

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä 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 aikuispotilailla, 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 potilailla, joiden NT-proBNP-pitoisuudet ovat hyvin korkeat (ks. kohta 5.1).

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

Suosittelun aloitusannos potilaille, joilla on ollut oireellista hypotensiota edellisten 4 viikon aikana, 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.

Eritryryhmät

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 ≥ 15 ml/min/1,73 m² (ilman dialyysia). Verisiguaattihoitoa ei suositella potilaille, joilla eGFR on < 15 ml/min/1,73 m² 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 verisiguaattihoiton keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). 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 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joiden eGFR oli $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 glukooosi-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).

Asetyyylisalisyylihappo

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

Asetyyylisalisyylihapon 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), H₂-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 tiedetä, erittykö verisiguaatti ihmisillä äidinmaitoon, tai onko verisiguaatilla vaikutuksia imettettäviin vauvoihin tai maidontuotantoon. Verisiguaattia havaittiin imettävien rottien maidossa. Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö verisiguaattihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja verisiguaatin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen. Uros- ja naarasrotilla suoritettussa 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 verisiguaattihoidon 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 syklisen guanosinimonofosfaatin (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 käytöksi 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 yhdistelmäpäätemuuttujan 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 m² (88 %:lla potilaista > 30 ml/min/1,73 m²; 10 %:lla potilaista ≤ 30 ml/min/1,73 m²). 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 sairaalahoitojaksojen kokonaismäärän pienenemisenä (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

Taulukko 2: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttujaan, sen osatekijöihin ja toissijaisiin päätemuuttujiin

	Verisiguaatti N=2 526	Lumelääke N=2 524	Hoitojen vertailu
	n (%) [Vuotuinen % ¹]	n (%) [Vuotuinen % ¹]	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ² [Vuotuinen ARR %] ⁴
Ensisijainen päätemuuttuja			
Kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon yhdistelmäpäätemuuttuja ⁵	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82; 0,98) p = 0,019 ³ [4,2]
Kardiovaskulaarikuolema	206 (8,2)	225 (8,9)	
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito	691 (27,4)	747 (29,6)	
Toissijaiset päätemuuttujat			
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 sairalahoidon yhdistelmäpäätemuuttuja ⁵	957 (37,9) [35,9]	1 032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83; 0,98)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojaksojen kokonaismäärä (ensimmäinen ja toistuva)	1 223 [38,3]	1 336 [42,4]	0,91 (0,84; 0,99) ⁶

¹ Potilaita yhteensä riskin ollessa yksi tapahtuma 100 potilasvuotta kohden.

² Riskisuhde (verisiguaatti vs. lumelääke) ja luottamusväli Coxin suhteellisen vaaran mallin mukaan.

