

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg verisiguaattia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58,14 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

### Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg verisiguaattia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 55,59 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

### Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg verisiguaattia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111,15 mg laktoosia (monohydraattina), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

### Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”2.5” ja toiselle puolelle ”VC”.

### Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, kaksoiskupera, punaruskea kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”5” ja toiselle puolelle ”VC”.

## Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, kaksoiskupera, keltaoranssi kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”10” ja toiselle puolelle ”VC”.

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Verquvo on tarkoitettu oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuispotilaille, joilla on alentunut ejektiofraktio ja jotka on stabiloitu äskettäin tapahtuneen, laskimonsisäistä hoitoa vaatineen dekompensoinnin jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

##### Annostus

Verisiguaattia annetaan yhdessä muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen hoitojen kanssa.

Ennen verisiguaattihoidon aloittamista nestetasapaino ja diureettilääkitys on optimoitava potilaan stabiloimiseksi dekompensoinnin jälkeen, etenkin potilaille, joiden NT-proBNP-pitoisuudet ovat hyvin korkeat (ks. kohta 5.1).

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg verisiguaattia kerran vuorokaudessa. Tavoitteena olevan ylläpitoannoksen, 10 mg kerran vuorokaudessa, saavuttamiseksi annos on kaksinkertaistettava noin 2 viikon välein huomioiden lääkkeen siedettävyyden potilaalla.

Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (symptomaattinen hypotensio tai systolinen verenpaine [SBP] alle 90 mmHg), suositellaan verisiguaattiannoksen tilapäistä pienentämistä tai verisiguaattihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden systolinen verenpaine on < 100 mmHg (ks. kohta 4.4).

##### *Unohtunut annos*

Jos annos unohtuu, se tulee ottaa samana päivänä heti, kun potilas muistaa asian. Potilas ei saa ottaa kahta verisiguaattiannosta samana päivänä.

##### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ilman dialyysia). Verisiguaattihoitoa ei suositella potilaille, joilla eGFR on < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hoidon alkaessa tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Verisiguaattihoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Verisiguaatin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Prekliinisissä tutkimuksissa todettiin haittavaikutuksia kasvuikäisessä luustossa (ks. kohta 5.3).

### Antotapa

Suun kautta. Verquvo otetaan aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

### *Tablettien murskaaminen*

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Verquvo voidaan murskata ja sekoittaa veteen juuri ennen sen ottamista (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Muiden liukoisten guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattorien, kuten riosiguaatin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Symptomaattinen hypotensio

Verisiguaatti voi aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.8). Tutkimuksiin ei osallistunut potilailta, joiden systolinen verenpaine oli alle 100 mmHg tai joilla esiintyi symptomaattista hypotensiota hoidon aloittamishetkellä.

Symptomaattisen hypotension mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla on hypovolemia, vaikea vasemman kammion ulosvirtauksen ahtauma, hypotensio levossa, autonomisen hermoston toimintahäiriö, aiempi hypotensio tai jotka käyttävät samanaikaisesti verenpainelääkkeitä tai orgaanisia nitraatteja (ks. kohta 4.5). Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (symptomaattinen hypotensio tai systolinen verenpaine alle 90 mmHg), suositellaan verisiguaattiannoksen tilapäistä pienentämistä tai verisiguaattihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Verisiguaatin ja PDE5:n estäjien, kuten sildenafiliin, samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoimintaa. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi suurentaa symptomaattisen hypotension riskiä (ks. kohta 4.5).

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joiden eGFR oli  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hoidon aloittamishetkellä tai jotka saivat dialyysihoitoa, ei ole tutkittu ja näin ollen näille potilaille ei suositella verisiguaattihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu ja näin ollen näille potilaille ei suositella verisiguaattihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset interaktiot

Verisiguaatin samanaikainen käyttö hemodynaamiikkaan vaikuttavien aineiden kanssa ei johtanut additiivista vaikutusta suurempaan vaikutukseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Lisäksi verisiguaatti alensi systolista verenpainetta noin 1–2 mmHg, kun sitä käytettiin samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla käytettävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.8).

### *Muut liukoiset guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattorit*

Verquvo-valmisteen käyttö samanaikaisesti muiden liukoisten guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattorien, kuten riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### *PDE5:n estäjät*

Kun yksittäisiä sildenafiliannoksia (25, 50 tai 100 mg) lisättiin useampiin verisiguaattiannoksiin (10 mg) kerran vuorokaudessa terveillä tutkittavilla, istuma-asennossa mitattava verenpaine laski edelleen 5,4 mmHg (systolinen/diastolinen verenpaine, keskiverenpaine [MAP]) tai vähemmän verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin pelkästään verisiguaattia. Sildenafilin eri annoksilla ei havaittu annosriippuvaista suuntausta.

Samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi kummankaan lääkevalmisteen altistukseen (AUC ja  $C_{max}$ ).

Verisiguaatin ja PDE5:n estäjien, kuten sildenafilin, samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoimintaa. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella, koska se voi suurentaa symptomaattisen hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

### *Asetyylisalisyylihappo*

Yhden verisiguaattiannoksen (15 mg) antaminen terveille tutkittaville ei muuttanut asetyylisalisyylihapon (500 mg) vaikutusta vuotoaikaan tai verihiutaleiden aggregaatioon. Vuotoaika tai verihiutaleiden aggregaatio eivät muuttuneet käytettäessä ainoastaan verisiguaattia (15 mg).

Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi verisiguaatin altistukseen (AUC ja  $C_{max}$ ).

### *Varfariini*

Useiden verisiguaattiannosten (10 mg) antaminen kerran vuorokaudessa terveille tutkittaville ei muuttanut yhden varfariiniannoksen (25 mg) vaikutusta protrombiiniaikaan tai hyytymistekijöiden II, VII ja X toimintaan.

Samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi kummankaan lääkevalmisteen altistukseen (AUC ja  $C_{max}$ ).

