

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Веркуво ХСН, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Веркуво ХСН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Веркуво ХСН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: верицигуат.

Веркуво ХСН, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг верицигуата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 61,20 мг, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Веркуво ХСН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг верицигуата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 58,52 мг, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Веркуво ХСН 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг верицигуата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 117,00 мг, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Веркуво ХСН, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с маркировкой «2.5» на одной стороне таблетки и «VC» на другой стороне.

Веркуво ХСН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-красного цвета, с маркировкой «5» на одной стороне таблетки и «VC» на другой стороне.

Веркуво ХСН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желто-оранжевого цвета, с маркировкой «10» на одной стороне таблетки и «VC» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Веркуво ХСН показан для лечения симптоматической хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов со сниженной фракцией выброса (менее 45%), стабилизированных после недавно перенесенного эпизода декомпенсации сердечной недостаточности, потребовавшего внутривенной терапии в стационарных или амбулаторных условиях (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Веркуво ХСН применяется в сочетании с другими видами лечения сердечной недостаточности (см. раздел 5.1).

Перед назначением верицигуата следует оптимизировать волемический статус при помощи терапии диуретиками для стабилизации состояния пациентов после эпизода декомпенсации сердечной недостаточности, особенно у пациентов с очень высокой концентрацией NT-proBNP (см. раздел 5.1).

Рекомендуемая начальная доза препарата Веркуво ХСН составляет 2,5 мг один раз в сутки. Дозу следует увеличивать вдвое приблизительно каждые 2 недели до достижения целевой поддерживающей дозы 10 мг один раз в сутки, в зависимости от переносимости пациентом. Если у пациентов возникают явления непереносимости лечения (симптоматическая артериальная гипотензия или систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст), то рекомендуется временно снизить дозу или прекратить прием препарата Веркуво ХСН (см. раздел 4.4).

Лечение не следует начинать у пациентов с систолическим АД <100 мм рт.ст. (см. раздел

4.4).

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы ее следует принять сразу после того, как пациент вспомнит об этом, в день пропуска дозы. Пациентам не следует принимать двойную дозу препарата Веркуво ХСН в один день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2). В целом различий в безопасности или эффективности препарата Веркуво ХСН между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и молодыми пациентами отмечено не было, но нельзя исключать более высокую чувствительность к препарату у некоторых пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 15 мл/мин/1,73 м² (без диализа) коррекция дозы не требуется. Верицигуат не изучался у пациентов с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² в начале лечения или на диализе, поэтому применение препарата Веркуво ХСН у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Верицигуат не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, поэтому применение препарата Веркуво ХСН у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Веркуво ХСН у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучались. Клинические данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат Веркуво ХСН следует принимать во время еды (см. раздел 5.2).

Измельченные таблетки

Пациентам, которые не могут проглотить таблетки целиком, препарат Веркуво ХСН можно измельчить и смешать с водой непосредственно перед приемом (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к верицигуату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременный прием других стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (pГЦ), например, риоцигуата (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Симптоматическая артериальная гипотензия

Препарат Веркуво ХСН может вызвать симптоматическую артериальную гипотензию (см. раздел 4.8). Препарат Веркуво ХСН не изучался у пациентов с систолическим АД менее 100 мм рт. ст. или симптоматической артериальной гипотензией в начале лечения.

Возможность развития симптоматической артериальной гипотензии следует учитывать у пациентов с гиповолемией, тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка, артериальной гипотензией в покое, вегетативной дисфункцией, артериальной гипотензией в анамнезе или сопутствующим лечением антигипертензивными средствами или органическими нитратами (см. раздел 4.5). В случае возникновения симптоматической артериальной гипотензии следует рассмотреть возможность коррекции дозы диуретиков и воздействия на другие причины артериальной гипотензии (например, гиповолемию). Если симптоматическая артериальная гипотензия сохраняется несмотря на такие меры, следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или прерывании приема препарата Веркуво ХСН (см. раздел 4.2).

Одновременный прием препарата Веркуво ХСН и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5), например, силденафила, у пациентов с сердечной недостаточностью не изучался и, следовательно, не рекомендуется ввиду потенциального увеличения риска развития симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел 4.5).

Почечная недостаточность

Применение верицигуата пациентами с pСКФ <15 мл/мин/1,73 м² в начале лечения или на диализе не изучалось, поэтому не рекомендуется таким пациентам (см. разделы 4.2 и 5.2).

Печеночная недостаточность

Применение верицигуата пациентами с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому не рекомендуется таким пациентам (см. разделы 4.2 и 5.2).

Вспомогательные вещества

Препарат Веркуво ХСН содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, принимать данный препарат не рекомендуется.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение верицигуата с гемодинамическими действующими веществами характеризуется только аддитивным эффектом (см. разделы 4.4 и 5.1). Кроме того, верицигуат снижал систолическое артериальное давление примерно на 1–2 мм рт. ст. при одновременном применении с другими лекарственными препаратами у пациентов с сердечной недостаточностью (см. раздел 4.8).

