



偉卡沃膜衣錠 2.5 毫克，5 毫克，10 毫克

Verquvo film-coated tablets 2.5 mg, 5 mg, 10 mg	
	
本藥須由醫師處方使用	衛部藥輸字第 028107 號
	衛部藥輸字第 028108 號
	衛部藥輸字第 028109 號

<p>警語：胚胎 - 胎兒毒性</p> <p>具生育能力的女性：需在治療開始前確認沒有懷孕。具生育能力的女性必須在治療期間和停止治療後 1 個月內採取有效的避孕措施，以避免懷孕。請不要給懷孕女性服用 VERQUVO。因為此藥物可能會對胎兒造成危害 [請見劑量及給藥方法 (2.2)、警告及注意事項 (5.2)、以及特定群體的使用 (8.3)]。</p>
--

- 適應症及用途**

適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於 45% 之症狀性慢性心衰竭或年病人。心衰竭惡化事件係指需住院或門診靜脈利尿劑治療。[請見臨床研究 (14)]。

- 劑量及使用方法**

2.1 建議劑量

VERQUVO 的建議起始劑量為搭配食物每日口服一次 2.5mg。

約每 2 週加倍 VERQUVO 劑量，在病人可耐受的情形下達到每日一次 10mg 的目標維持劑量。

Systolic blood pressure (SBP) (mmHg) / 低血壓症狀	劑量調整
SBP ≥100 mmHg	正使用 2.5 mg 或 5 mg: 上調一個劑量 <p>正使用 10 mg: 無須調整</p>
SBP ≥90 mmHg 但 <100 mmHg	無須調整
SBP <90 mmHg 但沒有低血壓症狀	正使用 2.5 mg: 中斷治療 <p>正使用 5 mg 或 10 mg: 下調一個劑量</p>
SBP <90 mmHg 且有低血壓症狀	中斷治療

對於無法吞服整顆藥錠的病人，可在服藥前將 VERQUVO 磨碎，並立即與水混和服用 [請見臨床藥理學 (12.3)]。

Verquvo 可與其他心臟衰竭治療併用 [請見臨床研究 (14)]。

2.2 針對具生育能力的女性進行懷孕檢測

在開始用 VERQUVO 治療前，須對具生育能力的女性進行懷孕檢測 [請見警告及注意事項 (5.2) 和特定群體的使用 (8.3)]。

3 劑型及效力

VERQUVO 2.5 mg (vericiguat 2.5 mg) 為圓形雙面凸起的白色膜衣錠，錠劑一面標示「2.5」，另一面標示「VC」。

VERQUVO 5 mg (vericiguat 5 mg) 為圓形雙面凸起的棕紅色膜衣錠，錠劑一面標示「5」，另一面標示「VC」。

VERQUVO 10 mg (vericiguat 10 mg) 為圓形雙面凸起的黃橘色膜衣錠，錠劑一面標示「10」，另一面標示「VC」。

4 禁忌症

服用其他可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激劑的病人，禁止使用 VERQUVO [請見藥物交互作用 (7.1)]。

在懷孕期間禁止使用 VERQUVO [請見警告及注意事項 (5.2) 和特定群體的使用 (8.1)]。

5 警告及注意事項

5.1 症狀性低血壓

VERQUVO 可能會引起症狀性低血壓。在 VICTORIA 臨床試驗中，根據試驗主持人判斷為症狀性低血壓事件的不良事件，在 VERQUVO 組有 9.1%，安慰劑組為 7.9%，且 1.2% 的 vericiguat 治療組病人和 1.5% 的安慰劑組病人具症狀性低血壓被視為嚴重不良事件 [請見 6. 不良反應、14 臨床研究]。對於治療開始時收縮壓低於 100 mmHg 或有症狀性低血壓的病人，尚未進行 VERQUVO 治療研究。

對於血量過低、嚴重左心室出口道阻塞、休息性低血壓、自主神經功能障礙、低血壓病史或併用降血壓藥物或有機硝酸鹽類藥物治療的病人，應考慮其出現症狀性低血壓的可能性 [請見 12.3 藥物動力學藥物交互作用研究]。如果病人出現症狀性低血壓，應考慮調整利尿劑劑量，並對由其他原因引起的低血壓 (例如：因血量過低) 加以治療。如果在採取上述措施後，病人仍持續出現症狀性低血壓，應考慮暫時降低 VERQUVO 的劑量或中斷其治療。