### *Sakubitriili/valsartaani-yhdistelmä*

Terveillä tutkittavilla useiden verisiguaattiannosten (2,5 mg) lisäämisellä useisiin sakubitriili/valsartaani-annoksiin (97/103 mg) ei ollut lisävaikutusta istuma-asennossa mitattavaan verenpaineeseen verrattuna pelkän sakubitriili/valsartaani-yhdistelmän antamiseen.

Samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi kummankaan lääkevalmisteen altistukseen (AUC ja  $C_{max}$ ).

### *Orgaaniset nitraatit*

Useiden, 10 mg:aan saakka nostettavien verisiguaattiannosten samanaikainen käyttö kerran vuorokaudessa ei merkittävästi muuttanut lyhyt- ja pitkävaikutteisten nitraattien (nitroglyseriinisuihke ja isosorbidimononitraatti [ISMN]) vaikutusta istuma-asennossa mitattavaan verenpaineeseen sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Potilaat, joilla oli sydämen vajaatoimintaa, sietivät lyhytvaikutteisten nitraattien samanaikaista käyttöä hyvin. Kokemusta on rajallisesti verisiguaatin ja

pitkävaikutteisten nitraattien samanaikaisesta käytöstä potilailla, joilla on sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Verisiguaatti eliminoituu elimistössä useita eri reittejä pitkin. Pääasiallinen reitti on UGT1A9- ja UGT1A1-välitteinen glukuronidaatio eikä verisiguaatti vaikuta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

##### *UGT1A9/1A1:n estäjät*

Verisiguaatti metaboloituu UGT1A9:n ja UGT1A1:n välityksellä. Näiden UGT-entsyymien estäjät saattavat lisätä verisiguaatin altistusta.

Kliinisesti merkittävää vaikutusta verisiguaatin altistukseen ei havaittu käytettäessä verisiguaattia samanaikaisesti mefenaamihapon (heikko tai kohtalainen UGT1A9:n estäjä) kanssa.

Koska UGT1A9:n tai yhdistetyn UGT1A9/1A1:n vahvaa estoa ei ole testattu kliinisissä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa estäjien puuttumisen vuoksi, näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön kliinisiä seurauksia ei tällä hetkellä tunneta.

##### *Samanaikainen käyttö mahalaukun pH-arvoa nostavien lääkevalmisteiden kanssa*

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka nostavat mahalaukun pH-arvoa, kuten protonipumpun estäjät (omepratsoli), H<sub>2</sub>-reseptorin antagonistit tai haponestolääkkeet (alumiinihydroksidi/magnesiumhydroksidi), eivät vaikuttaneet sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verisiguaatin altistukseen, kun verisiguaatti otettiin ohjeiden mukaisesti aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

##### *Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia*

Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikaisella annolla, jotka vaikuttavat yhteen tai useampaan verisiguaatin eliminaatioreiteistä, ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta verisiguaatin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittävää vaikutusta verisiguaatin altistukseen ei havaittu, kun verisiguaattia käytettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (useita reittejä käyttävien CYP-entsyymien ja kuljettajaproteiinien estäjä) tai rifampisiinin (useita reittejä käyttävien UGT- ja CYP-entsyymien sekä kuljettajaproteiinien indusoija) kanssa.

Kliinisesti merkittävää vaikutusta midatsolaamin (CYP3A:n substraatti) tai digoksiinin (P-gp:n substraatti) altistukseen ei havaittu käytettäessä verisiguaattia samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja verisiguaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä verisiguaattia ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Ei ole olemassa tietoja verisiguaatin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, vaikutuksista rintaruokittuihin imeväisiin tai vaikutuksista maidontuotantoon. Verisiguaattia havaittiin imettävien rottien maidossa. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko verisiguaattihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja verisiguaatin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen. Uros- ja naarasrotilla suoritetussa tutkimuksessa verisiguaatti ei heikentänyt koe-eläinten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Verisiguaatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikista yleisimmin raportoitu haittavaikutus verisiguaattihoiton aikana on ollut hypotensio (16,4 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Verisiguaatin turvallisuus arvioitiin faasin III tutkimuksessa (VICTORIA), johon osallistui yhteensä 2 519 verisiguaattihoitoa (korkeintaan 10 mg kerran vuorokaudessa) saavaa potilasta (ks. kohta 5.1). Verisiguaattialtistuksen keskimääräinen kesto oli 1 vuosi ja maksimikesto oli 2,6 vuotta.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut verisiguaatin haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan. Määritetyt esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleinen	Yleinen
Veri ja imukudos		Anemia
Hermosto		Heitehuimaus Päänsärky
Verisuonisto	Hypotensio	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi Dyspepsia Oksentelu Ruokatorven refluksitauti

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Hypotensio*

VICTORIA-tutkimuksen aikana keskimääräinen systolisen verenpaineen lasku oli verisiguaattia saavilla potilailla noin 1–2 mmHg suurempi kuin lumelääkettä saavilla potilailla. VICTORIA-tutkimuksessa hypotensiota raportoitiin 16,4 %:lla verisiguaattihoitoa saavista potilaista ja 14,9 %:lla lumelääkettä saavista potilaista. Näihin lukuihin sisältyy myös ortostaattinen hypotensio, jota raportoitiin 1,3 %:lla verisiguaattihoitoa saavista potilaista ja 1,0 %:lla lumelääkettä saavista potilaista. Symptomaattista hypotensiota raportoitiin 9,1 %:lla verisiguaattia ja 7,9 %:lla lumelääkettä saavista potilaista ja sitä pidettiin vakavana haittavaikutuksena 1,2 %:lla verisiguaattia saavista potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saavista potilaista (ks. kohta 4.4).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Verisiguaatin yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota. Potilaalle on annettava tarvittaessa oireenmukaista hoitoa. Lääkevalmiste ei todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, muut sydänsairauksien hoitoon käytettävät vasodilataattorit, ATC-koodi: C01DX22