Другие стимуляторы рГЦ

Препарат Веркуво ХСН противопоказан для пациентов, одновременно принимающих другие стимуляторы рГЦ, например, риоцигуат (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ФДЭ5

Добавление однократных доз силденафила (25, 50 или 100 мг) к многократным дозам верицигуата (10 мг) один раз в день у здоровых добровольцев было ассоциировано с дополнительным снижением АД в положении сидя на $\leq 5,4$ мм рт. ст. (систолическое/диастолическое АД, среднее артериальное давление [САД]) по сравнению с приемом верицигуата без сопутствующей терапии. При применении различных доз силденафила дозозависимой тенденции не наблюдалось.

Одновременное применение не было ассоциировано с клинически значимым влиянием на экспозицию (AUC и $C_{\max}$) обоих лекарственных препаратов.

Одновременный прием препарата Веркуво ХСН и ингибиторов ФДЭ5, например, силденафила, у пациентов с сердечной недостаточностью не изучался и, следовательно, не рекомендуется ввиду потенциального увеличения риска развития симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел 4.4).

Ацетилсалициловая кислота

Однократный прием верицигуата (15 мг) здоровыми добровольцами не изменял воздействие ацетилсалициловой кислоты (500 мг) на время кровотечения или агрегацию

тромбоцитов. Время кровотечения или агрегация тромбоцитов при монотерапии верицигуатом (15 мг) не менялись.

Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты не было ассоциировано с клинически значимым влиянием на экспозицию (AUC и C_{max}) верицигуата.

Варфарин

Множественный прием доз верицигуата (10 мг) один раз в день здоровыми добровольцами не изменял воздействие однократной дозы варфарина (25 мг) на протромбиновое время и активность II, VII и X факторов свертывания.

Одновременное применение не было ассоциировано с клинически значимым влиянием на экспозицию (AUC и C_{max}) обоих лекарственных препаратов.

Комбинация сакубитрил/валсартан

Добавление множественных доз верицигуата (2,5 мг) к множественным дозам сакубитрила/валсартана (97/103 мг) у здоровых добровольцев не оказывало дополнительного действия на величину АД в положении сидя по сравнению с приемом сакубитрила/валсартана без сопутствующей терапии.

Одновременное применение не было ассоциировано с клинически значимым влиянием на экспозицию (AUC и C_{max}) обоих лекарственных препаратов.

Органические нитраты

Одновременное множественное применение верицигуата с титрованием дозы до 10 мг один раз в день существенно не изменяло величину воздействия на АД в положении сидя со стороны нитратов короткого и длительного действия (нитроглицерина в виде спрея и изосорбида мононитрата) у пациентов с ишемической болезнью сердца. У пациентов с сердечной недостаточностью сопутствующее применение нитратов краткосрочного действия характеризовалось хорошей переносимостью. Имеется ограниченный опыт сопутствующего применения верицигуата и нитратов пролонгированного действия у пациентов с сердечной недостаточностью (см. раздел 4.4).

Фармакокинетические взаимодействия

Веригуат выводится из организма человека несколькими путями. Основным способом элиминации является глюкуронирование при помощи UGT1A9 и UGT1A1. Веригуат не влияет на фармакокинетику других лекарственных препаратов (см. раздел 5.2).

Ингибиторы UGT1A9/1A1

Веригуат метаболизируется при помощи UGT1A9 и UGT1A1. Ингибиторы этих УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT) могут привести к повышению экспозиции верицигуата.

При одновременном применении верицигуата с месфенамовой кислотой (ингибитор UGT1A9 слабого или умеренного действия) клинически значимого изменения экспозиции верицигуата не наблюдалось.

Поскольку сильное ингибирование UGT1A9 или комбинированное ингибирование UGT1A9/1A1 не было изучено в клинических исследованиях лекарственного взаимодействия из-за отсутствия доступных ингибиторов, клинические последствия совместного применения верицигуата с такими лекарственными препаратами в настоящее время неизвестны.

Одновременный прием с препаратами, повышающими pH желудка

Одновременный прием с лекарственными средствами, повышающими pH желудочного сока, например, ингибиторами протонной помпы (омепразол), антагонистами H₂-рецепторов или антацидами (гидроксид алюминия/гидроксид магния), не влияет на экспозицию верицигуата у пациентов с сердечной недостаточностью при приеме верицигуата во время еды (см. раздел 4.2).

Отсутствие значимых взаимодействий

Одновременный прием лекарственных препаратов, влияющих на один или несколько путей выведения верицигуата, не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику верицигуата.

Клинически значимого изменения экспозиции верицигуата при одновременном применении верицигуата с кетоконазолом (ингибитор нескольких белков-ферментов CYP и белков-переносчиков) или рифампицином (индуктор нескольких белков-ферментов UGT, CYP и белков-переносчиков) не наблюдалось.

Отмечено отсутствие клинически значимого влияния на экспозицию мидазолама (субстрат CYP3A) или дигоксина (субстрат P-gp) при одновременном применении верицигуата с данными лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Веркуво ХСН у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность верицигуата в условиях его повышенной токсичности для материнского организма (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности препарат Веркуво ХСН не рекомендуется принимать во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим методы контрацепции.

