Folleto de Información al Profesional

Verquvo Comprimidos recubiertos

2.5 mg, 5 mg, 10mg
Vericiguat

Versión 01.1
Con base en la decisión del CGL con fecha del: 20 ABR 2020

Índice

Índice 4
PARTE I: INFORMACIÓN PRINCIPAL DE LA COMPAÑÍA SOBRE EFICACIA 6
1. INDICACIONES Y USO 7
2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN 7
2.1 Adultos 7
2.2 Pacientes pediátricos 7
2.3 Pacientes geriátricos 8
2.4 Enfermedad renal 8
2.5 Insuficiencia hepática 8
PARTE II: INFORMACIÓN PRINCIPAL DE LA COMPAÑÍA SOBRE SEGURIDAD (CCSI) 9
3. CONTRAINDICACIONES 9
4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 9
4.1 Hipotensión sintomática 9
5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN 10
5.1 Inhibidores de la PDE-5 10
5.2 Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble 10
6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS 11
6.1 Embarazo 11
6.2 Madres lactantes 11
6.3 Uso pediátrico 12
6.4 Uso geriátrico 12
6.5 Enfermedad renal 12
6.6 Insuficiencia hepática 12
7. REACCIONES ADVERSAS 13
7.1 Experiencia en estudios clínicos 13
8. SOBREDOSIS 14
PARTE III: INFORMACIÓN CLÍNICA 15
9. ESTUDIOS CLÍNICOS 15
10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA 22
10.1 Clase terapéutica 22
10.2 Mecanismo de acción 22

10.3 Farmacodinamia 22
10.4 Farmacocinética 23
10.5 Estudios de interacción farmacológica 27
11. TOXICOLOGÍA ANIMAL 38
11.1 Toxicidad aguda 38
11.2 Toxicidad crónica 38
11.3 Carcinogénesis 38
11.4 Mutagénesis 39
11.5 Reproducción 39
11.6 Desarrollo 39
PARTE V: DATOS DE QUÍMICA, FABRICACIÓN Y CONTROLES (CMC) 41
12. NOMBRE DEL FÁRMACO 41
13. FORMA FARMACÉUTICA 41
14. DATOS FARMACÉUTICOS 42
14.1 Química 42
14.2 Composición 42
14.3 Almacenamiento 44
14.4 Incompatibilidades 44
14.5 Vida útil 44

1. INDICACIONES Y USO

VERQUVO (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por i**nsuficiencia** cardiaca (**IC**), tras un evento de empeoramiento de la ~~FC~~ **IC**, en adultos con **IC** crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la **IC**.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Adultos

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, VERQUVO puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración *[véase 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética]*.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO durante el mismo día.

2.2 Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la VERQUVO en pacientes menores de 18 años de edad *[véase 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.3 Uso pediátrico y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética]*.

2.3 Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO en el caso de pacientes geriátricos *[véase 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.4 Uso geriátrico y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética].*

2.4 Enfermedad renal

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥15 mL/min/1.73m^2 (sin diálisis). VERQUVO no se ha estudiado en pacientes con TFGe<15 mL/min/1.73m^2 al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes *[véase 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS,* 6.5 Enfermedad renal*, 9. ESTUDIOS CLÍNICOS, y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética]*.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes *[véase 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.6 Insuficiencia hepática y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética]*.

3. CONTRAINDICACIONES

VERQUVO está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat *[véase 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.2 Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble]*.

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Hipotensión sintomática

VERQUVO puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo *[véase 7. REACCIONES ADVERSAS, 7.1 Experiencia en estudios clínicos]*. VERQUVO no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos *[véase 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.5 Estudios de interacción farmacológica]*. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO.

El uso concomitante de VERQUVO e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con **insuficiencia** cardiaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática *[véase 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 Inhibidores de PDE-5 y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.5 Estudios de interacción*

farmacológica].

5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

5.1 Inhibidores de la PDE-5

El uso concomitante de VERQUVO e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con **insuficiencia** cardiaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática *[véase 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Hipotensión sintomática y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.5 Estudios de interacción farmacológica]*.

5.2 Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble

VERQUVO está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat *[véase 3. CONTRAINDICACIONES]*.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1 Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de VERQUVO en mujeres embarazadas**.** Dada la posibilidad de que se produzcan efectos hemodinámicos basados en el mecanismo, no se recomienda el uso de VERQUVO durante el embarazo ni en mujeres en edad reproductiva que no usen ningún método anticonceptivo. Los estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos con vericiguat, administrado por vía oral durante la organogénesis, no mostraron ninguna toxicidad del desarrollo hasta 75 o 27 veces, respectivamente, la exposición humana (ABC libre) a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 10 mg. Se observó toxicidad materna exagerada mediada por farmacodinamia en ratas y conejos a ≥21 y ≥6 veces, respectivamente, la exposición humana a la DMRH provocó abortos espontáneos secundarios tardíos y resorciones en conejos. No se presentó toxicidad materna en ratas a 9 veces la exposición humana a la DMRH, ni toxicidad materna o abortos/resorciones en conejos a una exposición equivalente a la exposición humana a la DMRH. En un estudio de toxicidad pre y postnatal, vericiguat administrado por vía oral a ratas durante la gestación y hasta la lactancia mostró una toxicidad materna exagerada mediada por farmacodinámica aproximadamente a ≥9 veces la exposición humana a la DMRH, lo cual provocó un menor aumento de peso de las crías (a ≥21 veces la DMRH) y la mortalidad de éstas (a 49 veces la DMRH) durante el periodo previo al destete.

6.2 Madres lactantes

No se dispone de información sobre la presencia de vericiguat en la leche materna ni sobre

los efectos en el lactante amamantado o en la producción de leche. Vericiguat está presente en la leche de ratas lactantes. Debe decidirse si se suspende la lactancia materna o si se interrumpe/prescinde del tratamiento con VERQUVO, una vez sopesados los beneficios de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

6.3 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO en pacientes menores de 18 años.

6.4 Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO en pacientes geriátricos. En VICTORIA, un total de 1,596 (63%) pacientes tratados con VERQUVO tenían 65 años o más y 783 (31%) pacientes tratados con VERQUVO tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de VERQUVO entre pacientes de 65 años o más al compararlos con pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores *[véase 9. ESTUDIOS CLÍNICOS y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética]*.