#### Vaikutusmekanismi

Verisiguaatti on liukoisen guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori. Sydämen vajaatoimintaan liittyy typpioksidin (NO) heikentynyt synteesi ja sen reseptorin, sGC:n, heikentynyt toiminta. sGC-peräisen syklisten guanosiinimonofosfaatin (cGMP) puute aiheuttaa sydänlihaksen ja verisuonien toimintahäiriöitä. Verisiguaatti korjaa NO-sGC-cGMP-reitin suhteellisen puutteen stimuloimalla sGC:tä suoraan, NO:sta riippumatta, sekä synergeettisesti NO:n kanssa. Tämä nostaa cGMP:n tasoja solujen sisällä, mikä voi parantaa sekä sydänlihaksen että verisuonien toimintaa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Verisiguaatin farmakodynaamiset vaikutukset ovat sGC:n stimulaattorien toimintaperiaatteen mukaisia ja johtavat sileiden lihasten relaksaatioon sekä vasodilataatioon.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa annosmääritystutkimuksessa (SOCRATES-REDUCED) verisiguaatin havaittiin pienentävän annosriippuvaisesti sydämen vajaatoiminnan biomarkkeria NT-proBNP:tä verrattuna lumelääkkeeseen, kun niitä käytettiin hoitosuosituksen mukaisen hoidon lisänä. VICTORIA-tutkimuksessa arvioitu lasku lähtötilanteen NT-proBNP-tasoon viikon 32 kohdalla oli verisiguaattia saavilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saavilla potilailla (ks. kliininen teho ja turvallisuus).

#### *Sydämen elektrofysiologia*

Vakaata sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla tehdyssä erityisessä QT-tutkimuksessa 10 mg:n verisiguaattiannoksen antaminen vakaassa tilassa ei pidentänyt QT-väliä kliinisesti merkittävässä määrin eli QTcF-välin maksimaalinen keskimääräinen pidentymä ei ollut yli 6 ms (90 %:n luottamusvälin yläraja oli < 10 ms).



## Kliininen teho ja turvallisuus

Verisiguaatin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, tapahtumalähtöisessä monikeskustutkimuksessa (VICTORIA), jossa verrattiin verisiguaattia ja lumelääkettä 5 050 aikuispotilaalla, joilla oli symptomaattinen krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) ja joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) oli alle 45 % sydämen vajaatoiminnan pahenemisvaiheen jälkeen. Sydämen vajaatoiminnan pahenemisvaihe määriteltiin sydämen vajaatoiminnasta johtuvaksi sairaalahoidoksi satunnaistamista edeltäneiden 6 kuukauden aikana tai avohoidossa laskimoon annettavien diureettien käyttöksi sydämen vajaatoiminnan hoitoon satunnaistamista edeltävien 3 kuukauden aikana.

Potilaille annettiin verisiguaattia korkeintaan tavoitteen mukainen ylläpitoannos 10 mg kerran vuorokaudessa tai vastaava annos lumelääkettä yhdessä muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen hoitojen kanssa. Hoidon aloitusannos oli 2,5 mg verisiguaattia kerran vuorokaudessa ja annosta suurennettiin noin 2 viikon välein 5 mg:aan kerran vuorokaudessa ja sitten 10 mg:aan kerran vuorokaudessa sietokyvyn mukaan. Noin 1 vuoden kuluttua 89 % verisiguaattihoitoa saaneista potilaista ja 91 % lumelääkettä saaneista potilaista sai 10 mg:n tavoiteannoksen muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen hoitojen kanssa.

Ensisijainen päätemuuttuja oli aika kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon muodostaman yhdistelmäpätemuuttujan ensimmäiseen tapahtumaan. Ensisijaisen päätemuuttujan seuranta-ajan mediaani oli 11 kuukautta. Verisiguaattia saavien potilaiden keskimääräinen hoitoaika oli 1 vuosi ja pisin hoitoaika 2,6 vuotta.

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 67 vuotta. Yhteensä 1 596 (63 %) verisiguaattihoitoa saaneista potilaista oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia ja 783 (31 %) verisiguaattihoitoa saaneista potilaista oli 75-vuotiaita tai sitä vanhempia. Satunnaistamishetkellä 58,9 % potilaista oli NYHA-luokkaa II, 39,7 % potilaista NYHA-luokkaa III ja 1,3 % potilaista NYHA-luokkaa IV. Keskimääräinen LVEF oli 28,9 %; noin puolella potilaista LVEF oli < 30 % ja 14,3 %:lla potilaista LVEF oli 40–45 %. Sydämen vajaatoiminnan lisäksi yleisimmin raportoidut sairaudet olivat hypertensio (79 %), sepelvaltimotauti (58 %), hyperlipidemia (57 %), diabetes mellitus (47 %), eteisvärinä (45 %) ja sydäninfarkti (42 %). Satunnaistamishetkellä keskimääräinen eGFR oli 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (88 %:lla potilaista > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 10 %:lla potilaista ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 67 % VICTORIA-tutkimuksen potilaista otettiin mukaan tutkimukseen 3 kuukauden kuluessa sydämen vajaatoiminnasta johtuvasta sairaalahoidosta; 17 % otettiin mukaan tutkimukseen 3–6 kuukauden kuluessa sydämen vajaatoiminnasta johtuvasta sairaalahoidosta ja 16 % otettiin mukaan tutkimukseen 3 kuukauden sisällä avohoidossa annetusta laskimonsisäisestä diureettihoidosta. NT-proBNP-tason mediaani oli satunnaistamishetkellä 2 816 pg/ml.

