Inhibitor oder MRA) und 60 % der Patienten wurden mit allen drei behandelt. 3 % der Patienten wurden mit einem Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitor behandelt.

Vericiguat zeigte sich hinsichtlich der Risikoreduktion für einen kardiovaskulären Tod oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gegenüber Placebo überlegen auf Grundlage einer Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse. Im Verlauf der Studie betrug die jährliche absolute Risikoreduktion (ARR) unter Vericiguat 4,2 % im Vergleich zu Placebo. Daher müssten 24 Patienten durchschnittlich 1 Jahr behandelt werden, um 1 primäres Endpunktereignis zu verhindern. Der Behandlungseffekt zeigte eine Verringerung des Risikos für einen kardiovaskulären Tod, für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, für die Gesamtmortalität oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und für die Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1).

Tabelle 2: Behandlungseffekt für den primären kombinierten Endpunkt, seine Komponenten und die sekundären Endpunkte

	Vericiguat N = 2.526	Placebo N = 2.524	Behandlungsvergleich
	n (%) [pro Jahr in %¹]	n (%) [pro Jahr in %¹]	Hazard Ratio (95 %-KI)² [jährliche ARR in %]⁴
Primärer Endpunkt			
Kombination von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ⁵	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82; 0,98) p = 0,019 ³ [4,2]
Kardiovaskulärer Tod	206 (8,2)	225 (8,9)	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	691 (27,4)	747 (29,6)	
Sekundäre Endpunkte			
Kardiovaskulärer Tod	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81; 1,06)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81; 1,00)
Kombination von Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ⁵	957 (37,9) [35,9]	1.032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83; 0,98)
Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Erst- und Folgeeinweisung)	1.223 [38,3]	1.336 [42,4]	0,91 (0,84; 0,99) ⁶

¹ Gesamtanzahl Patienten mit einem Ereignis pro 100 Risikopatientenjahre.

² Hazard Ratio (Vericiguat gegenüber Placebo) und Konfidenzintervall nach proportionalem Hazard-Modell nach Cox.

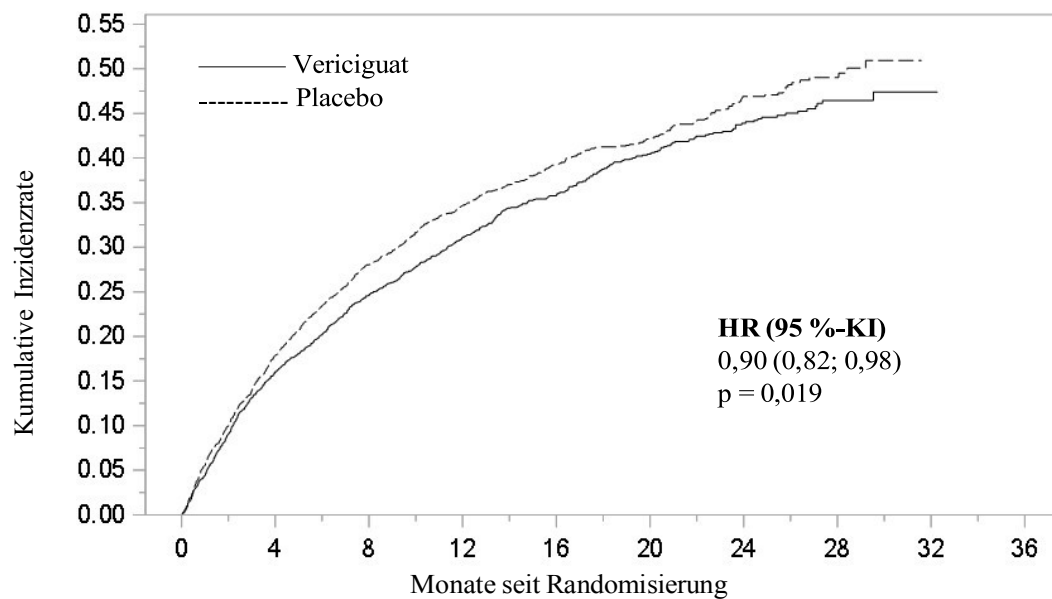
³ Nach Log-Rank-Test. p-Wert bezieht sich nur auf HR, nicht auf jährliche ARR.

⁴ Jährliche absolute Risikoreduktion, berechnet als Differenz (Placebo-Vericiguat) pro Jahr in %.

⁵ Bei Patienten mit mehreren Ereignissen wird nur das erste Ereignis gezählt, das zum kombinierten Endpunkt beiträgt.