6.5 Enfermedad renal

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO en pacientes con TFGe ≥15

mL/min/1.73m2 (sin diálisis). VERQUVO no ha sido estudiado en pacientes con TFGe

<15mL/min/1.73m2 al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda

para dichos pacientes [véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.4 Enfermedad renal,

9. ESTUDIOS CLÍNICOS, y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética].

6.6 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes *[véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.5 Insuficiencia hepática y 10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 10.4 Farmacocinética]*.

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia en estudios clínicos

VERQUVO fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con **insuficiencia** cardiaca crónica sintomática

y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la **insuficiencia** cardiaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente *[véase 9. ESTUDIOS CLÍNICOS]*. La duración media de la exposición a VERQUVO fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Las reacciones adversas a vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100), inusual (≥1/10,000 a <1/1,000) y muy inusual (<1/10,000).

MedDRA Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

8. SOBREDOSIS

Se dispone de datos limitados con respecto a la sobredosis en pacientes humanos tratados con VERQUVO. En VICTORIA se estudiaron dosis de hasta 10mg. En un estudio de pacientes con **insuficiencia** cardiaca de fracción de eyección preservada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥45%), se estudiaron varias dosis de vericiguat 15 mg, las cuales, en general, fueron bien toleradas. En caso de sobredosis, puede producirse hipotensión. Se debe administrar tratamiento sintomático. Es poco probable que VERQUVO pueda ser eliminado mediante hemodiálisis debido a su alta unión a proteínas.

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

VICTORIA fue un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, controlado por placebo, doble ciego, dirigido por eventos, multicéntrico, en el cual se compararon VERQUVO y el placebo en 5,050 pacientes adultos con **insuficiencia** cardiaca crónica sintomática (clase II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% tras un evento de descompensación de la **insuficiencia** cardiaca. Un evento de descompensación de la **insuficiencia** cardiaca fue definido como la hospitalización por **insuficiencia** cardiaca dentro de los 6 meses previos a la aleatorización o el uso ambulatorio de diuréticos intravenosos para la **insuficiencia** cardiaca dentro de los 3 meses previos a la aleatorización.

El objetivo principal de VICTORIA fue determinar si VERQUVO, en combinación con otros tratamientos para **insuficiencia** ~~f~~cardiaca, es superior al placebo en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular (CV) o de hospitalización por **insuficiencia** cardiaca en adultos con **insuficiencia** cardiaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la **insuficiencia** cardiaca.

Los pacientes fueron tratados con la dosis de mantenimiento de 10 mg de VERQUVO una vez al día o con el placebo correspondiente. El tratamiento se inició con 2.5 mg de VERQUVO una vez al día y se incrementó en intervalos de aproximadamente 2 semanas a 5 mg una vez al día y luego a 10 mg una vez al día, según se tolerara. Después de aproximadamente un año, el 90% de los pacientes tanto en el grupo de VERQUVO como en el de placebo fueron tratados con la dosis objetivo de 10 mg.

El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento del conjunto de muerte CV u hospitalización por **insuficiencia** cardiaca. La media de seguimiento para el criterio de valoración primario fue de 11 meses.

La población era 64% caucásica, 22% asiática y 5% negra. La media de edad era de 67 años y el 76% eran hombres. En el momento de la aleatorización, el 59% de los pacientes eran clase II de la NYHA; el 40%, de clase III, y el 1%, de clase IV. La media de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo fue del 29% y aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba una FE <30%, mientras que el 14% tenía una FE de entre 40% y 45%. Las condiciones que se reportaron con mayor frecuencia en los antecedentes médicos, además de la **insuficiencia** cardiaca, fueron hipertensión (79%), arteriopatía coronaria (58%), hiperlipidemia (57%), diabetes mellitus (47%), fibrilación auricular (45%) e infarto de miocardio (42%). En el momento de la aleatorización, la media de la TFGe era de 62 mL/min/1.73m^2; la mayoría de los pacientes (88%) presentaba una TFGe >30 mL/min/1.73m^2, y el 10% de los pacientes tenía una TFGe ≤30 mL/min/1.73m^2. El 67% de los pacientes de VICTORIA se inscribió dentro de los 3 meses posteriores a un evento inicial de hospitalización por FC; el 17% se inscribió dentro de los 3 a 6 meses posteriores a la hospitalización por FC, y el 16% se inscribió dentro de los 3 meses posteriores al tratamiento ambulatorio con diuréticos IV para el empeoramiento de la FC. La mediana de NT-proBNP era de 2816 pg/mL en el momento de la

aleatorización.

En el inicio del estudio, más del 99% de los pacientes estaba recibiendo otros tratamientos para la **insuficiencia** cardiaca;93% de los pacientes estaba tomando un beta bloqueador; 73% de los pacientes estaba tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II);70% de los pacientes estaba tomando un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM); 15% de los pacientes estaba tomando una combinación de un inhibidor del receptor de la angiotensina y de la neprilisina (ARNI); el 28% de los pacientes tenía un desfibrilador cardioversor implantable, y el 15%, un marcapasos biventricular. El 91% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con dos o más medicamentos para la **insuficiencia** cardiaca (beta bloqueador, cualquier inhibidor del sistema renina-angiotensina [RAS] o ARM) el 60% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con los tres. En el inicio del estudio, 6% de los pacientes estaba tomando ivabradina y 3%, un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

En VICTORIA, VERQUVO fue superior al placebo en la reducción del riesgo de muerte CV u hospitalización por **insuficiencia** cardiaca, según un análisis de tiempo hasta el evento (índice de riesgo [HR]: 0.90, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.82-0.98; p=0.019). Durante el estudio, se produjo una reducción absoluta del riesgo (RAR) anualizada de 4.2% con VERQUVO en comparación con el placebo. Por lo tanto, sería necesario tratar a 24 pacientes durante un promedio de 1 año para prevenir un evento del objetivo primario. El efecto del tratamiento reflejó una reducción tanto de la muerte cardiovascular como de la hospitalización por **insuficiencia** cardiaca; véase la Tabla 2.