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

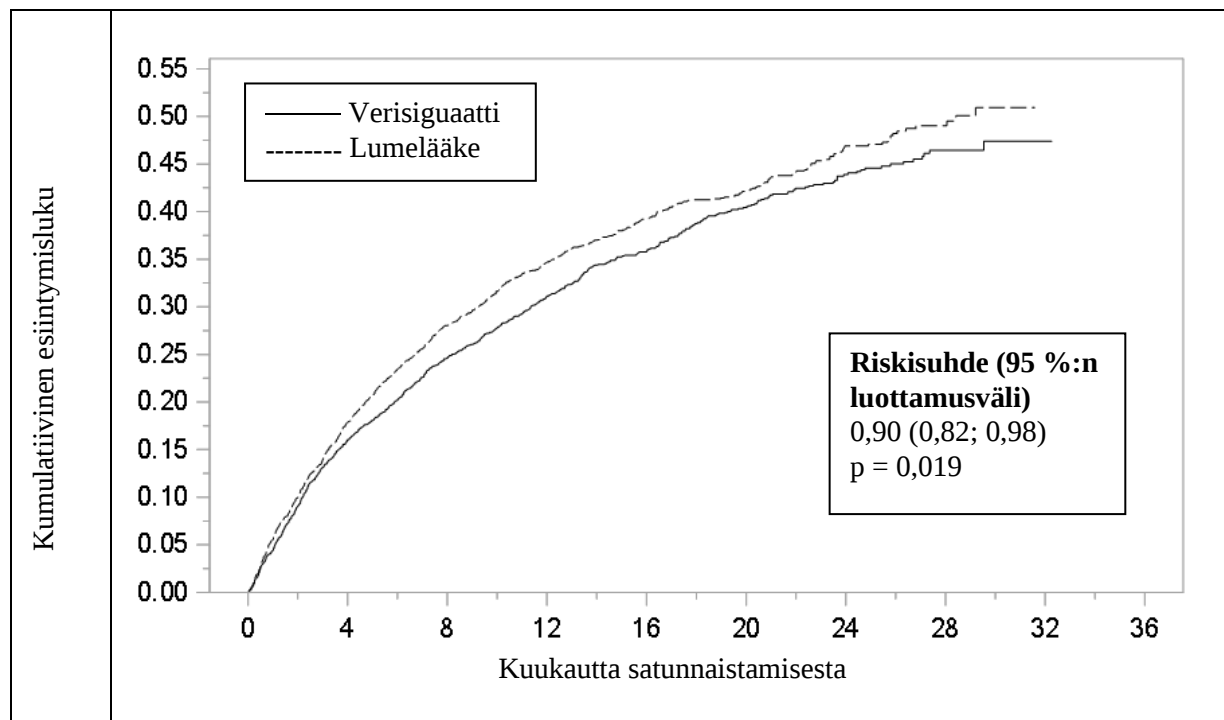
⁴ Vuotuisen absoluuttisen riskin väheneminen, joka on (lumelääkkeen ja verisiguaatin) vuotuinen ero prosentteina.

⁵ Niillä potilailla, joilla on useampia tapahtumia, lasketaan vain yhdistelmäpäätemuuttujan ensimmäinen tapahtuma.

⁶ Riskisuhde (verisiguaatti vs. lumelääke) ja luottamusväli Andersen-Gill-mallin mukaan.

N = potilaiden lukumäärä hoitoaikteen 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