⁶ Hazard Ratio (Vericiguat gegenüber Placebo) und Konfidenzintervall nach Andersen-Gill-Modell. N = Anzahl Patienten der Intent-to-Treat-(ITT-)Population; n = Anzahl Patienten mit einem Ereignis.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den primären kombinierten Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

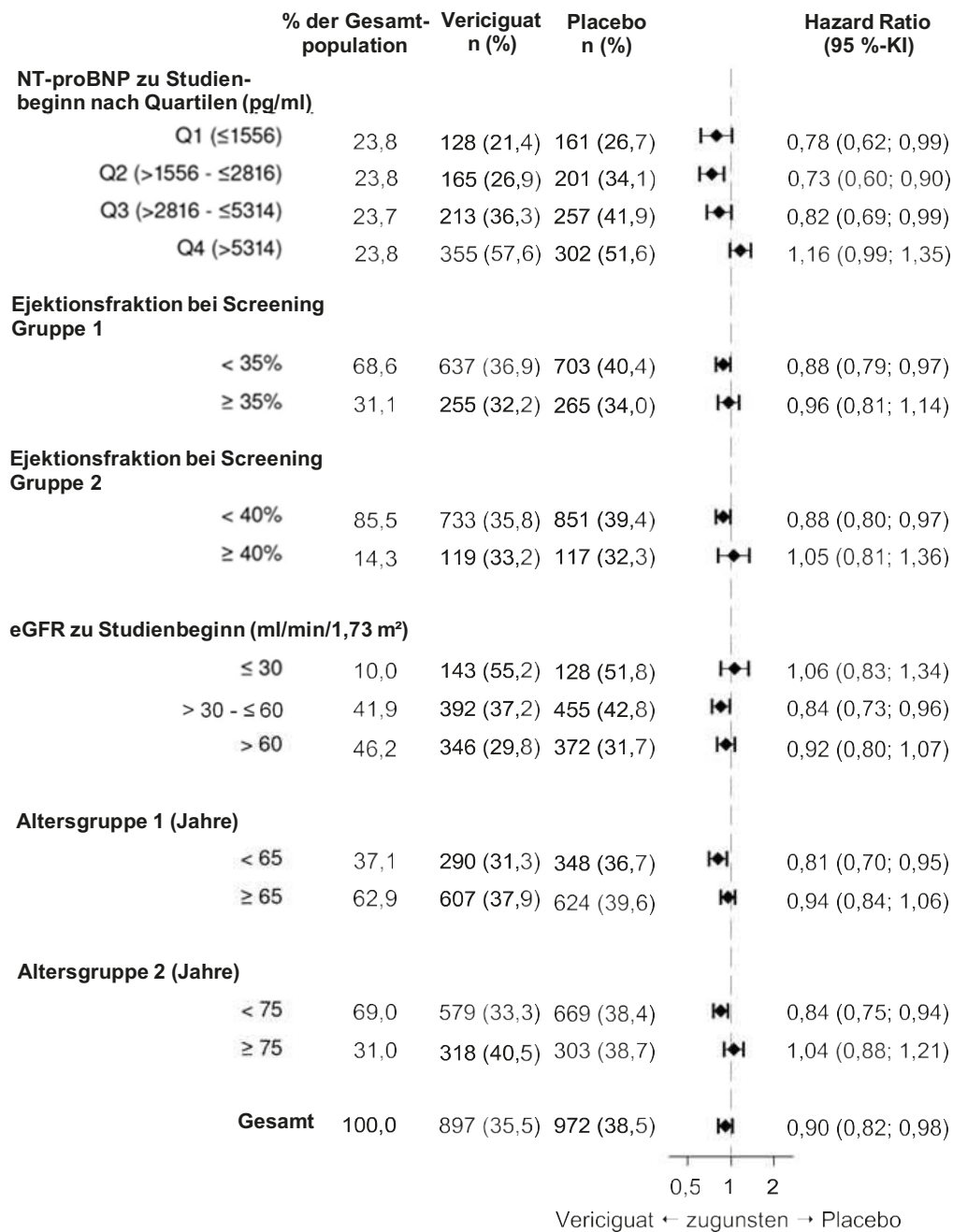


Anzahl der Risikopatienten

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

Ein breites Spektrum an demografischen Merkmalen, Einflussgrößen der Krankheit zu Studienbeginn und Begleitmedikationen zu Studienbeginn wurden auf ihren Einfluss auf den Behandlungserfolg untersucht. Die Ergebnisse bezüglich des primären kombinierten Endpunkts waren im Allgemeinen über die Subgruppen hinweg konsistent. Ergebnisse von ausgewählten vorab spezifizierten Subgruppenanalysen werden in Abbildung 2 gezeigt.