Tabla 2: Efecto del tratamiento sobre el objetivo primario compuesto, sus componentes y los objetivos secundarios de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia ~~falla~~ cardiaca

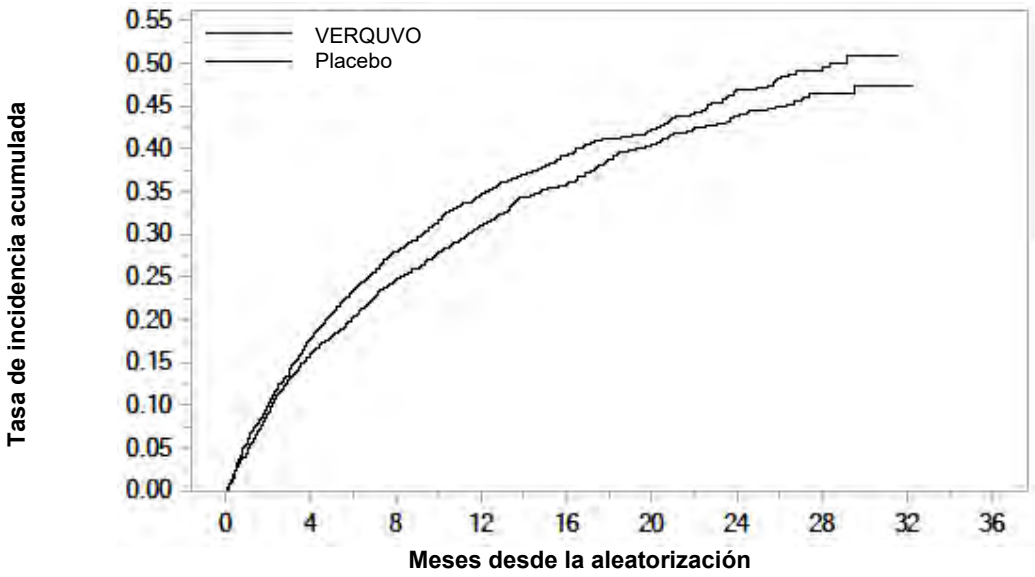
	VERQUVO N=2,526		Placebo N=2,524		Comparación entre tratamientos		
	n (%)	% anual*	n (%)	% anual*	Índice de riesgo (IC del 95%)†	valor p‡	% de RAR anualizada§
Objetivo primario							
Conjunto de muerte cardiovascular u hospitalización por **insuficiencia** ~~falla~~ cardiaca¶	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.2
Muerte cardiovascular	206 (8.2)		225 (8.9)				
Hospitalización por **insuficiencia** ~~falla~~ cardiaca	691 (27.4)		747 (29.6)				
Objetivos secundarios							
Muerte cardiovascular	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)		
Hospitalización por **insuficiencia** ~~falla~~	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)		

cardiaca							

*Total de pacientes con un evento por cada 100 años-paciente en riesgo.
†Índice de riesgo (VERQUVO por encima del placebo) e intervalo de confianza a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
‡De la prueba del orden logarítmico.
§Reducción absoluta del riesgo anualizada, calculada como la diferencia (placebo-VERQUVO) en % anual.
¶En el caso de pacientes con varios eventos, sólo se cuenta el primer evento que contribuye al criterio de valoración compuesto.
N=Número de pacientes en la población con intención de tratar (IDT); n=Número de pacientes con un evento.

La curva de Kaplan-Meier (Figura 1) muestra el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por **insuficiencia** cardiaca.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para el objetivo primario compuesto



Número de sujetos en riesgo

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

En VICTORIA, VERQUVO fue superior al placebo en la reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas o de hospitalización por FC (HR de 0.90 [IC del 95%, 0.83-0.98]) y eventos totales (primeros y recurrentes) de hospitalización por FC (HR de 0.91 [IC del 95%, 0.84-0.99]); véanse las Tablas 3 y 4. El número total de eventos de hospitalización por FC fue mayor en el grupo de placebo (1,336 eventos) que en el de VERQUVO (1,223 eventos).

Tabla 3: Efecto del tratamiento correspondiente a mortalidad por todas las causas o a hospitalizaciones por insuficiencia **cardiaca**

	VERQUVO N=2,526		Placebo N=2,524		Índice de riesgo (IC del 95%)†
	n (%)	% anual*	n (%)	% anual*	
Compuesto de mortalidad por todas las causas u hospitalización por **insuficiencia** ~~falla~~ cardiaca‡	957 (37.9)	35.9	1,032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83, 0.98)
Mortalidad por todas las causas	266 (10.5)		285 (11.3)		
Hospitalización por **insuficiencia** ~~falla~~ cardiaca	691 (27.4)		747 (29.6)		

*Total de pacientes con un evento por cada 100 años-paciente en riesgo.
†Índice de riesgo (VERQUVO por encima del placebo) e intervalo de confianza a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
‡En el caso de pacientes con varios eventos, sólo se cuenta el primer evento que contribuye al criterio de valoración compuesto.

N=Número de pacientes en la población con IDT; n=Número de pacientes con un evento.

Tabla 4: Efecto del tratamiento correspondiente al total de eventos (primario y recurrentes) de hospitalización por insuficiencia **cardiaca**

	VERQUVO N=2,526			Placebo N=2,524			Índice de riesgo (IC del 95%)†
	n	Tiempo total de seguimiento (años)	% anual*	n	Tiempo total de seguimiento (años)	% anual*	
Número total de hospitalizaciones (primera y recurrentes) por **insuficiencia** ~~falla~~ cardiaca	1,223	3,190.7	38.3	1,336	3,151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99)
Pacientes‡ con:							
Un evento	415			431			
Dos eventos	160			179			
Tres eventos	55			75			
≥Cuatro eventos	61			62			

*Eventos totales por cada 100 años-paciente de seguimiento.

†Índice de riesgo (VERQUVO por encima del placebo) e intervalo de confianza a partir de un modelo de Andersen-Gill.

‡Los pacientes con eventos se cuentan sólo una vez.

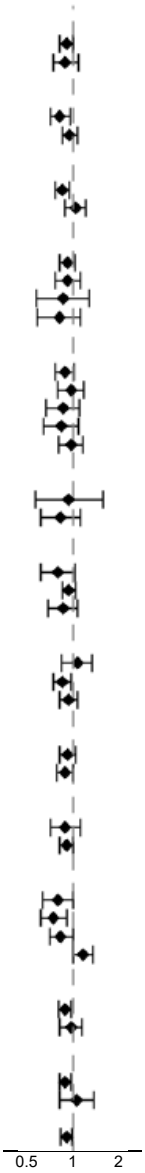
N=Número de pacientes en la población con IDT.

Se analizó una amplia gama de características demográficas, características iniciales de la

enfermedad y medicamentos concomitantes iniciales para determinar su influencia en los resultados. En la Figura 2, se muestran los resultados del análisis de subgrupos preestablecidos correspondientes al criterio de valoración primario compuesto.