Lähtötilanteessa yli 99 % potilaista sai sydämen vajaatoimintaan muuta hoitoa, joita olivat esimerkiksi beetasalpaajat (93 %), angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät tai angiotensiinireseptorin II salpaajat (ARB) (73 %), mineralokortikoidireseptorin salpaajat (MRA) (70 %), angiotensiinireseptorin salpaajan ja neprilysiinin estäjän yhdistelmä (ARNI) (15 %), ivabradiini (6 %), implantoitava defibrillaattori (28 %) ja biventrikulaarinen tahdistin (15 %). 91 % potilaista sai kahta tai useampaa lääkevalmistetta sydämen vajaatoimintaan (beetasalpaaja, jokin reniini-angiotensiinijärjestelmän [RAS] estäjä tai MRA) ja 60 % potilaista sai kaikkia kolmea lääkevalmistetta. 3 % potilaista sai natrium-glukoosi-yhteiskuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjää.

Tapahtumaan kulunut aika -analyysin perusteella verisiguaatti pienensi lumelääkettä paremmin kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiä. Tutkimuksen aikana vuotuinen absoluuttinen riskin väheneminen (ARR) verisiguaattia käytettäessä oli 4,2 % verrattuna lumelääkkeeseen. Näin ollen 24:ää potilasta täytyisi hoitaa keskimäärin 1 vuoden ajan 1 ensisijaisen päätemuuttujatapahtuman estämiseksi. Hoidon vaikutus näkyi kardiovaskulaarikuoleman riskin, sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon, kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon sekä

sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitajaksojen kokonaismäärän pienenemisenä (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

**Taulukko 2: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttuun, sen osatekijöihin ja toissijaisiin päätemuuttuihin**

	Verisiguaatti N=2 526	Lumelääke N=2 524	Hoitojen vertailu
	n (%) [Vuotuinen % <sup>1</sup> ]	n (%) [Vuotuinen % <sup>1</sup> ]	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) <sup>2</sup> [Vuotuinen ARR %] <sup>4</sup>
<b>Ensisijainen päätemuuttuja</b>			
Kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon yhdistelmäpäätemuuttuja <sup>5</sup>	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82; 0,98) p = 0,019 <sup>3</sup> [4,2]
Kardiovaskulaarikuolema	206 (8,2)	225 (8,9)	
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito	691 (27,4)	747 (29,6)	
<b>Toissijaiset päätemuuttajat</b>			
Kardiovaskulaarikuolema	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81; 1,06)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81; 1,00)
Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon yhdistelmäpäätemuuttuja <sup>5</sup>	957 (37,9) [35,9]	1 032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83; 0,98)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitajaksojen kokonaismäärä (ensimmäinen ja toistuva)	1 223 [38,3]	1 336 [42,4]	0,91 (0,84; 0,99) <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Potilaita yhteensä riskin ollessa yksi tapahtuma 100 potilasvuotta kohden.

<sup>2</sup> Riskisuhde (verisiguaatti vs. lumelääke) ja luottamusväli Coxin suhteellisen vaaran mallin mukaan.

<sup>3</sup> Log-rank-testistä. P-arvot koskevat vain riskisuhdetta (HR), eivät vuotuisen absoluuttisen riskin vähenemistä (ARR).

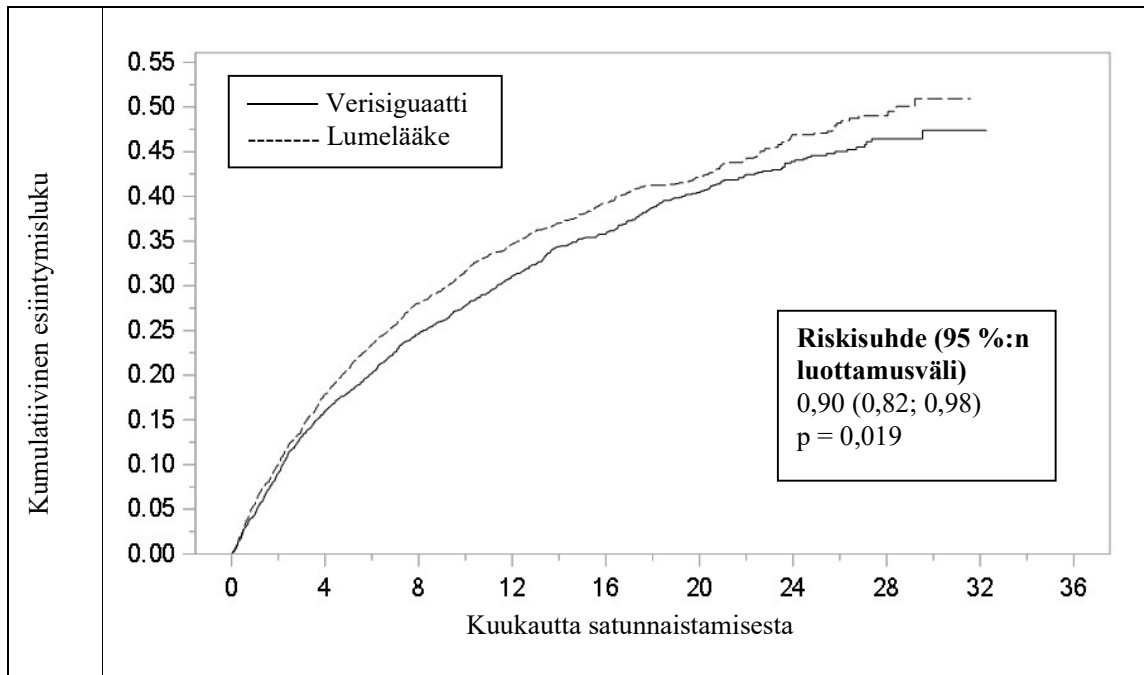
<sup>4</sup> Vuotuisen absoluuttisen riskin väheneminen, joka on (lumelääkkeen ja verisiguaatin) vuotuinen ero prosentteina.

<sup>5</sup> Niillä potilailla, joilla on useampia tapahtumia, lasketaan vain yhdistelmäpäätemuuttujan ensimmäinen tapahtuma.

<sup>6</sup> Riskisuhde (verisiguaatti vs. lumelääke) ja luottamusväli Andersen-Gill-mallin mukaan.