Abbildung 2: Primärer kombinierter Endpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – ausgewählte Subgruppen der vorab spezifizierten Analysen



Patienten mit sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln sind möglicherweise nicht vollständig stabilisiert und benötigen eventuell eine weitere Optimierung des Volumenstatus und der Diuretikatherapie (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Verquvo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur

Behandlung der Linksherzinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Übersicht

Vericiguat weist eine zeitunabhängige Pharmakokinetik mit niedriger bis mittlerer Variabilität auf, wenn es mit einer Mahlzeit gegeben wird. Die Pharmakokinetik ist bei gesunden Freiwilligen dosisproportional, und etwas weniger als dosisproportional bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Vericiguat reichert sich im Plasma um bis zu 155-171 % an und erreicht den pharmakokinetischen Steady State nach ungefähr 6 Tagen. Die mittleren populationspharmakokinetischen Parameter von Vericiguat im Steady State bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Steady-State-Exposition ist schätzungsweise etwa 20 % höher bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Freiwilligen.

Tabelle 3: Auf populationspharmakokinetischem Modell basierender geometrischer Mittelwert (VK%) im Steady State der pharmakokinetischen (PK) Parameter von 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Vericiguat im Plasma von Patienten mit Herzinsuffizienz (N = 2.321)

PK-Parameter	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)

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Vericiguat ist hoch (93 %), wenn es mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Bioverfügbarkeit (AUC) und maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von Vericiguat, das oral als zerstoßene Tablette in Wasser verabreicht wird, sind vergleichbar mit denen bei Einnahme einer ganzen Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkung einer Mahlzeit

Die Verabreichung von Vericiguat mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhöht die T_{max} von etwa 1 Stunde (nüchtern) auf etwa 4 Stunden (nach dem Essen), verringert die PK-Variabilität und erhöht die Exposition gegenüber Vericiguat um 19 % (AUC) bzw. 9 % (C_{max}) bei der 5-mg-Tablette und um 44 % (AUC) bzw. 41 % (C_{max}) bei der 10-mg-Tablette im Vergleich zum nüchternen Zustand. Vergleichbare Ergebnisse wurden erzielt, wenn Vericiguat mit einer fettarmen, kohlenhydratreichen Mahlzeit verabreicht wurde. Verquvo sollte daher zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Vericiguat im Steady State liegt bei gesunden Probanden bei ungefähr 44 l. Die Plasmaproteinbindung von Vericiguat beträgt etwa 98 %, mit Serumalbumin als Hauptbindungskomponente. Die Plasmaproteinbindung von Vericiguat wird durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht verändert.

Biotransformation

Glucuronidierung ist der wichtigste Biotransformationsweg von Vericiguat, bei dem ein N-Glucuronid gebildet wird, welches pharmakologisch inaktiv ist und die überwiegende Arzneimittelkomponente im Plasma darstellt. Das N-Glucuronid macht 72% der gesamten Arzneimittel-abhängigen AUC aus, während das unveränderte Vericiguat 28% zur gesamten Arzneimittel-abhängigen AUC beiträgt. Die N-Glucuronidierung wird vorwiegend durch UGT1A9 sowie durch UGT1A1 katalysiert. Die CYP-vermittelte Metabolisierung ist ein untergeordneter Clearance-Weg (< 5 %).

Der mögliche Einfluss von UGT-abhängigen genetischen Polymorphismen wurde in Anbetracht der geringen bis mittleren inter-individuellen Variabilität von Vericiguat nicht untersucht (siehe Tabelle 3). Eine Auftitrierung von Vericiguat mindert die klinischen Auswirkungen möglicher Expositionsveränderungen (siehe Abschnitt 4.2).

Elimination

Vericiguat ist ein Arzneimittel mit geringer Clearance (1,6 l/h bei gesunden Probanden). Die Halbwertszeit beträgt etwa 20 Stunden bei gesunden Probanden und 30 Stunden bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Nach oraler Gabe von [¹⁴C]-markiertem Vericiguat an gesunde Probanden wurden ungefähr 53% der Dosis mit dem Urin (hauptsächlich als N-Glucuronid) und 45% der Dosis mit dem Stuhl (hauptsächlich als Vericiguat, wahrscheinlich aufgrund der Ausscheidung des N-Glucuronid in die Galle gefolgt von Hydrolyse zu Vericiguat durch die intestinale Mikroflora) ausgeschieden.

Besondere Personengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Dialyse erforderte, war die mittlere Exposition (AUC) gegenüber Vericiguat im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 5 %, 13 % bzw. 20 % erhöht. Diese Unterschiede in der Exposition werden nicht als klinisch relevant erachtet. Die Pharmakokinetik von Vericiguat wurde nicht bei Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² zu Behandlungsbeginn oder dialysepflichtigen Patienten untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In einer speziellen klinisch-pharmakologischen Studie wiesen ansonsten gesunde Teilnehmer mit einer leichten, mittelschweren und schweren Nierenfunktionsstörung nach Gabe einer Einzeldosis eine um jeweils 8 %, 73 % bzw. 143 % höhere mittlere Exposition gegenüber Vericiguat auf (ungebundene AUC auf das Körpergewicht normalisiert) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die scheinbare Diskrepanz zwischen der speziellen klinisch-pharmakologischen Studie und der Analyse von Patienten mit Herzinsuffizienz hinsichtlich der Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Vericiguat-Exposition könnte auf Unterschiede im Studiendesign und in der Fallzahl zurückzuführen sein.