Figura 2: Criterio de valoración primario compuesto (muerte CV u hospitalización por FC): Análisis de subgrupos

	% de la población total	Vericiguat n (%)	Placebo n (%)	Índice de riesgo (IC del 95%)
Género				
Masculino	76.1	704 (36.6)	762 (39.7)	0.90 (0.81,1.00)
Femenino	23.9	193 (31.9)	210 (34.8)	0.88 (0.73,1.08)
Grupo etario 1 (años)				
<65	37.1	290 (31.3)	348 (36.7)	0.81 (0.70,0.95)
=> 65	62.9	607 (37.9)	624 (39.6)	0.94 (0.84,1.06)
Grupo etario 2 (años)				
<75	69.0	579 (33.3)	669 (38.4)	0.84 (0.75,0.94)
=> 75	31.0	318 (40.5)	303 (38.7)	1.04 (0.88,1.21)
Raza				
Caucásica	64.1	593 (36.6)	635 (39.2)	0.91 (0.81,1.02)
Asiática	22.4	199 (34.9)	207 (36.9)	0.91 (0.75,1.11)
Negra	4.9	41 (33.3)	50 (39.7)	0.85 (0.56,1.28)
Otra	8.5	64 (30.5)	80 (36.5)	0.80 (0.57,1.11)
Región geográfica				
Europa Oriental	33.5	310 (36.6)	345 (40.8)	0.87 (0.75,1.01)
Europa Occidental	17.6	173 (39.1)	178 (39.9)	0.96 (0.78,1.18)
Norteamérica	11.1	103 (36.7)	117 (41.9)	0.85 (0.65,1.10)
América Latina y Sudamérica	14.3	100 (27.6)	116 (32.0)	0.83 (0.63,1.08)
Asia Pacífico	23.4	211 (35.6)	216 (36.5)	0.96 (0.79,1.16)
Raza en Norteamérica				
Negra	2.4	26 (41.9)	29 (47.5)	0.93 (0.55,1.58)
No negra	8.7	77 (35.2)	88 (40.4)	0.82 (0.60,1.11)
Evento inicial				
Diurético IV < 3 meses	15.9	96 (24.1)	120 (29.9)	0.78 (0.60,1.02)
Hospitalización < 3 meses	66.9	660 (39.5)	701 (41.1)	0.93 (0.84,1.04)
Hospitalización 3-6 meses	17.2	141 (31.1)	151 (36.2)	0.85 (0.67,1.07)
TFGe en el inicio del estudio (mL/min/1.73 m^2)				
<=30	10.0	143 (55.2)	128 (51.8)	1.06 (0.83,1.34)
>30 a <=60	41.9	392 (37.2)	455 (42.8)	0.84 (0.73,0.96)
>60	46.2	346 (29.8)	372 (31.7)	0.92 (0.80,1.07)
Clase de la NYHA en el inicio del estudio				
Clase I/II	59.0	445 (30.1)	484 (32.3)	0.91 (0.80,1.04)
Clase III/IV	41.0	451 (43.2)	487 (47.6)	0.87 (0.77,0.99)
Uso de sacubitrilo/valsartán en el inicio del estudio				
Sí	14.5	134 (37.2)	153 (41.2)	0.88 (0.70,1.11)
No	85.3	760 (35.2)	818 (38.1)	0.90 (0.81,0.99)
NT-proBNP en el inicio del estudio por cuartiles (pg/mL)				
C1 (<=1556)	23.8	128 (21.4)	161 (26.7)	0.78 (0.62,0.99)
C2 (1556-2816)	23.8	165 (26.9)	201 (34.1)	0.73 (0.60,0.90)
C3 (2816-5314)	23.7	213 (36.3)	257 (41.9)	0.82 (0.69,0.99)
C4 (>5314)	23.8	355 (57.6)	302 (51.6)	1.16 (0.99,1.35)
Fracción de eyección durante la selección				
<35%	68.6	637 (36.9)	703 (40.4)	0.88 (0.79,0.97)
=>35%	31.1	255 (32.2)	265 (34.0)	0.96 (0.81,1.14)
<40%	85.5	773 (35.8)	851 (39.4)	0.88 (0.80,0.97)
=>40%	14.3	119 (33.2)	117 (32.3)	1.05 (0.81,1.36)
General	100.0	897 (35.5)	972 (38.5)	0.90 (0.82, 0.98)



Vericiguat←favorece→el placebo

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Clase terapéutica

Estimulador de la guanilatociclasa soluble (GCs).

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento cardiaco, código ATC: aún no asignado.

10.2 Mecanismo de acción

Vericiguat es un estimulador de la guanilatociclasa soluble (GCs). La **insuficiencia** cardiaca se asocia con una síntesis deficiente del óxido nítrico (NO) y a la disminución de la actividad de su receptor, la GCs. La guanilatociclasa soluble cataliza la síntesis de la guanosina-monofosfato cíclico (GMPc) intracelular, una importante molécula de señalización que regula procesos fisiológicos críticos como la contractilidad cardiaca, el tono vascular y la remodelación cardiaca. La deficiencia de la GMPc derivada de la GCs contribuye a la insuficiencia miocárdica y vascular. Vericiguat restaura la deficiencia relativa en esta vía de señalización estimulando directamente la GCs, independientemente del NO y de manera sinérgica con éste, con el fin de incrementar los niveles de la GMPc intracelular, lo cual puede mejorar tanto la función miocárdica como la vascular. Por lo tanto, los beneficios cardiovasculares adicionales que tiene vericiguat en pacientes con **insuficiencia** cardiaca se atribuyen al restablecimiento activo de la vía deficiente NO-GCs-GMPc, la cual contribuye al empeoramiento de la **insuficiencia** cardiaca.

10.3 Farmacodinamia

Los efectos farmacodinámicos de vericiguat se evaluaron tras la administración de dosis únicas y múltiples en sujetos sanos y en pacientes con **insuficiencia** cardiaca, y son acordes con el modo de acción de un estimulador de la GCs, el cual permite la relajación del músculo liso y a la vasodilatación. Durante el estudio VICTORIA, la media de la reducción de la tensión arterial sistólica fue aproximadamente de 1 a 2 mmHg mayor en los pacientes que recibieron VERQUVO en comparación con el placebo.