N = potilaiden lukumäärä hoitoaikeen mukaisessa (ITT) populaatiossa; n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla esiintyy tapahtuma.

**Kuva 1: Kaplan-Meier-käyrä ensisijaiselle yhdistelmäpäätemuuttujalle: aika kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon ensimmäiseen esiintymiseen**

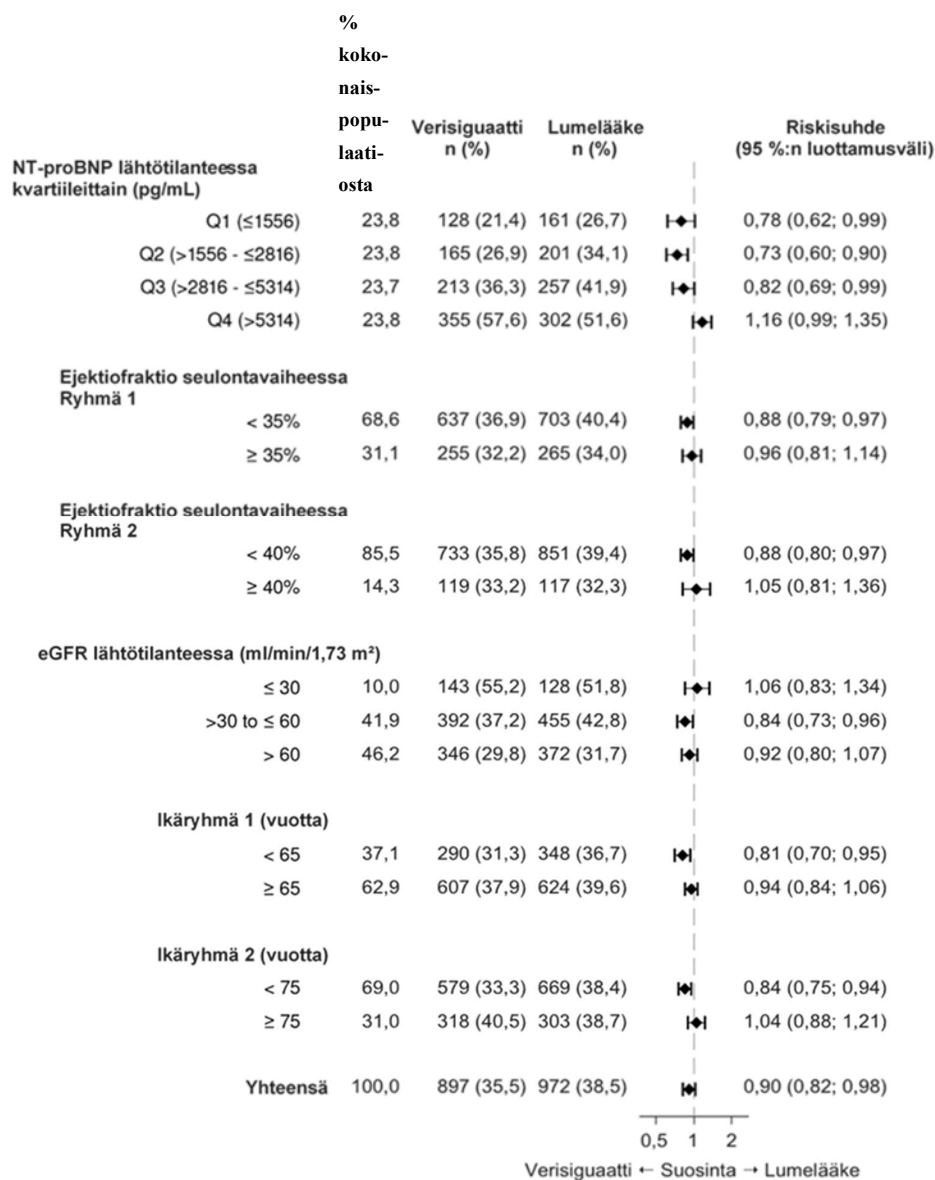


**Riskialttiiden potilaiden lukumäärä**

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

Useiden demografisten ominaisuuksien, sairauden lähtötilanteen tunnusmerkkien ja samanaikaisesti lähtötilanteessa käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutusta hoitotuloksiin tutkittiin ja ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan tulokset olivat yleisesti ottaen yhtenevät eri alaryhmissä. Valittujen, ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tulokset on esitetty kuvassa 2.

**Kuva 2: Ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja (aika kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon ensimmäiseen esiintymiseen) – ennalta määritettyjen analyysien valitut alaryhmät**



Potilaita, joiden NT-proBNP on erittäin korkea, ei mahdollisesti voida stabiloida täysin ja heidän kohdallaan nestetasapainoa ja diureettilääkitystä on optimoitava edelleen (ks. kohdat 4.1 ja 4.2).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Verquvo-valmisteen käytöstä vasemman kammion vajaatoiminnan hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Yleinen johdanto

Verisiguaatin farmakokinetiikka on ajasta riippumatonta ja sen vaihtelevuus on vähäistä tai kohtalaista, kun lääke otetaan aterian yhteydessä. Se on farmakokinetiikaltaan annosriippuvainen terveillä vapaaehtoisilla ja hieman vähemmän kuin annosriippuvainen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Verisiguaattia kertyy plasmaan 155–171 % ja farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan noin 6 vuorokaudessa. Taulukossa 3 on tiivistelmä verisiguaatin keskimääräisistä vakaan tilan populaatiofarmakokineettisistä muuttujista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakaan tilan altistuksen arvioidaan olevan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 20 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

**Taulukko 3: Populaatiofarmakokineettinen malli, joka perustuu plasman farmakokineettisten parametrien geometriseen keskiarvoon (CV%) vakaassa tilassa, kun sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg verisiguaattia (N = 2 321)**

Farmakokineettiset parametrit	2,5 mg	5 mg	10 mg
$C_{max}$ (µg/l)	120 (29,0)	201 (29,0)	350 (29,0)
AUC (µg•h/l)	2 300 (33,9)	3 850 (33,9)	6 680 (33,9)

### Imeytyminen

Verisiguaatin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on korkea (93 %), kun lääke otetaan aterian yhteydessä. Suun kautta annetun murskatun ja veteen sekoitetun verisiguaatin biologinen hyötyosuus (AUC) ja plasman huippupitoisuudet ( $C_{max}$ ) ovat verrattavissa kokonaisuutena otetun tabletin arvoihin (ks. kohta 4.2).