Leberfunktionsstörung

Es wurde kein relevanter Anstieg der Exposition (ungebundene AUC) bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) beobachtet, deren mittlere Exposition gegenüber Vericiguat 21 % höher war als bei gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) war die mittlere Exposition gegenüber Vericiguat ungefähr 47 % höher als bei gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion. Die Pharmakokinetik von Vericiguat wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ethnie und NT-proBNP zu Studienbeginn

Auf Grundlage einer integrierten populationspharmakokinetischen Analyse von Vericiguat bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben Alter (23-98 Jahre), Körpergewicht, Geschlecht, Ethnie und NT-proBNP zu Studienbeginn keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Vericiguat (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Bisher wurden keine Studien mit Vericiguat bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

In-vitro-Untersuchungen von Arzneimittelwechselwirkungen

Vericiguat ist ein Substrat von UGT1A9 sowie UGT1A1 (siehe Abschnitt 4.5). *In-vitro*-Studien zeigen, dass Vericiguat und sein N-Glucuronid in klinisch relevanten Konzentrationen weder Inhibitoren wichtiger CYP-Isoformen (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) oder UGT-

Isoformen (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 und 2B7) noch Induktoren von CYP1A2, 2B6 und 3A4 sind.

Vericiguat ist ein Substrat der P-Glykoprotein- (P-gp-) und Breast-Cancer-Resistance-Protein- (BCRP-)Transporter, aber kein Substrat des Organo-Kationen-Transporters (OCT1) oder der Organo-Anionen-Transporter-Polypeptide (OATP1B1, OATP1B3). Vericiguat und sein N-Glucuronid sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren von Arzneimitteltransportern, einschließlich P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 und MATE2K.

Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass die Gabe von Vericiguat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur männlichen und weiblichen Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe war das toxikologische Profil durch Wirkungen, die auf eine überhöhte Pharmakodynamik zurückzuführen waren, charakterisiert. Sekundär zu einer Relaxation der glatten Muskulatur wurden bei allen untersuchten Spezies hämodynamische und gastrointestinale Wirkungen beobachtet.

Bei jugendlichen, schnellwachsenden Ratten wurden reversible Auswirkungen auf die Knochen beobachtet, die eine Hypertrophie der Wachstumsfuge sowie Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche umfassten. Diese Effekte wurden nach chronischer Anwendung von Vericiguat bei erwachsenen Ratten und nahezu ausgewachsenen Hunden nicht beobachtet.

Eine Studie an trächtigen Ratten zeigte, dass Vericiguat über die Plazenta in den Fetus übergeht. Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten, denen Vericiguat oral während der Organogenese verabreicht wurde, zeigten keine Entwicklungstoxizität bis zu mindestens dem 21-Fachen der Humanexposition (basierend auf ungebundener AUC) unter der maximal empfohlenen humanen Dosis (MEHD) von 10 mg. Bei Kaninchen wurden späte Aborte und Resorptionen bei Dosierungen beobachtet, die für das Muttertier toxisch waren und mindestens dem 6-Fachen der Humanexposition unter der MEHD entsprachen. In einer prä-/postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten wurde unter Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren und mindestens etwa dem 21-Fachen der Humanexposition unter der MEHD entsprachen, eine verringerte Zunahme des Körpergewichts bei Jungtieren beobachtet, die zu einer leichten Verzögerung der Schneidezahneruption und einer leicht verzögerten Öffnung der Vagina führte. Eine erhöhte Inzidenz von Totgeburten und ein verringertes Überleben der Jungtiere sowie eine verzögerte Separation der Vorhaut von der Eichel wurden beim 49-Fachen der Humanexposition unter der MEHD beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose 2910
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Hypromellose 2910

Talkum

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172) (nur Verquvo 5 mg)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur Verquvo 10 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie in Umkartons mit 14, 28 oder 98 Filmtabletten oder perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 × 1 oder 100 × 1 Filmtabletten.

Blisterpackungen aus PP/Aluminiumfolie in Umkartons mit 14, 28 oder 98 Filmtabletten oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 × 1 oder 100 × 1 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit einem PP-Schraubdeckel mit 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Verquvo 2,5 mg Filmtabletten

EU/1/21/1561/001–011

Verquvo 5 mg Filmtabletten

EU/1/21/1561/012–022

Verquvo 10 mg Filmtabletten

EU/1/21/1561/023–033

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.