Лактация

Информация относительно присутствия верицигуата в грудном молоке, его воздействия на грудного ребенка или влияния на выработку молока у людей отсутствует. Верицигуат присутствует в молоке кормящих самок крыс. Риск для детей, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении или воздержании от применения препарата Веркуво ХСН следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Данные о влиянии верицигуата на репродуктивную функцию человека отсутствуют. В исследовании, выполненном на самцах и самках крыс, верицигуат не продемонстрировал ухудшения репродуктивной функции (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Веркуво ХСН оказывает незначительное влияние на способность к вождению и работе с механизмами. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что иногда может возникать головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией при лечении верицигуатом была артериальная гипотензия (16,4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность верицигуата оценивалась в исследовании III фазы (VICTORIA), в котором участвовало в общей сложности 2519 пациентов, принимавших верицигуат (в дозе до 10 мг один раз в день) (см. раздел 5.1). Средняя продолжительность воздействия верицигуата составила 1 год, а максимальная продолжительность – 2,6 года.

Данные о нежелательных реакциях, о которых сообщалось при использовании верицигуата, собранные в ходе клинических исследований, приведены в таблице ниже и классифицированы согласно системно-органным классам на основе MedDRA и по частоте. Частоты возникновения нежелательных реакций распределены в соответствии со

следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс по MedDRA	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия	
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота Диспепсия Рвота Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Описание отдельных нежелательных реакций

Артериальная гипотензия

В ходе исследования VICTORIA среднее снижение систолического артериального давления было примерно на 1–2 мм рт. ст. больше у пациентов, получавших верицигуат, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. В ходе исследования VICTORIA артериальная гипотензия была зарегистрирована у 16,4% пациентов, принимавших верицигуат, в сравнении с 14,9% пациентов, принимавших плацебо. Эти данные включают в себя также ортостатическую гипотензию, зарегистрированную у 1,3% пациентов, принимавших верицигуат, в сравнении с 1,0% пациентов, принимавших плацебо. Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась у 9,1% пациентов, принимавших верицигуат, и у 7,9% пациентов, принимавших плацебо, и была признана серьезным нежелательным явлением у 1,2% пациентов, принимавших верицигуат, и у 1,5% пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон: + 7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23 16 82; Горячая линия: (+374 10) 20 05 05;

Факс: (+374 10) 23 21 18

Электронная почта: vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

4.9. Передозировка

В случае передозировки может развиваться артериальная гипотензия. При необходимости следует провести симптоматическое лечение. Удаление лекарственного препарата при помощи гемодиализа маловероятно ввиду высокой степени его связывания с белками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; вазодилататоры для лечения заболеваний сердца; другие вазодилататоры для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01DX22

Механизм действия

Верицигуат является стимулятором рГЦ. Сердечная недостаточность ассоциирована с нарушением синтеза оксида азота (NO) и снижением активности его рецептора — рГЦ. рГЦ является ферментом, катализирующим синтез внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), важной сигнальной молекулы, регулирующей ключевые физиологические процессы, например сократимость сердца, тонус сосудов и ремоделирование миокарда. Дефицит цГМФ, образующегося под влиянием рГЦ, способствует развитию дисфункции миокарда и сосудов. Верицигуат восстанавливает относительно сниженную активность указанного сигнального пути путем прямой стимуляции рГЦ как вне зависимости от действия оксида азота, так и в синергии с ним, повышая содержание внутриклеточного цГМФ, что может способствовать улучшению функции миокарда и сосудов. Таким образом, благоприятное воздействие верицигуата на сердечно-сосудистую систему у пациентов с сердечной недостаточностью заключается в активном восстановлении сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ, снижение активности которого способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамические эффекты верицигуата, оценивавшиеся после однократного и многократного приема у здоровых добровольцев и у пациентов с сердечной недостаточностью, соответствуют механизму действия стимулятора рГЦ, приводя к расслаблению гладких мышц и расширению сосудов. В ходе исследования VICTORIA среднее снижение систолического артериального давления было приблизительно на 1–2 мм

рт.ст. более выраженным у пациентов, принимавших верицигуат, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с определением оптимальной дозы (SOCRATES-REDUCED) у пациентов с сердечной недостаточностью верицигуат продемонстрировал дозозависимое снижение уровня NT-proBNP, биомаркера сердечной недостаточности, по сравнению с плацебо, при добавлении к стандартному лечению. В исследовании VICTORIA расчётное снижение содержания NT-proBNP на 32-й неделе по сравнению с исходными значениями было выше у пациентов, принимавших верицигуат, чем у пациентов, принимавших плацебо (см. раздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

Электрофизиология сердца

В специальном исследовании по изучению длительности интервала QT у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца прием 10 мг верицигуата в равновесном состоянии не сопровождался клинически значимым удлинением интервала QT, т. е. максимальное среднее удлинение интервала QTcF не превышало 6 мс (верхняя граница 90% ДИ <10 мс).