### *Ruuan vaikutus*

Kun verisiguaatti otetaan runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian yhteydessä,  $T_{max}$  -arvo suurenee 1 tunnista (paasto) noin 4 tuntiin (kylläinen), farmakokineettisten parametrien vaihtelu on pienempää ja verisiguaatin altistus kasvaa 5 mg:n tabletin osalta 19 % (AUC) ja 9 % ( $C_{max}$ ) ja 10 mg:n tabletin osalta 44 % (AUC) ja 41 % ( $C_{max}$ ) verrattuna annosteluun paastotilassa. Vastaavia tuloksia saatiin, kun verisiguaatti annosteltiin vähärasvaisen, hiilihydraattipitoisen aterian yhteydessä. Näin ollen Verquvo tulisi ottaa aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Verisiguaatin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä tutkittavilla on noin 44 l. Verisiguaatin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 98 % seerumin albumiinin ollessa pääasiainen sitova aineosa. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei muuta verisiguaatin sitoutumista plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Verisiguaatti metaboloituu pääasiassa glukuronidaation kautta N-glukuronidiksi, joka on farmakologisesti inaktiivinen ja vallitseva lääkkeeseen liittyvä yhdiste plasmassa. N-glukuronidin osuus lääkkeen AUC-kokonaisaltistuksesta on 72 % sen kanta-aineen verisiguaatin osuuden ollessa 28 %. N-glukuronidaatiota katalysoi ensisijaisesti UGT1A9 ja lisäksi UGT1A1. CYP-välitteisen metabolian kautta tapahtuvan eliminaation katsotaan olevan vähäistä (< 5 %).

UGT-entsyymeihin liittyvän geneettisen polymorfismin mahdollista vaikutusta ei ole tutkittu, sillä yksilöiden välinen vaihtelu on verisiguaattia käytettäessä vähäistä tai kohtalaista (ks. taulukko 3).

Verisiguaatin annoksen säätäminen vähentää altistumisen mahdollisten muutosten kliinisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

### Eliminaatio

Verisiguaatti erittyy hitaasti (1,6 l/h terveillä tutkittavilla). Puoliintumisaika on noin 20 tuntia terveillä tutkittavilla ja 30 tuntia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kun [<sup>14</sup>C]-verisiguaattia annettiin suun kautta terveille tutkittaville, noin 53 % annoksesta erittyi virtsaan (pääasiassa N-glukuronidina) ja 45 % annoksesta erittyi ulosteeseen (pääasiassa verisiguaattina, todennäköisesti N-glukuronidin erittyessä sappeen, minkä jälkeen se hydrolysoituu takaisin verisiguaatiksi suoliston mikroflooran vaikutuksesta).

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, verisiguaatin keskimääräinen altistus (AUC) suureni 5 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, kun kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa se suureni 13 % ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, joka ei vaatinut dialyysia, se suureni 20 %. Näitä eroja altistuksessa ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Verisiguaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden eGFR on < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hoidon alkaessa tai jotka saavat dialyysihoidoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa muuten terveillä tutkittavilla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, verisiguaatin keskimääräinen altistus (kehon painon suhteen normalisoitu sitoutumaton AUC) oli 8 % suurempi kuin terveillä verrokeilla yhden kerta-annoksen jälkeen, kun kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa se oli 73 % suurempi ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa 143 % suurempi.

Tämän näennäisen eron munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksessa verisiguaatin altistukseen erityisen kliinisen farmakologisen tutkimuksen ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyn analyysin välillä voidaan katsoa johtuvan eroista tutkimusasetelmissä ja tutkimusten koossa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Altistuksessa (sitoutumaton AUC) ei havaittu merkittävää suurentumista tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A), verisiguaatin keskimääräisen altistuksen ollessa 21 % korkeampi verrattuna terveisiin tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti. Tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B), verisiguaatin keskimääräinen altistus oli 47 % korkeampi verrattuna terveisiin tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti. Verisiguaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Iän, painon, sukupuolen, etnisen alkuperän, rodun ja lähtötason NT-proBNP-arvon vaikutukset*

Verisiguaatin käytöstä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suoritetun tutkimuksen tietojen integroidun populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä (23–98 vuotta), painolla, sukupuolella, etnisellä alkuperällä, rodulla ja lähtötason NT-proBNP-arvolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta verisiguaatin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Verisiguaatilla ei ole vielä tehty pediatria potilaita koskevia tutkimuksia.

### Lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten *in vitro* -arviointi

Verisiguaatti on sekä UGT1A9:n että UGT1A1:n substraatti (ks. kohta 4.5). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla verisiguaatti ja sen N-glukuronidi eivät ole tärkeimpien CYP-isoentsyymien (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) tai UGT-

isoentsyymien (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, ja 2B7) estäjiä eivätkä CYP1A2:n, 2B6:n tai 3A4:n indusoijia.

Verisiguaatti on P-glykoproteiinin (Pgp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) kuljettajien substraatti. Se ei ole orgaanisen kationikuljettajan (OCT1) tai orgaanisten anionikuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3) substraatti. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla verisiguaatti ja sen N-glukuronidi eivät ole lääkkeiden kuljettajina toimivien aineiden, joita ovat esimerkiksi Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ja MATE2K, estäjiä.