En un estudio (SOCRATES-REDUCED) de 12 semanas de duración, controlado por placebo, de hallazgo de dosis, realizado en pacientes con **insuficiencia** cardiaca, vericiguat presentó una reducción de la NT-proBNP dependiente de la dosis, un biomarcador en la **insuficiencia** cardiaca, en comparación con el placebo cuando se suma al estándar de cuidado. En VICTORIA, la reducción estimada de la NT-proBNP inicial en la semana 32 fue mayor en los pacientes que recibieron VERQUVO en comparación con el placebo *[véase 9. ESTUDIOS CLÍNICOS]*.

Electrofisiología cardiaca
En un estudio especializado del QT en pacientes con arteriopatía coronaria estable, la administración de 10 mg de vericiguat en estado de equilibrio no prolongó el intervalo QT en

una medida clínicamente relevante, es decir, la media de prolongación máxima del intervalo QTcF no superó los 6 ms (límite superior del IC del 90% <10 ms).

10.4 Farmacocinética

Introducción general
Vericiguat muestra una farmacocinética ligeramente menor a la proporcional de la dosis, independiente del tiempo, con una variabilidad de baja a moderada cuando se administra con alimentos. Vericiguat se acumula en el plasma hasta un 155-171% y alcanza el estado de equilibrio farmacocinético después de aproximadamente 6 días. En la Tabla 5, se resumen la media de los parámetros farmacocinéticos (FC) de la población en estado de equilibrio de vericiguat en pacientes con **insuficiencia** cardiaca.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos de media geométrica (CV%) en estado de equilibrio basados en modelos farmacocinéticos poblacionales de vericiguat 2.5 mg, 5 mg o 10 mg en pacientes con insuficiencia ~~falla~~ cardiaca (N=2,321)

Parámetros FC	2.5mg	5mg	10mg
$C_{máx}$ (µg/L)	120 (29.0)	201 (29.0)	350 (29.0)
ABC (µg•h/L)	2,300 (33.9)	3,850 (33.9)	6,680 (33.9)

Absorción
La biodisponibilidad absoluta de vericiguat es alta (93%) cuando se toma con alimentos. La biodisponibilidad (ABC) y los niveles plasmáticos máximos (Cmáx) de vericiguat administrado por vía oral en un comprimido triturado en agua son comparables a los de un comprimido entero *[véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.1 Adultos]*.

Efecto de los alimentos

La administración de vericiguat con alimentos ricos en grasas y calorías aumenta el $T_{máx}$ de aproximadamente una hora (en ayunas) a unas cuatro horas (con alimentos); reduce la variabilidad farmacocinética (PK) y eleva la exposición a vericiguat en 19% (ABC) y 9% ($C_{máx}$), en el caso de los comprimidos de 5 mg, y 44% (ABC) y 41% ($C_{máx}$), en el caso de los comprimidos de 10 mg, en comparación con el estado de ayuno. Se obtuvieron resultados similares cuando se administró vericiguat con alimentos bajos en grasas y altos en carbohidratos. Por lo tanto, VERQUVO se debe tomar con alimentos *[véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.1 Adultos]*.

Distribución
La media del volumen de distribución en estado de equilibrio de vericiguat en sujetos sanos es de aproximadamente 44L. La unión de vericiguat a las proteínas plasmáticas alrededor del 98%, siendo la albúmina sérica el principal componente de unión. La unión de vericiguat a las proteínas plasmáticas no se ve afectada por la enfermedad renal o hepática.

Metabolismo
La glucuronidación es la principal vía de biotransformación de vericiguat para formar un N-glucurónido, el cual, además de ser farmacológicamente inactivo, es el principal componente relacionado con el fármaco presente en plasma. La N-glucuronidación es catalizada principalmente por UGT1A9, así como por UGT1A1. El metabolismo mediado por CYP es una vía de depuración secundaria (<5%).

Eliminación
Vericiguat es un fármaco de baja depuración (1.6 L/h en sujetos sanos). La vida media es de unas 20 horas en sujetos sanos y de 30 horas en pacientes con **insuficiencia** cardiaca. Tras la administración oral de [^{14}C]-vericiguat a sujetos sanos, aproximadamente el 53% de la dosis se excretó en la orina (principalmente como N-glucurónido) y el 45%, en las heces (principalmente como vericiguat).

Poblaciones especiales

Enfermedad renal

No se observó ningún aumento relevante de la exposición (ABC) en pacientes con **insuficiencia** cardiaca y enfermedad renal moderada y severa que no necesitaban diálisis. En pacientes con **insuficiencia** cardiaca y enfermedad renal moderada (TFGe ≥30 a <60 mL/min/1.73m^2) y severa (TFGe ≥15 a <30 mL/ min/1.73 m^2) que no necesitaban diálisis, la media de exposición (ABC) de vericiguat aumentó en un 13% y 20%, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal. No se ha estudiado la farmacocinética de vericiguat en pacientes con TFGe <15 mL/min/1.73m^2 al inicio del tratamiento o en diálisis *[véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.* Enfermedad renal*y 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.5* Enfermedad renal*]*.

Insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento relevante de la exposición (ABC libre) en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), cuya media de exposición a vericiguat fue 21% más alta en comparación con sujetos sanos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la media de exposición a vericiguat fue aproximadamente 47% más alta en comparación con sujetos sanos con función hepática normal. No se ha estudiado la farmacocinética de vericiguat en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) *[véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.5 Insuficiencia hepática y 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.6 Insuficiencia hepática]*.

Pediátrico

No se han realizado estudios con VERQUVO en pacientes pediátricos.

Peso corporal

En un análisis farmacocinético-poblacional de vericiguat, los valores del ABC en estado de equilibrio eran aproximadamente 27% más altos en pacientes con **insuficiencia** cardiaca y un peso corporal <60 kg, y aproximadamente 20% más bajos en pacientes con **insuficiencia** cardiaca y un peso corporal >90 kg, en comparación con pacientes con **insuficiencia** cardiaca y un peso corporal entre 60 y 90 kg. El efecto del peso corporal sobre la exposición a vericiguat no es clínicamente significativo.

Efectos de la edad, sexo, origen étnico, raza y NT-proBNP inicial

Con base en un análisis farmacocinético-poblacional, la edad, sexo, origen étnico, raza y NT-proBNP inicial no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vericiguat.