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность верицигуата оценивались в рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом, многоцентровом исследовании (VICTORIA) в параллельных группах, длительность которого определялась наступлением событий, в котором сравнивали верицигуат и плацебо у 5050 взрослых пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью (функциональный класс II–IV по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45% после перенесенного эпизода декомпенсации сердечной недостаточности. Эпизод декомпенсации хронической сердечной недостаточности определялся как госпитализация по причине сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до рандомизации или как внутривенное введение диуретиков в амбулаторных условиях в связи с сердечной недостаточностью в течение 3 месяцев до рандомизации.

Пациенты принимали целевую поддерживающую дозу верицигуата 10 мг один раз в день или плацебо в сочетании с другими видами терапии сердечной недостаточности. Терапия была начата с дозы 2,5 мг верицигуата один раз в день, которая увеличивалась приблизительно с 2-недельными интервалами до 5 мг один раз в день, а затем до 10 мг один

раз в день по мере переносимости. Приблизительно через 1 год около 90% пациентов как в группе верицигуата, так и в группе плацебо принимали целевую дозу, равную 10 мг.

Первичной комбинированной конечной точкой было время до первого события, включавшего смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или госпитализацию по причине сердечной недостаточности (СН). Медиана продолжительности периода наблюдения для первичной конечной точки составила 11 месяцев. Продолжительность терапии пациентов, принимавших верицигуат, составила в среднем 1 год, а максимальная длительность лечения была равна 2,6 года.

Средний возраст исследуемой популяции составлял 67 лет, при этом 1596 (63%) пациентов, принимавших препарат Веркуво ХСН, были в возрасте 65 лет и старше, и 783 (31%) пациента, принимавших препарат Веркуво ХСН, были в возрасте 75 лет и старше. При рандомизации 58,9% пациентов были отнесены ко II функциональному классу по NYHA, 39,7% — к III функциональному классу по NYHA и 1,3% — к IV функциональному классу по NYHA. Среднее значение ФВ ЛЖ составило 28,9%, приблизительно у половины всех пациентов ФВ ЛЖ составила менее 30%, а у 14,3% пациентов ФВ ЛЖ составила от 40% до 45%. Помимо сердечной недостаточности, в анамнезе наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (79%), ишемическая болезнь сердца (58%), гиперлипидемия (57%), сахарный диабет (47%), фибрилляция предсердий (45%) и инфаркт миокарда (42%). При рандомизации средняя рСКФ составила 62 мл/мин/1,73 м² (у 88% пациентов > 30 мл/мин/1,73 м²; у 10% пациентов ≤ 30 мл/мин/1,73 м²). 67% пациентов в исследовании VICTORIA были включены в исследование в течение 3 месяцев после индексного события «госпитализация по поводу сердечной недостаточности»; 17% были включены в исследование в течение 3–6 месяцев после госпитализации по причине сердечной недостаточности и 16% были включены в исследование в течение 3 месяцев после внутривенного введения диуретиков в амбулаторных условиях в связи с сердечной недостаточностью. Медиана уровня NT-proBNP при рандомизации составила 2816 пг/мл. Исходно более 99% пациентов получали другие виды терапии сердечной недостаточности, среди которых были бета-блокаторы (93%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (73%), антагонисты минералокортикоидного рецептора (АМКР) (70%), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) (15%), ивабрадин (6%), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (28%) и бивентрикулярные электрокардиостимуляторы (15%). 91% пациентов получали 2 или более препарата для лечения сердечной недостаточности (бета-блокаторы, любой ингибитор ренин-ангиотензиновой системы [РАС] или АМКР), а 60%

пациентов принимали все 3 препарата. 3% пациентов принимали ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).

Веригикуат продемонстрировал преимущество перед плацебо в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по причине сердечной недостаточности на основе анализа времени до наступления события (отношение рисков [ОР]: 0,90, 95% доверительный интервал [ДИ], 0,82–0,98; $p = 0,019$). В ходе исследования годовое абсолютное снижение риска составило 4,2% при приеме веригикуата по сравнению с приемом плацебо. Следовательно, 24 пациентам потребуется лечение в среднем в течение 1 года для предотвращения 1 события, являющегося компонентом первичной конечной точки. Эффект лечения отражает снижение как смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, так и числа госпитализаций по причине сердечной недостаточности (см. таблицу 2 и рисунок 1).

Таблица 2. Эффект лечения в отношении первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов и вторичных конечных точек – смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по причине сердечной недостаточности

	Веригикуат N = 2526	Плацебо N=2524	Сравнение видов лечения
	n (%) [Годовой % ¹]	n (%) [Годовой % ¹]	Отношение рисков (95% ДИ) ² [Годовое Снижение Риска%] ⁴
Первичная конечная точка			
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по причине сердечной недостаточности ⁵	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82, 0,98) $p = 0,019^3$ [4,2]
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	206 (8,2)	225 (8,9)	
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	691 (27,4)	747 (29,6)	
Вторичные конечные точки			
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81, 1,06)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81, 1,00)

¹ Общее количество пациентов, перенесших событие, на 100 пациенто-лет в группе риска.

² Отношение рисков (веригикуат по сравнению с плацебо) и доверительный интервал на основе модели пропорциональных рисков Кокса.