Kaiken kaikkiaan nämä tiedot osoittavat, että verisiguaatin antaminen ei todennäköisesti vaikuta sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajien substraatteja.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa toksikologiselle profiilille oli tunnusomaista liioitellusta farmakodynamiikasta aiheutuvat vaikutukset. Sileiden lihasten relaksaatiosta seuraavia hemodynaamisia ja gastrointestinaalisia vaikutuksia havaittiin kaikilla tutkituilla lajeilla.

Nuorten, nopeasti kasvavien rottien luissa havaittiin korjaantuvia vaikutuksia, joita olivat kasvulevyjen hypertrofia sekä hyperostoosi ja uudismuodostus luun metafyseaalaisella ja diafyseaalaisella vyöhykkeellä. Näitä vaikutuksia ei havaittu verisiguaatin pitkäkestoisen annostelun jälkeen aikuisilla rotilla ja lähes täysikasvaisilla koirilla.

Tiineenä olevilla rotilla tehty tutkimus osoitti, että verisiguaatti kulkeutuu istukan kautta sikiöön. Rotilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa, joissa verisiguaattia annosteltiin suun kautta organogeneesin aikana, kehitystoksisuutta ei havaittu altistuksen ollessa korkeintaan 21-kertainen ihmisen altistukseen (perustuen sitoutumattomaan AUC-arvoon) verrattuna ihmiselle suositellun enimmäisannoksen (MRDH) ollessa 10 mg. Kaneilla havaittiin myöhäisiä keskenmenoja ja resorptioita emon toksisen annoksen ollessa  $\geq 6$ -kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna. Rotilla tehdyssä pre-/postnataalisessa toksisuustutkimuksessa, jossa käytettiin emolle toksisia annoksia, havaittiin poikasten painon kasvun vähenemistä, mikä johti hampaiden puhkeamisen ja emätinaukon kehittymisen lievään viivästymiseen altistuksen ollessa noin  $\geq 21$ -kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna. Keskenmenojen lisääntymistä, poikasten eloonjäämisen heikentymistä ja viivästynyttä esinahan ja terskan erkaantumista havaittiin altistuksen ollessa 49-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Hypromelloosi 2910  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Natriumlauryylisulfaatti

## Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Punainen rautaoksidi (E 172) (ainoastaan Verquvo 5 mg)

Keltainen rautaoksidi (E 172) (ainoastaan Verquvo 10 mg)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset pahvirasioissa, jotka sisältävät 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset pahvirasioissa, jotka sisältävät 10 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

PP/alumiiniläpipainopakkaukset pahvirasioissa, jotka sisältävät 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, tai perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset pahvirasioissa, jotka sisältävät 10 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on polypropeeniset kierrekorkit ja jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/21/1561/001–011

Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/21/1561/012–022



Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/21/1561/023–033

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS 2,5 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
verisiguaatti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg verisiguaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia  
28 tablettia  
98 tablettia  
10 x 1 tablettia  
100 x 1 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1561/001 – 14 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/002 – 28 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/003 – 98 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/004 – 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(peroroitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/005 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(peroroitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/006 – 14 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/007 – 28 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/008 – 98 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/009 – 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(peroroitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/010 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(peroroitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/011 – 100 kalvopäällysteistä tablettia	(purkki)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Verquvo 2,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 2,5 MG – 14, 28, 98 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN  
PAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 2,5 mg tabletit  
verisiguaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bayer (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU, YKSITTÄISPAKATTU) 2,5 MG – 10 X 1, 100 X 1  
KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN PAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 2,5 mg tabletit  
verisiguaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bayer (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 2,5 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
verisiguaatti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg verisiguaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1561/011 – 100 kalvopäällysteistä tablettia (purkki)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS 5 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
verisiguaatti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 5 mg verisiguaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia  
28 tablettia  
98 tablettia  
10 x 1 tablettia  
100 x 1 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1561/012 – 14 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/013 – 28 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/014 – 98 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/015 – 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/016 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/017 – 14 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/018 – 28 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/019 – 98 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/020 – 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/021 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/022 – 100 kalvopäällysteistä tablettia	(purkki)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Verquvo 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 5 MG – 14, 28, 98 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN  
PAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 5 mg tabletit  
verisiguaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bayer (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU, YKSITTÄISPAKATTU) 5 MG – 10 X 1, 100 X 1  
KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN PAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 5 mg tabletit  
verisiguaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bayer (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 5 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
verisiguaatti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 5 mg verisiguaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1561/022 – 100 kalvopäällysteistä tablettia (purkki)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS 10 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
verisiguaatti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 10 mg verisiguaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia  
28 tablettia  
98 tablettia  
10 x 1 tablettia  
100 x 1 tablettia  
100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1561/023 – 14 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/024 – 28 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/025 – 98 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/026 – 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/027 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/028 – 14 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/029 – 28 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/030 – 98 kalvopäällysteistä tablettia	(läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/031 – 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/032 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/033 – 100 kalvopäällysteistä tablettia	(purkki)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Verquvo 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 10 MG – 14, 28, 98 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN  
PAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 10 mg tabletit  
verisiguaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bayer (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU, YKSITTÄISPAKATTU) 10 MG – 10 X 1, 100 X 1  
KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN PAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 10 mg tabletit  
verisiguaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bayer (Logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI 10 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
verisiguaatti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 10 mg verisiguaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

100 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/21/1561/033 – 100 kalvopäällysteistä tablettia (purkki)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit**

verisiguaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Verquvo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Verquvo-valmistetta
3. Miten Verquvo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Verquvo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Verquvo on ja mihin sitä käytetään**

Verquvo-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on verisiguaatti. Verisiguaatti on sydänlääke, josta käytetään nimeä liukoisen guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori.

Verquvo-valmistetta käytetään pitkäkestoisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisilla, joilla sydämen vajaatoiminnan oireet ovat äskettäin lisääntyneet. Sen vuoksi olet mahdollisesti saanut sairaalahoitoa ja/tai lääkkeitä (diureetteja) laskimoon virtsan määrän lisäämiseksi.