10.5 Estudios de interacción farmacológica

Evaluación *in vitro* de las interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* indican que ni vericiguat ni su N-glucurónido son inhibidores de las principales isoformas de CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o de las isoformas de UGT (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 y 2B7), y tampoco son inductores de CYP1A2, 2B6 y 3A4, en concentraciones clínicamente relevantes.

Vericiguat es sustrato de transportadores de la glucoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no es sustrato del polipéptido 1 transportador de cationes orgánicos (OCT1), ni de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Ni vericiguat ni su N-glucurónido son inhibidores de transportadores de fármacos, incluyendo gp-P, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2K, en concentraciones clínicamente relevantes.

En general, estos datos indican que es poco probable que la administración de VERQUVO afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados concomitantemente que sean sustratos de dichas enzimas o transportadores.

Evaluación *in vivo* de las interacciones farmacológicas
No se recomienda ajustar la dosis de VERQUVO cuando se coadministra con medicamentos frecuentemente recetados. No se produjo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de vericiguat al coadministrar fármacos que elevan el pH gástrico (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de H2, antiácidos) en pacientes con **insuficiencia** ~~falla~~ cardiaca; ni al coadministrar ácido mefenámico, ketoconazol, rifampicina, digoxina, warfarina, aspirina, sildenafil o la combinación de sacubitril/valsartán en sujetos sanos (véanse la Figura 4 y la Tabla 6). No se produjo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de vericiguat al coadministrar atazanavir con base en el modelado FC basado en la fisiología (PBPK) (véanse la Figura 4 y la Tabla 6). Vericiguat

tampoco tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de midazolam, digoxina, warfarina, sildenafil y la combinación de sacubitril/valsartán cuando fueron coadministrados en sujetos sanos (véanse la Figura 5 y la Tabla 7).

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de vericiguat
Los efectos de los fármacos coadministrados en la farmacocinética de vericiguat han sido evaluados en estudios clínicos de interacción farmacológica (véanse la Figura 4 y la Tabla 6).

Fármacos que elevan el pH gástrico (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de H2, antiácidos)

El tratamiento concomitante con fármacos que elevan el pH gástrico, como inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de H2, antiácidos, no afectó la exposición a vericiguat en pacientes con **insuficiencia** cardiaca cuando se tomó con los alimentos de acuerdo a lo indicado *[véase 2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, 2.1 Adultos]*.

CYP multivía e inhibidor del transportador (Ketoconazol)

La administración de dosis múltiples de 200 mg de ketoconazol dos veces al día no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de vericiguat a 1.25 mg. Las medias del ABC y la $C_{máx}$ de vericiguat, después de la coadministración con ketoconazol, aumentaron aproximadamente 12%.

Inhibidor de UGT1A9 (Ácido mefenámico)

Una dosis inicial de 500 mg de ácido mefenámico, seguida de la administración de dosis múltiples de 250mg cada 6 horas durante 48 horas, no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de vericiguat a 2.5 mg. La media del ABC de vericiguat se incrementó 20% y la media de la $C_{máx}$ se redujo 3% tras la coadministración con ácido mefenámico.

Inhibidor de UGT1A1 (Atazanavir)

La administración concomitante de 400 mg de atazanavir una vez al día no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de 10 mg de vericiguat con base en el modelado FC basado en la fisiología (PBPK). La media del ABC y la $C_{máx}$ pronosticadas de vericiguat se incrementaron 12% y 4%, respectivamente.

Inductor de amplio espectro (Rifampicina)

La administración de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 8 días no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de vericiguat a 10 mg. Las medias del ABC y la $C_{máx}$ de vericiguat después de la coadministración con rifampicina se redujeron 29% y 9%, respectivamente.

Inhibidor de PDE-5 (Sildenafil)

La administración de una dosis única de 25, 50 y 100 mg de sildenafil no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de múltiples dosis de 10 mg de vericiguat una vez al día. Las medias del ABC y la $C_{máx}$ de vericiguat, tras la administración concomitante de 25, 50 y 100 mg de sildenafil, se vieron modificadas en menos de 4% y 9%, respectivamente. No se observó ningún efecto dependiente de la dosis en la farmacocinética de vericiguat con las diferentes dosis de sildenafil.

Efectos de vericiguat en la farmacocinética de otros fármacos
Los efectos de vericiguat en la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente se han evaluado en estudios clínicos de interacción farmacológica (véanse la Figura 5 y la Tabla 7).

Sustrato de CYP3A (Midazolam)

La administración de dosis múltiples de 10 mg de vericiguat una vez al día durante 4 días no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de una dosis única de 7.5 mg de midazolam. Las medias del ABC y la $C_{máx}$ de midazolam, después de la administración concomitante de vericiguat, se redujeron 18% y 23%, respectivamente.

Inhibidor de PDE-5 (Sildenafil)

La administración de dosis múltiples de 10 mg de vericiguat una vez al día no se asoció con un efecto clínicamente relevante en la exposición de una dosis única de 25, 50 y 100 mg de sildenafil. Las medias del ABC y la $C_{máx}$ de sildenafil de 25, 50 y 100 mg, tras la administración concomitante de vericiguat, se incrementaron 13-22% y 14-20%, respectivamente.

Uso concomitante con medicamentos frecuentemente prescritos a pacientes con insuficiencia cardiaca

Sustrato de gp-P (digoxina)

La administración de dosis múltiples de digoxina 0.375 mg junto con dosis múltiples de vericiguat 10 mg una vez al día no se asoció con efectos clínicamente relevantes en la exposición (ABC y C_{valle}) de digoxina. La administración de dosis múltiples de digoxina 0.375 mg junto con una dosis única de vericiguat 10 mg no se asoció con efectos clínicamente relevantes en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de vericiguat.

Anticoagulante (Warfarina)

La administración de una dosis única de warfarina de 25 mg junto con varias dosis de vericiguat de 10 mg una vez al día no se asoció con efectos clínicamente relevantes en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de ninguno de los fármacos.

Agente antiplaquetario (aspirina)

La administración de varias dosis de aspirina 500 mg una vez al día junto con una dosis única de vericiguat 15 mg no se asoció con efectos clínicamente relevantes en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de vericiguat.