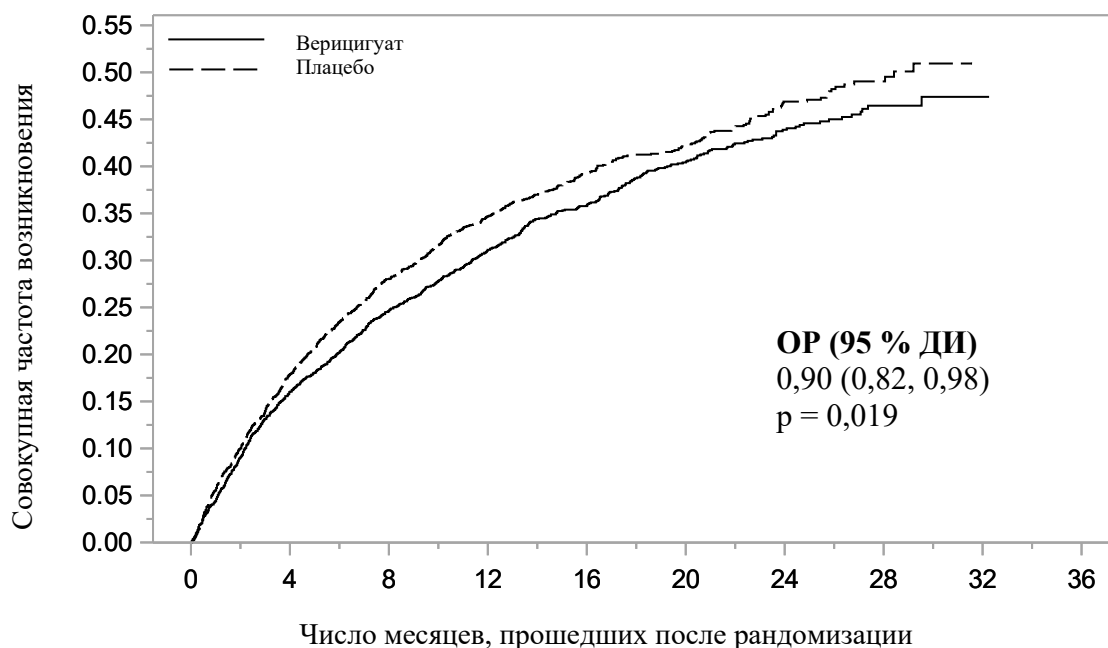
³ На основе логарифмического рангового критерия, значение p применяется только к отношению рисков, но не к годовому абсолютному снижению риска.

⁴ Годовое снижение риска, рассчитанное как разница (плацебо-веригиуат) в процентах в пересчете на год наблюдения.

⁵ Для пациентов с несколькими событиями учитывается только первое событие, внесшее вклад в комбинированную конечную точку.

N = количество пациентов, прошедших рандомизацию, в популяции (ITT); n = количество пациентов, перенесших событие.

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера для первичной комбинированной конечной точки: время до первого наступления смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по причине сердечной недостаточности



Количество пациентов в группе риска

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

Веригиуат превосходил плацебо в снижении совокупного риска смерти от любых причин или госпитализации по причине сердечной недостаточности (ОР 0,90 [95% ДИ 0,83–0,98]), а также по общему числу (первых и повторных) госпитализаций по причине сердечной недостаточности (ОР 0,91 [95% ДИ 0,84–0,99]) (см. таблицы 3 и 4). Общее количество случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности было больше в группе плацебо (1336 явления), чем в группе веригиуата (1223 явления).

Таблица 3. Эффект лечения для вторичной конечной точки, включавшей смерть от любой причины или госпитализацию по причине сердечной недостаточности

	Веригиуат N = 2526	Плацебо N=2524	Отношение рисков (95% ДИ) ²
	n (%) [Годовой % ¹]	n (%) [Годовой % ¹]	
Комбинированная конечная точка, включавшая смерть от	957 (37,9) [35,9]	1032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83, 0,98)

любой причины или госпитализацию по причине сердечной недостаточности ³			
Смерть от любой причины	266 (10,5)	285 (11,3)	
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	691 (27,4)	747 (29,6)	

¹ Общее количество пациентов, перенесших событие, на 100 пациенто-лет в группе риска.

² Отношение рисков (веригигуат по сравнению с плацебо) и доверительный интервал из модели пропорциональных рисков Кокса.

³ Для пациентов с несколькими событиями в таблице учитывается только первое событие, внесшее вклад в комбинированную конечную точку.

N = количество пациентов, прошедших рандомизацию, в популяции (ITT); n = количество пациентов, перенесших событие.

Таблица 4. Эффект лечения в отношении вторичной конечной точки «общее количество (первых и повторных) госпитализаций по причине сердечной недостаточности»

	Веригигуат N = 2526	Плацебо N=2524	Отношение рисков (95% ДИ)²
	n (Общая длительность наблюдения в годах) [Годовой %¹]	n (Общая длительность наблюдения в годах) [Годовой %¹]	
Общее количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности (первых и повторных)	1223 (3190,7) [38,3]	1336 (3151,0) [42,4]	0,91 (0,84, 0,99)
Пациенты ³ с:			
Одним событием	415	431	
Двумя событиями	160	179	
Тремя событиями	55	75	
Не менее, чем с четырьмя событиями	61	62	

¹ Суммарное количество событий на 100 пациенто-лет наблюдения.