Jos sinulla on sydämen vajaatoimintaa, sydämesi on heikko eikä se pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöösi. Sydämen vajaatoiminnan yleisiä oireita ovat esimerkiksi hengenahdistus, väsymys tai nesteen kertymisestä johtuva turvotus.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Verquvo-valmistetta**

**Älä ota Verquvo-valmistetta**

- jos olet **allerginen** verisiguaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos otat mitä tahansa lääkettä, joka sisältää jotakin muuta **liukoista guanylaattisyklaasin stimulaattoria**, esim. riosiguaattia, jota käytetään korkean keuhkoverenpaineen hoitoon.

Jos jokin edellisistä koskee sinua, **keskustele ensin lääkärin kanssa** äläkä ala vielä ottaa tätä lääkettä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Verquvo-valmistetta, jos sinulla on

- **matala verenpaine** johon liittyy oireita kuten heitehuimaus tai huera olo,
- **vaikea munuaissairaus** tai saat **dialyysihoitoa**,
- **vaikea maksasairaus**.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille, sillä sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Verquvo**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa mitä tahansa muita lääkkeitä ja erityisesti seuraavia lääkkeitä:

- liukoisen guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattorien ryhmään kuuluvat lääkkeet (esim. riosiguatti). Älä ota Verquvo-valmistetta näiden lääkkeiden käytön aikana. Katso kohta ”Älä ota Verquvo-valmistetta”.
- PDE5:n estäjät, joilla hoidetaan korkeaa keuhkoverenpainetta tai autetaan saavuttamaan tai pitämään erektio (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafili). Näitä lääkkeitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti Verquvo-valmisteen kanssa.
- nitraatit, joita käytetään sydänsairauksien, mukaan lukien rintakivun hoitoon (esim. isosorbidimononitraatti).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

#### *Raskaus*

Verquvo-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, vahingoittaako se syntymätöntä lasta. Jos on olemassa mahdollisuus, että tulet raskaaksi, keskustele lääkärin kanssa luotettavista ehkäisy menetelmistä.

#### *Imetys*

Ei tiedetä, erittykö Verquvo rintamaitoon ja voiko se vahingoittaa lastasi. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, täytyykö imetys vai Verquvo-hoito lopettaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos tämä lääke aiheuttaa sinulle huimausta, älä aja autoa, pyöräile tai käytä koneita.

### **Verquvo sisältää laktoosia ja natriumia**

Tämä lääke sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Verquvo-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu **aloitusannos on yksi 2,5 mg:n tabletti** kerran vuorokaudessa. Sen jälkeen lääkäri muuttaa annosta sen mukaan, kuinka hyvin siedät hoitoa. Tavallisesti lääkäri suurentaa annosta noin 2 viikon kuluttua yhteen 5 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa ja jälleen noin 2 viikon kuluttua **suurimpaan tavoiteannokseen, joka on yksi 10 mg:n tabletti** kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on **matala verenpaine**, kun otat Verquvo-valmistetta, tämä voi aiheuttaa sinulle huimausta ja huteran olon, jolloin lääkäri saattaa pienentää Verquvo-annostasi tilapäisesti tai keskeyttää Verquvo-hoidon.

Ota yksi tabletti aina samaan vuorokaudenaikaan yhdessä ruuan kanssa. Jos et pysty nielemään kokonaista tablettia, voit murskata Verquvo-tabletin ja sekoittaa sen veteen. Juo tämä seos välittömästi.

#### **Jos otat enemmän Verquvo-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos otat enemmän Verquvo-valmistetta kuin sinun pitäisi ja jos sinulla ilmenee jokin kohdassa 4 mainituista haittavaikutuksista. Kaikkein todennäköisin vaikutus on verenpaineen lasku, joka voi aiheuttaa huimausta ja huteran olon.

#### **Jos unohtat ottaa Verquvo-valmistetta**

Ota unohtunut annos heti kun muistat, mutta kuitenkin samana päivänä, jolloin unohtunut annos olisi pitänyt ottaa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi tabletin.

#### **Jos lopetat Verquvo-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat tämän lääkkeen käytön, tilasi saattaa pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Mahdolliset haittavaikutukset:**

##### **Hyvin yleiset** (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- matala verenpaine (hypotensio)

##### **Yleiset** (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- veren punasolujen alhainen määrä (anemia), mikä voi aiheuttaa kalpeutta, heikkoutta ja hengästyneisyyttä
- heitehuimaus
- päänsärky
- pahoinvointi ja oksentelu
- ruuansulatushäiriö (dyspepsia)
- närästys (ruokatorven refluksitauti)

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Verquvo-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja jokaisessa läpipainoliuskassa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Verquvo sisältää

- Vaikuttava aine on verisiguaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg verisiguaattia.
- Muut aineet ovat:

*Tabletin ydin:* Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi 2910, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta 2 ”Verquvo sisältää laktoosia ja natriumia”).

*Kalvopäällyste:* Hypromelloosi 2910, talkki, titaanioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172) (ainoastaan Verquvo 5 mg), keltainen rautaoksidi (E 172) (ainoastaan Verquvo 10 mg).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Verquvo 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat pyöreitä, kaksoiskuperia ja valkoisia ja niiden halkaisija on 7 mm. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”2.5” ja toiselle puolelle ”VC”.

Verquvo 5 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat pyöreitä, kaksoiskuperia ja punaruskeita ja niiden halkaisija on 7 mm. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”5” ja toiselle puolelle ”VC”.

Verquvo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat pyöreitä, kaksoiskuperia ja keltaoransseja ja niiden halkaisija on 9 mm. Tabletin toiselle puolelle on merkitty ”10” ja toiselle puolelle ”VC”.

Verquvo toimitetaan

- läpipainopakkauksissa pahvirasioissa, jotka sisältävät 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia
- perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa pahvirasioissa, jotka sisältävät 10 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
- purkeissa, jotka sisältävät 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

### Valmistaja

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 8 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21



**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.