尚未對心臟衰竭病人同時併用 VERQUVO 和第五型磷酸二酯酵素 (PDE-5) 抑制劑 (例如 sildenafil) 進行研究，因此不建議將 PDE-5 抑制劑與本品併用，這可能會增加症狀性低血壓的風險 [請見 7. 藥物交互作用 7.2 PDE-5 抑制劑與 12.3 藥物動力學 藥物交互作用試驗]。

5.2 胚胎 - 胎兒毒性

根據來自動物生殖試驗的資料，孕婦服用 VERQUVO 可能會對胎兒造成危害。需告知具生育能力的女性關於本藥品對胎兒的潛在風險。在治療開始前須進行懷孕檢測。建議具生育能力的女性在使用 VERQUVO 治療期間和最後一次用藥後至少 1 個月內使用有效的避孕措施。[請見劑量及使用方法 (2.2) 以及特定群體的使用 (8.1、8.3)]。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某項藥物臨床試驗所觀察的不良反應率，無法與其他藥物臨床試驗的不良反應率直接比較，亦不能反映實際觀察到的不良反應率。

VERQUVO 於 VICTORIA 試驗內進行評估，試驗納入 2,519 位接受 VERQUVO 治療 (最高每日一次 10 mg) 病人。VERQUVO 的平均暴露時間為 1 年，最長的治療持續時間為 2.6 年 [請見臨床研究 (14)]。表 1 列出相較於安慰劑較常發生於 VERQUVO 組的藥物不良反應。

表 1：VICTORIA 的 VERQUVO 藥物不良反應

藥物不良反應	VERQUVO % <p>N = 2,519</p>	安慰劑 % <p>N = 2,515</p>
血管疾病		
低血壓 [†]	16	15
血液及淋巴系統疾病		
貧血 [*]	10	7
胃腸道疾病		
噁心	4	3
消化不良	3	1
嘔吐	2	2
胃食道逆流疾病	2	1
神經系統疾病		
頭暈	7	6
頭痛	3	2

^{*}包括：貧血、大血球性貧血、慢性貧血急病、自體免疫溶血性貧血、血液流失引起之貧血、溶血性貧血、低色素性貧血、缺鐵性貧血、小血球性貧血、腎源性貧血、正常血色性貧血、正常紅血球性貧血、正球性貧血、全部血球減少症、惡性貧血、血比容下降、血紅素下降，以及紅血球細胞計數下降

[†]包括：血壓下降、舒張壓下降、收縮壓下降、低血壓與姿勢性低血壓

7 藥物交互作用

7.1 其他可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑

併用其他可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激劑的病人，禁止使用 VERQUVO [請見禁忌症 (4)]。

7.2 PDE-5 抑制劑

不建議併用 VERQUVO 與 PDE-5 抑制劑，因為可能發生低血壓 [請見臨床藥理學 (12.2)]。

8 特定群體的使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據來自動物生殖試驗的資料，孕婦服用 VERQUVO 可能會對胎兒造成危害，禁止在懷孕期間使用 [請見禁忌症 (4)]。目前尚未有孕婦使用 VERQUVO 的數據。在動物生殖試驗中，對於在器官形成階段的懷孕母兔，經口投予 ≥ 4 倍的人體最大建議劑量 (10 mg vericiguat) 的人體暴露量 (總 AUC) 時，會導致胎兔心臟和主要血管畸形，並增加流產與胚胎吸收的次數 (請見動物資料)。在產前/產後毒性試驗中，於妊娠至哺乳期間對大鼠經口投予 vericiguat 會引起母體毒性，導致離乳前期間的仔鼠體重增加幅度減少 (≥ 10 倍人體最大建議劑量)，以及增加仔鼠死亡率 (24 倍人體最大建議劑量) (請見動物資料)。

資料

動物資料

在兔子胚胎 - 胎兒發育試驗中，在妊娠 第 6 天至第 20 天的器官形成期間，以 0.75、2.5 或 7.5 mg/kg/ 天的劑量對懷孕母兔經口給予 vericiguat。在劑量 ≥2.5 mg/kg/ 天 (≥ 4 倍的人體最大建議劑量之暴露量) 時，觀察到胎兔心室中隔缺損伴隨共同動脈幹的發生率增加。在劑量 ≥2.5 mg/kg/ 天 (≥ 4 倍的人體最大建議劑量之暴露量) 時，亦注意到母體毒性 (減少進食量和體重減輕) 可能會導致晚期自發性流產和胚胎吸收。在與人體最大建議劑量暴露量大致相當的情況下，未觀察到母體毒性或流產/ 胚胎吸收，胎兔心臟和主要血管也未出現畸形。