Inhibidor de la neprilisina / Antagonista de los receptores de angiotensina II (combinación de sacubitril/valsartán)

La administración de dosis múltiples de la combinación de dosis fija de sacubitril 97 mg y valsartán 103 mg dos veces al día junto con una dosis única de vericiguat 2.5 mg no se asoció con efectos clínicamente relevantes en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de vericiguat. Tras la administración concomitante de sacubitril/valsartán, las medias del ABC y la $C_{máx}$ de vericiguat se redujeron 7% y 9%, respectivamente. La administración de dosis múltiples de la combinación de dosis fija de sacubitril 97 mg y valsartán 103 mg dos veces al día junto con múltiples dosis de vericiguat 2.5mg una vez al día no se asoció con efectos clínicamente relevantes en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de sacubitril, el LBQ657 (metabolito activo de sacubitril) o valsartán. Tras la administración concomitante de vericiguat, las medias del ABC y la $C_{máx}$ de sacubitril se redujeron 8% y 18%, respectivamente. Tras la administración concomitante de vericiguat, las medias del ABC y la $C_{máx}$ del LBQ657 se redujeron 1% y 2%, respectivamente. Tras la administración concomitante de vericiguat, las medias del ABC y la $C_{máx}$ de valsartán se redujeron 12% y 13%, respectivamente.

Interacciones farmacodinámicas

Ácido acetilsalicílico (aspirina)

La administración de una dosis única de vericiguat 15mg en sujetos sanos no alteró el efecto del ácido acetilsalicílico de 500 mg sobre el tiempo de sangrado o la agregación plaquetaria. Ni el tiempo de sangrado ni la agregación plaquetaria cambiaron con el tratamiento exclusivamente con vericiguat 15mg.

Warfarina

La administración de dosis múltiples de vericiguat 10 mg una vez al día en sujetos sanos no alteró el efecto de una dosis única de warfarina 25mg sobre el tiempo de protrombina y las actividades de los factores II, VII y X.

Combinación de Sacubitril/Valsartán

La adición de dosis múltiples de vericiguat 2.5 mg a múltiples dosis de sacubitril/valsartán 97/103 mg en sujetos sanos no tuvo ningún efecto adicional en la tensión arterial (TA) en posición de sentado en comparación con la administración exclusiva de sacubitril/valsartán.

Sildenafil

La adición de dosis únicas de sildenafil (25, 50 o 100 mg) a múltiples dosis de vericiguat 10mg una vez al día en sujetos sanos se asoció con una reducción adicional de la TA en posición de sentado inferior o igual a 5.4 mmHg (TA sistólica/diastólica, TAM), en comparación con la administración exclusiva de vericiguat. No se observó ninguna tendencia dependiente de la dosis con las diferentes dosis de sildenafil *[véase 4.* ADVERTENCIAS*Y PRECAUCIONES, 4.1 Hipotensión sintomática]*.

Nitratos orgánicos

La coadministración de múltiples dosis de vericiguat incrementadas a 10 mg una vez al día no alteró de manera significativa los efectos que tienen los nitratos de acción rápida y prolongada (aerosol de nitroglicerina y mononitrato de isosorbida [ISMN] de 60 mg de liberación modificada) sobre la TA en posición de sentado en pacientes con arteriopatía coronaria. En pacientes con **insuficiencia** cardiaca, el uso concomitante de nitratos de acción rápida fue bien tolerado. Hay una experiencia limitada con el uso concomitante de vericiguat y los nitratos de acción prolongada en pacientes con **insuficiencia** cardiaca *[véase 4.* ADVERTENCIAS*Y PRECAUCIONES, 4.1 Hipotensión sintomática]*.

11. TOXICOLOGÍA ANIMAL

11.1 Toxicidad aguda

No se observó toxicidad aguda en estudios fundamentales de toxicidad oral a dosis repetidas de hasta 60 mg/kg/día en ratas y 25 mg/kg/día en perros (aproximadamente 75 o 12 veces la exposición humana [ABC libre] a la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de 10 mg/día).

11.2 Toxicidad crónica

Se realizaron estudios de toxicidad oral a dosis repetidas en ratas y perros durante un periodo de hasta 26 y 39 semanas, respectivamente. En los estudios de toxicidad crónica, no se observaron señales adversas de toxicidad hasta exposiciones equivalentes a aproximadamente 50 (rata) u 8 (perro) veces la exposición humana (ABC libre) a una DMRH de 10 mg/día.

El perfil toxicológico se caracterizó por los efectos derivados de la farmacodinamia exagerada. En todas las especies investigadas se observaron efectos hemodinámicos y gastrointestinales derivados de la relajación del músculo liso. En ratas adolescentes de rápido crecimiento, se observaron efectos óseos reversibles tales como la hipertrofia de la placa de crecimiento y la hiperostosis, así como la remodelación del hueso metafisario y diafisario, los cuales fueron mediados por un incremento de la GMPc intracelular relacionado con el modo de acción. Estos efectos no se observaron después de la administración crónica de vericiguat a ratas adultas hasta exposiciones de aproximadamente 50 veces la exposición humana a la DMRH. Asimismo, no se observaron hallazgos comparables en perros que prácticamente habían terminado de crecer al inicio del

tratamiento hasta exposiciones de 15 veces la exposición humana a la DMRH.

11.3 Carcinogénesis

La carcinogenicidad se evaluó en estudios de dos años realizados en ratones CD1 y ratas Wistar. Vericiguat no mostró ningún efecto carcinógeno en ratones a los que se les administraron dosis de hasta 150 mg/kg/día (machos) o hasta 250mg/kg/día (hembras). Estas dosis se asociaron con exposiciones de 149 (machos) o 286 (hembras) veces la exposición humana (ABC libre) a la DMRH de 10mg/día.

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, no se observó ningún tumor relacionado con vericiguat ni hallazgos hiperplásicos con exposiciones de hasta 12 veces la exposición humana a la DMRH. Se observó un aumento numérico no estadístico de feocromocitomas benignos y de tumores de células de Leydig, así como de las respectivas hiperplasias, en machos tras la administración de la alta dosis de 20 mg/kg/día, lo cual representó una exposición de 41 veces la exposición humana a la DMRH. Esto se considera resultado de una activación compensatoria y recurrente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y adrenérgico debido a una marcada disminución diaria de la tensión arterial durante 2 años. Con base en la sensibilidad conocida de las ratas para desarrollar estos dos tipos de tumores en contraste con los humanos y un mecanismo documentado basado en la farmacología (visto también con otros fármacos antihipertensivos) a dosis supraterapéuticas, así como márgenes de seguridad adecuados, se considera que esto no es pertinente para los pacientes.

Los datos no clínicos revelaron que no existe riesgo carcinógeno para los seres humanos a dosis clínicas.