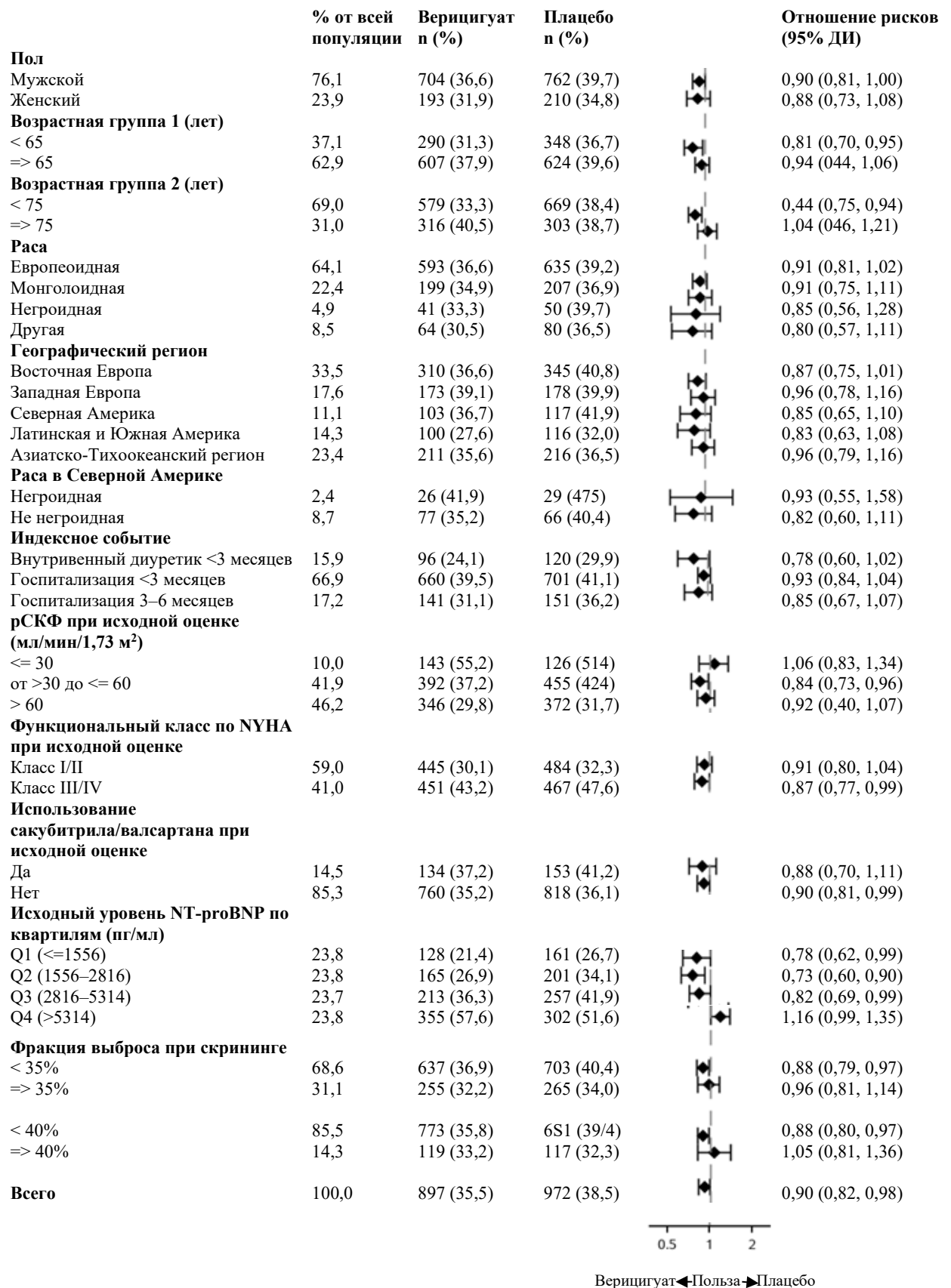
² Отношение рисков (веригигуат по сравнению с плацебо) и доверительный интервал на основе модели Андерсена-Гилла.

³ Пациенты с событиями учитываются только один раз.

N = количество пациентов, прошедших рандомизацию, в популяции (ITT).

Был изучен широкий спектр демографических характеристик, исходных характеристик заболевания и сопутствующих лекарственных препаратов при исходной оценке в отношении их возможного влияния на результаты. Результаты анализа предварительно запланированных подгрупп для первичной комбинированной конечной точки приведены на рисунке 2.

Рисунок 2. Время до наступления смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по причине сердечной недостаточности (зависит от того, какое событие наступит раньше) – анализ подгрупп



Педиатрическая популяция

Исследования в популяциях пациентов детского возраста не проводились.