在大鼠的產前發育毒性試驗中，在妊娠第 6 天至第 17 天的器官形成期間，以 5、15 或 50 mg/kg/ 天的劑量對懷孕大鼠經口給予 vericiguat，直至最高劑量 (人體最大建議劑量暴露量 [總 AUC] 的 36 倍) 皆未觀察到發育毒性。在劑量 ≥15 mg/kg/ 天 (≥ 10 倍人體最大建議劑量暴露量) 時觀察到母體毒性 (體重增加幅度和進食量減少)。在劑量 5 mg/kg/ 天 (人體最大建議劑量暴露量的 4 倍) 時，未觀察到母體毒性。

在大鼠的產前/ 產後發育試驗中，從妊娠第 6 天到哺乳第 21 天，以 7.5、15 或 30 mg/kg/ 天的劑量對大鼠經口給予 vericiguat，所有給予劑量 ≥ 6 倍的人體最大建議劑量暴露量 (總 AUC) 下均觀察到母體毒性 (體重增加幅度和進食量減少)，並在劑量 ≥ 15 mg/kg/ 天 (≥ 10 倍人體最大建議劑量暴露量) 時導致仔鼠體重增加幅度減少，以及在劑量 30 mg/kg/ 天 (人體最大建議劑量的 24 倍) 時造成仔鼠死亡。

對懷孕大鼠口服給予 3mg/kg [¹⁴C]-vericiguat，Vericiguat 相關物質會透過胎盤轉移，

在妊娠第 19 天時的胎兒血漿中濃度約為母體濃度的 67%。

8.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 vericiguat 是否會進入人體乳汁，影響受哺乳幼兒或乳汁產生。Vericiguat 會進入哺乳大鼠的乳汁內，因此 vericiguat 或其代謝物可能會進入人體乳汁中 (請見資料)。由於使用 VERQUVO 可能導致哺乳嬰兒出現嚴重不良反應，因此建議女性接受 VERQUVO 治療期間不可哺乳。

資料

對哺乳大鼠以靜脈注射投予 [¹⁴C]-vericiguat 1 mg/kg。於哺乳第 8 天，在濃度近乎 12% 的母體血漿濃度下，vericiguat 相關物質會分泌到乳汁中。

8.3 具生育能力的女性和男性

懷孕檢測

在開始使用 VERQUVO 之前，確認具生育能力女性的懷孕狀態 [請見劑量及使用方法 (2.2)、警告及注意事項 (5.2) 和特定群體的使用 (8.1)]。

避孕

女性

孕婦服用 VERQUVO 可能會對胎兒造成危害。建議具生育能力的女性在治療期間和最後一次給藥後 1 個月內需使用有效的避孕措施 [請見警告及注意事項 (5.2)]。

8.4 兒童的使用

目前尚未於兒童病人證實 VERQUVO 的安全性與療效。

8.5 老年人的使用

老年病人使用 VERQUVO 不需調整劑量。在 VICTORIA 中，總共 1596 位接受 VERQUVO 治療的病人 (63%) 年齡為 65 歲以上，其中有 783 位接受 VERQUVO 治療的病人 (31%) 年齡為 75 歲以上。並未觀察到 VERQUVO 在 65 歲以上病人和年輕病人之間有安全性或療效整體差異，不過無法排除部分年長者個人的敏感性較高 [請見臨床藥理學 (12.3) 與臨床研究 (14)]。

8.6 腎功能不全

估計腎絲球過濾率 (eGFR) ≥ 15 mL/min/1.73m² (不需透析) 的病人不建議調整 VERQUVO 劑量。尚未對治療開始時 eGFR <15 mL/min/1.73 m² 或需要透析的病人進行研究。

在基期 (baseline) eGFR≤30 mL/min/1.73 m² 的病人，心血管疾病死亡或首次因心衰竭住院的預估風險比 (HR) 為 1.06。基期 eGFR > 30 以及 eGFR>30 至 ≤ 60 mL/min/1.73 m² 的病人，其 HR 分別為 0.84 及 0.92 (詳如圖 3)。