11.4 Mutagenia

Vericiguat no resultó genotóxico en el estudio de mutagenicidad microbiana *in vitro* (Ames) ni en el estudio *in vitro* de linfoma de ratón o el estudio *in vivo* de micronúcleos en ratones y ratas.

11.5 Reproducción

En un estudio de cuatro semanas de duración sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra, se comprobó que, cuando vericiguat se administraba por vía oral a dosis de 5, 15 o 50mg/kg/día, no tenía efectos sobre la fertilidad o el desempeño reproductivo hasta la dosis más alta analizada de 50 mg/kg/día (66 veces la exposición humana a la DMRH de 10mg/día, ABC libre).

11.6 Desarrollo

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con vericiguat no mostraron evidencia de toxicidad del desarrollo (ratas, conejos) ni efectos en el desarrollo pre/postnatal (ratas).

En un estudio de toxicidad del desarrollo prenatal en ratas, vericiguat se administró por vía oral a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis, correspondiente a los días de gestación (DG)

del 6 al 17, a dosis de 5, 15 o 50 mg/kg/día. No se observó ninguna toxicidad del desarrollo hasta la dosis más alta (75 veces la exposición humana a la DMRH, ABC libre). Se observó toxicidad materna exagerada mediada por la farmacodinamia (disminución del aumento de peso corporal y del consumo de alimentos) a ≥15 mg/kg/día (≥21 veces la exposición humana a la DMRH). No hubo toxicidad materna a 5 mg/kg/día (9 veces la exposición humana a la DMRH).

En un estudio de toxicidad del desarrollo prenatal en conejos, se administró vericiguat por vía oral a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis del DG 6 al 20, a dosis de 0.75, 2.50 o 7.50 mg/kg/día. No se observó ninguna toxicidad del desarrollo hasta la dosis más alta analizada (27 veces la exposición humana a la DMRH). A ≥ 2.50 mg/kg/día (≥ 6 veces la exposición humana a la DMRH), se observó que la toxicidad materna exagerada mediada por farmacodinamia (disminución del consumo de alimentos y pérdida de peso corporal) provocó abortos espontáneos tardíos y resorciones. No hubo toxicidad materna ni abortos/resorciones en conejos a una exposición equivalente a la exposición humana a la DMRH.

En un estudio sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas, vericiguat se administró por vía oral en dosis de 7.5, 15 o 30mg/kg/día desde el DG 6 hasta el día de lactancia 21. Se observó toxicidad materna exagerada mediada por farmacodinamia (disminución del consumo de alimentos y del aumento de peso corporal) en todos los niveles de dosis (≥9 veces a la DMRH), lo cual provocó un menor aumento del peso corporal de las crías a ≥15 mg/kg/día (≥21 veces a la DMRH) y la mortalidad de éstas a 30 mg/kg/día (49 veces a la DMRH).

Vericiguat se administró por vía oral a ratas preñadas a una dosis de 3 mg/kg. El material relacionado con vericiguat se transfirió a través de la placenta, con concentraciones plasmáticas fetales de aproximadamente 67% de las concentraciones maternas en el DG19.

Vericiguat se administró por vía intravenosa a ratas lactantes a una dosis de 1 mg/kg. El material relacionado con vericiguat se excretó en la leche en concentraciones de aproximadamente 12% del plasma materno en el DL8.

12. NOMBRE DEL FÁRMACO

VERQUVO 2.5mg (vericiguat 2.5 mg)

VERQUVO 5 mg (vericiguat 5 mg)

VERQUVO 10mg (vericiguat 10mg)

13. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

VERQUVO 2.5 mg, comprimidos recubiertos

Comprimido redondo, biconvexo, recubierto de color blanco con un diámetro de 7mm, con "2.5" grabado de un lado y "VC" del otro.

VERQUVO 5 mg, comprimidos recubiertos

Comprimido redondo, biconvexo, recubierto, de color marrón-rojo, con un diámetro de 7mm, con "5" grabado en un lado y "VC" en el otro.

VERQUVO 10 mg, comprimidos recubiertos

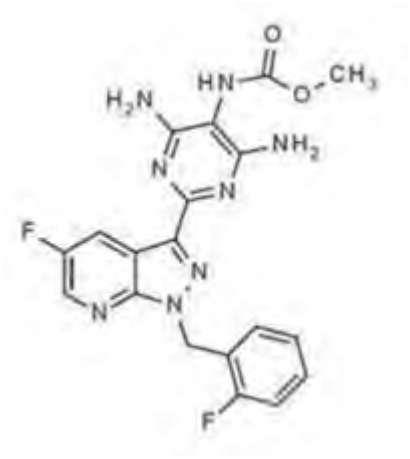
Comprimido redondo, biconvexo, recubierto, de color amarillo-naranja, con un diámetro de 9 mm, con "10" grabado en un lado y "VC" en el otro.

14. DATOS FARMACÉUTICOS

14.1 Química

El nombre químico de vericiguat es {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol [3,4-b] piridin-3-il] pirimidin-5-il} carbamato de metilo. La fórmula molecular es $C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$ y el peso molecular es 426.39g/mol.

La estructura química es:



Vericiguat es un polvo de blanco a amarillento que es fácilmente soluble en dimetilsulfóxido; ligeramente soluble en acetona; muy ligeramente soluble en etanol, acetonitrilo, metanol, acetato de etilo, y prácticamente insoluble en 2-propanol.

14.2 Composición

Principio activo

VERQUVO 2.5 mg, comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de vericiguat.

VERQUVO 5 mg, comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 5mg de vericiguat.

VERQUVO 10 mg, comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 10mg de vericiguat.

Ingredientes inactivos (Lista de excipientes)

Los comprimidos de VERQUVO contienen los ingredientes inactivos:

VERQUVO 2.5, 5 y 10 mg, comprimidos recubiertos

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Lactosa monohidratada
Estearato de magnesio
Laurilsulfato de sodio

El recubrimiento contiene:

VERQUVO 2.5 mg, comprimidos recubiertos

Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E171)

VERQUVO 5 mg, comprimidos recubiertos

Óxido férrico rojo (E172)
Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E171)

VERQUVO 10 mg, comprimidos recubiertos

Óxido férrico amarillo (E172)
Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E171)

14.3 Almacenamiento

Almacenar bajo 30°C

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

14.4 Incompatibilidades

No aplica.

14.5 Vida útil

De acuerdo a lo aprobado en el registro