5.2. Фармакокинетические свойства

Введение

Веригикуат демонстрирует не зависящую от времени фармакокинетику с низкой или умеренной изменчивостью при одновременном приеме с пищей. Веригикуат накапливается в плазме до уровня 155–171% и достигает фармакокинетически равновесного состояния приблизительно через 6 дней. Средние равновесные популяционные фармакокинетические параметры веригикуата у пациентов с сердечной недостаточностью приведены в таблице 5. Расчетная экспозиция веригикуата в равновесном состоянии примерно на 20% выше у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами.

Таблица 5. Средние геометрические (CV%) значения параметров фармакокинетики (ФК) в равновесном состоянии в плазме для 2,5 мг, 5 мг или 10 мг веригикуата у пациентов с сердечной недостаточностью, основанные на популяционной фармакокинетической модели (N = 2321)

Параметры ФК	2,5 мг	5 мг	10 мг
C _{max} (мкг/л)	120 (29,0)	201 (29,0)	350 (29,0)
AUC (мкг•ч/л)	2300 (33,9)	3850 (33,9)	6680 (33,9)

Абсорбция

Абсолютная биодоступность веригикуата при приеме во время еды составляет 93%. Биодоступность (AUC) и пиковые концентрации в плазме (C_{max}) веригикуата, принимаемого перорально в виде измельченной таблетки с водой, сопоставимы с таковыми для целой таблетки (см. раздел 4.2).

Эффект от приема пищи

Одновременный прием веригикуата с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира увеличивает T_{max} приблизительно с 1 часа (натощак) до приблизительно 4 часов (во время еды), сопровождается снижением вариабельности параметров ФК и увеличением экспозиции веригикуата на 19% (AUC) и 9% (C_{max}) для таблетки 5 мг и на 44% (AUC) и 41% (C_{max}) для таблетки 10 мг по сравнению с приемом натощак. Аналогичные результаты были получены при одновременном приеме веригикуата с пищей с низким содержанием жира и высоким содержанием углеводов. Таким образом, препарат Веркуво ХСН следует принимать во время еды (см. раздел 4.2).

Распределение

Средний объем распределения верицигуата в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составляет приблизительно 44 л. Связывание верицигуата с белками плазмы составляет около 98%, причем основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Связывание верицигуата с белками плазмы при почечной или печеночной недостаточности не изменяется.

Биотрансформация

Основным путем биотрансформации верицигуата является N-глюкуронирование с образованием N-глюкуронида, фармакологически неактивного вещества, являющегося основным лекарственным метаболитом в плазме, составляя 72% от общего показателя AUC, связанного с препаратом, при этом на исходное вещество (верицигуат) приходится 28% от общего показателя AUC, связанного с препаратом. N-глюкуронирование осуществляется преимущественно при помощи UGT1A9 и UGT1A1. Второстепенным механизмом клиренса является CYP-опосредованный метаболизм (<5%).

Потенциальное влияние генетического полиморфизма, связанного с UGT, не изучалось ввиду низкой или умеренной межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики верицигуата (см. таблицу 5). Титрование дозы верицигуата снижает клиническое влияние потенциальных изменений экспозиции (см. раздел 4.2).

Элиминация

Верицигуат является препаратом с низким клиренсом (1,6 л/ч у здоровых добровольцев). Период полувыведения составляет около 20 часов у здоровых добровольцев и 30 часов у пациентов с сердечной недостаточностью. После перорального приема [¹⁴C] верицигуата здоровыми добровольцами около 53% дозы выводилось с мочой (в основном в виде N-глюкуронида), а 45% дозы выводилось с калом (в основном в неизмененном виде).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени, которым не требовался диализ, средняя экспозиция (AUC) верицигуата увеличилась на 5%, 13% и 20% соответственно по сравнению с пациентами, имевшими нормальную функцию почек. Данные различия в экспозиции не считаются клинически значимыми. У пациентов с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² в начале лечения или на диализе фармакокинетика верицигуата не изучалась (см. разделы 4.2 и 4.4).

В рамках специального клинико-фармакологического исследования у пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени, не имевших других заболеваний, экспозиция верицигуата (показатель AUC несвязанного препарата, нормированный на массу тела) после однократного применения была в среднем выше на 8%, 73% и 143% соответственно по сравнению с участниками, имевшими нормальную функцию почек.

Видимое расхождение влияния нарушения функции почек на экспозицию верицигуата по результатам специального клинико-фармакологического исследования и анализа, выполненного с участием пациентов с сердечной недостаточностью, может быть связано с различиями в дизайне и объеме исследования.

Печеночная недостаточность

Значимого увеличения экспозиции (AUC несвязанного препарата) у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), не наблюдалось: средняя экспозиция верицигуата была на 21% выше, чем у здоровых добровольцев с нормальной функцией печени. У пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлд-Пью) средняя экспозиция верицигуата была приблизительно на 47% выше по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени. Фармакокинетика верицигуата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась (см. разделы 4.2 и 4.4).