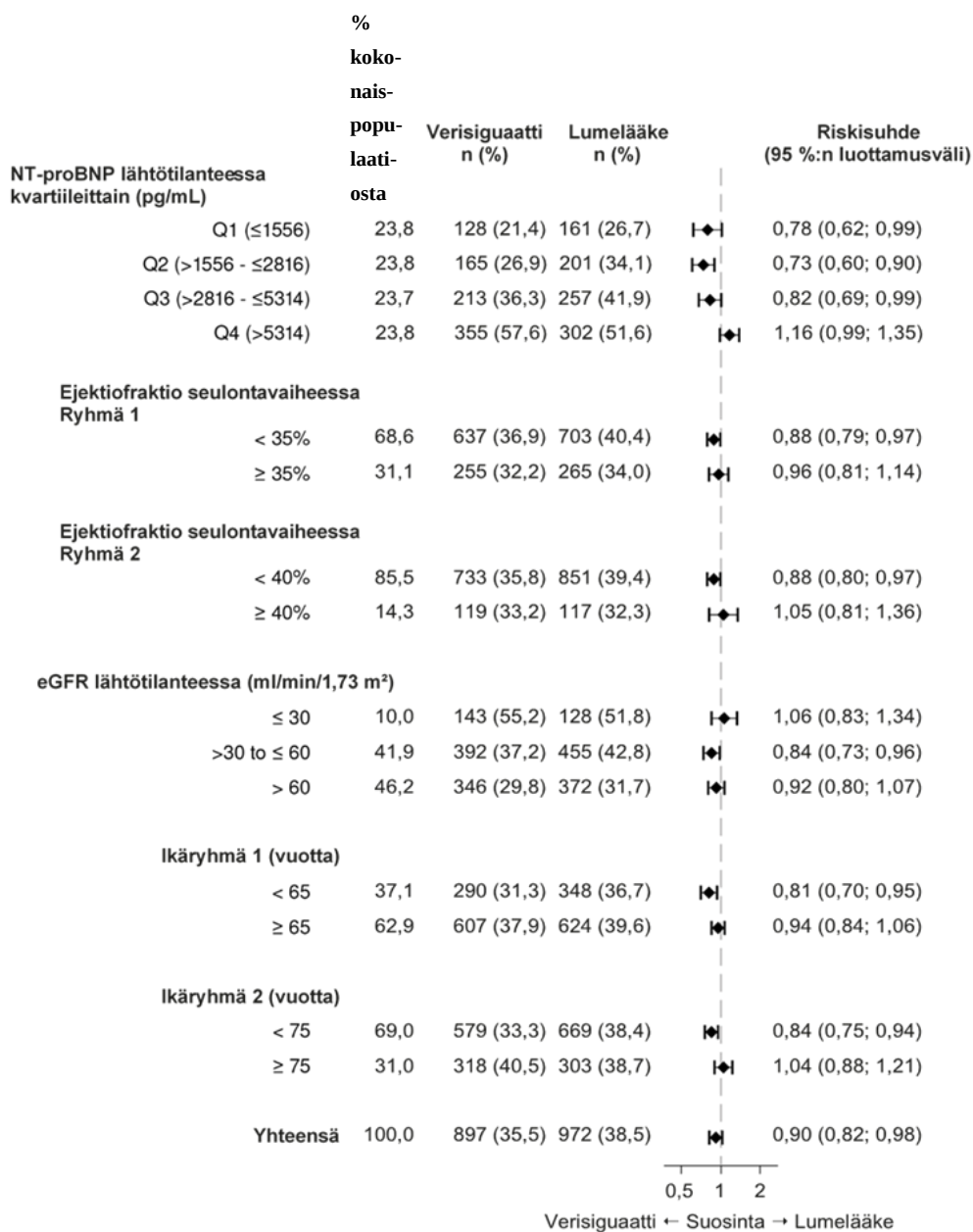


Riskialttiiden potilaiden lukumäärä

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 pääasiallinen 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 [¹⁴C]-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 merkittävinä. Verisiguaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden eGFR on < 15 ml/min/1,73 m² hoidon alkaessa tai jotka saavat dialyysihoitoa (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 pediatriasia 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 indusioijia.

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 täysikasvuksilla 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 ≥ 6 -kertainen ihmiselle suositeltu 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 ≥ 21 -kertainen ihmiselle suositeltu enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna. Keskenmenojen lisääntymistä, poikasten eloonjäämisen heikentymistä ja viivästynyttä esinahan ja terskan erkaantumista havaittiin altistuksen ollessa 49-kertainen ihmiselle suositeltu enimmäisannokseen (MRHD) verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosiinatrium
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 Kestoaika

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. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://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 valmistelle 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 sovittujen 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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTELUVAN 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	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PVC/PVDC/alu)
EU/1/21/1561/005 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu 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	(perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, PP/alu)
EU/1/21/1561/010 – 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia	(perforoitu 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-VIIIVAKOODI

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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA 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-VIIIVAKOODI

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. MYYNTELUVAN 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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA 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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTELUVAN 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-VIIIVAKOODI

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-VIIIVAKOODI

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

SISÄPAKKAUKSESSA 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 huuto olo,
- **vaikea munuaissairaus** tai saat **dialyysihoidoa**,
- **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. riosiguaatti). 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, vardenafiili). 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 ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Verquvo äidinmaitoon 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 lääkärisi 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.

Suosittelun aloitusannos on **yksi 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 **suurimpaan tavoiteannokseen, joka on yksi 10 mg:n tabletti** kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on ollut **matala verenpaine edellisten 4 viikon aikana**, 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 unohdat ottaa Verquvo-valmistetta

Ota unohtunut annos heti kun muistat, mutta kuitenkin samana päivänä, jolloin unohtunut annos olisi pitänyt ottaa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi 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 (0)2 424 72 80

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)23-799 1000

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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