Влияние возраста, массы тела, пола, этнической принадлежности, расы и исходного уровня NT-proBNP

На основе результатов популяционного фармакокинетического анализа верицигуата у пациентов с сердечной недостаточностью возраст (в диапазоне 23–98 лет), масса тела, пол, этническая принадлежность, раса и исходный уровень NT-proBNP не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику верицигуата (см. раздел 5.1).

Дети

Исследования с применением верицигуата у пациентов детского возраста не проводились.

Оценка лекарственного взаимодействия в условиях *in vitro*

Веригуат является субстратом UGT1A9, а также UGT1A1 (см. раздел 4.5). Исследования в условиях *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях верицигуат и его N-глюкуронид не являются ни ингибиторами основных изоформ CYP (CYP1A2, 2B6,

2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) или изоформ UGT (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 и 2B7), ни стимуляторами CYP1A2, 2B6 и 3A4.

Веригикуат является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и не является субстратом для транспортеров органических катионов (ОСТ1) или полипептидов, транспортирующих органические анионы (ОАТР1В1, ОАТР1В3). Веригикуат и его N-глюкурониды в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами транспортеров лекарственных средств, включая Р-рр, BCRP, BSEP, ОАТР1В1/1В3, ОАТ1, ОАТ3, ОСТ1, ОСТ2, МАТЕ1 и МАТЕ2К.

В целом приведенные данные указывают на малую вероятность влияния веригикуата на фармакокинетику одновременно используемых препаратов, являющихся субстратами указанных ферментов или транспортеров.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований по оценке фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении доз препарата, генотоксичности, канцерогенного потенциала и влияния на репродуктивную функцию мужчин и женщин, не указывают на наличие особых факторов риска для человека.

В исследованиях токсичности при многократном введении доз токсикологический профиль характеризовался эффектами, развивавшимися вследствие усиления фармакодинамического действия. У всех исследованных видов были отмечены гемодинамические и желудочно-кишечные эффекты, вызванные расслаблением гладкой мускулатуры.

У быстрорастущих молодых крыс наблюдались обратимые воздействия на кости в виде гипертрофии зоны роста, гиперостоза и ремоделирования метафизов и диафизов костей, которые были опосредованы увеличением внутриклеточного содержания цГМФ, связанным с механизмом действия. Данные эффекты не были отмечены после длительного введения веригикуата взрослым крысам и почти взрослым собакам.

Исследование, проведенное на беременных крысах, продемонстрировало, что веригикуат проникает в плод через плаценту. Исследования эмбриотоксичности у крыс и кроликов при пероральном введении веригикуата во время органогенеза продемонстрировали отсутствие эмбриотоксичности при экспозиции, превышающей в 75 или 27 раз, соответственно, экспозицию (AUC несвязанного препарата) у человека при приеме максимальной рекомендованной дозы для человека (МРДЧ) 10 мг. Повышенная фармакодинамически обусловленная токсичность для материнского организма наблюдалась у крыс и кроликов

при экспозиции, превышающей экспозицию у человека не менее, чем в 21 и 6 раз, соответственно, что приводило к вторичным поздним самопроизвольным абортam и резорбции у кроликов. Не было выявлено токсичности для организма матери у крыс при экспозиции, в 9 раз превышающей экспозицию у человека при МРДЧ, и не было выявлено токсичности для организма матери или случаев абортam/резорбции у кроликов при экспозиции, эквивалентной экспозиции у человека при МРДЧ. В исследовании пре/постнатальной токсичности верицигуат, вводимый перорально крысам во время беременности и вскармливания, продемонстрировал повышенную фармакодинамически опосредованную токсичность для организма матери при экспозиции, приблизительно в ≥ 9 раз превышающей экспозицию у человека при МРДЧ, что привело к снижению привеса детенышей (экспозиция не менее, чем в 21 раз выше, чем при МРДЧ) и смерти детенышей (экспозиция в 49 раз выше, чем при МРДЧ) в период до прекращения грудного вскармливания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Веркуво ХСН, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

микрокристаллическая целлюлоза

натрия кроскармеллоза

гипромеллоза (5 сР)

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза (5 сР)

тальк

титана диоксид (Е 171)

Веркуво ХСН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

микрокристаллическая целлюлоза

натрия кроскармеллоза

гипромеллоза (5 сР)

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза (5 сР)

тальк

титана диоксид (Е 171)

железа оксид красный (Е 172)

Веркуво ХСН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

микрокристаллическая целлюлоза

натрия кроскармеллоза

гипромеллоза (5 сР)

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза (5 сР)

тальк

титана диоксид (Е 171)

железа оксид желтый (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или по 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 1, 2 или 7 блистеров по 14 таблеток или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, имеющую контроль первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301

тел. +7 727 258 80 40

факс: +7 727 258 80 39

e-mail: kz.claims@bayer.com

www.bayer.ru

В Республике Беларусь:

ООО «Байер ВР»

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Тел.: +375 17 239 -54-20

www.bayer.ru

Республика Армения

ООО “ЭМ ДЖИ ЭФ Групп”, агент Байер АГ

0033 г. Ереван, ул. Баграмяна, 59

www.bayer.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Веркуво ХСН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>