[請見臨床藥理學 (12.3) 與臨床研究 (14)]。

8.7 肝功能不全

輕度或中度肝功能不全 (如 Child-Pugh A 或 B) 病人不需要建議調整 VERQUVO 劑量。VERQUVO 尚未於重度肝功能不全 (如 Child-Pugh C) 的病人進行研究 [請見臨床藥理學 (12.3)]。

8.8 高 NT-pro-BNP

在基期 NT-proBNP>5314 pg/mL (最高四分位) 的病人中，心血管疾病死亡或首次因心衰竭住院的預估風險比 (HR) 為 1.16。基期 NT-proBNP <5314 pg/mL(1、2、3 四分位) 之病人之 HR 則分別為 0.78, 0.73 及 0.82 (詳如圖 3)[請見臨床研究 (14)]。

10 過量

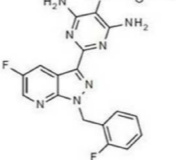
Verquvo 於病人過量使用的資料有限。VICTORIA 試驗探討了達到 10 毫克的用藥劑量。一項試驗研究重複劑量 vericiguat (15 毫克) 對正常收縮分率心臟衰竭 (左心室射出分率 ≥45%) 病人的影響，發現一般病人均耐受良好。Vericiguat 過量可能會導致低血壓，應提供症狀性治療。由於藥品的蛋白結合特性高，VERQUVO 不太可能經由血液透析排除。

11 說明

VERQUVO 錠劑含可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑 vericiguat。

Vericiguat 化學名稱 為 methyl 4(6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-3-yl] pyrimidin-5-yl) carbamate。分子式為 C₁₅H₁₆F₂N₆O₂ 及分子量為 426.39 g/mol.

化學結構為：



Vericiguat 為白色至黃色粉末，可溶於 dimethyl sulfoxide；微溶於丙酮；極微溶於乙醇、乙腈、甲醇及乙酸乙酯；且幾乎不溶於 2-propanol。

VERQUVO™ 為口服膜衣錠，含 2.5 mg vericiguat、5 mg vericiguat 或 10 mg vericiguat。

賦形劑為 croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, cellulose microcrystalline, and sodium lauryl sulfate.

膜衣含 hypromellose、talc 與 titanium dioxide。5 mg VERQUVO 錠劑膜衣另含有 ferric oxide yellow。10 mg VERQUVO 錠劑膜衣則含有 ferric oxide yellow。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Vericiguat 為可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激劑，為一氧化氮 (NO) 訊息傳遞途徑的重要酵素。NO 與 sGC 結合時，此酵素會催化細胞內環單磷酸鳥苷 (cGMP) 合成作用，cGMP 為次級訊息傳遞者，扮演著調節血管張力、心臟收縮、和心臟重塑的角色。心臟衰竭與 NO 合成受損及 sGC 活性降低有關，可能會導致心肌和血管功能障礙。Vericiguat 可透過直接刺激 sGC (可獨立作用或與 NO 協同作用) 來提高細胞內 cGMP 的濃度，進而導致平滑肌鬆弛與血管舒張作用。

12.2 藥效學

相較於安慰劑，接受 VERQUVO 治療的病人收縮壓大約平均下降了 1 至 2 mm Hg。

在加上標準治療照護的情況下，VERQUVO 相較於安慰劑，在第 12 週時可使 NT-proBNP (一種心臟衰竭生物標記) 發生劑量依存性下降。第 32 週時，接受 VERQUVO 組病人的基礎期 NT-proBNP 估計下降幅度比安慰劑組的病人大 [請見臨床研究 (14)]。

心臟電生理學

Vericiguat 或主要 N-glucuronide 代謝物的體外評估未發現心律失常風險的證據。於高於建議標靶劑量 10 mg 數倍的未結合 Cmax 值時，未觀察到心臟離子通道 (hERG、hNav1.5 或 hKvLQT1/mink) 抑制作用。

非臨床與臨床資料的綜合風險評估結果，支持投予 vericiguat 10 mg 與造成具臨床意義的 QTc 延長無關。

藥物交互作用研究

合併投予單劑 vericiguat 15 mg 及 500 mg aspirin 時，未觀察到出血時間或血小板凝集出現臨床顯著性差異。

合併投予多劑 VERQUVO 10 mg、每日一次及單劑 warfarin 25 mg 時，未觀察到凝血酶原時間或凝血因子 II、VII 與 X 活性出現臨床顯著性差異。

對健康受試者合併投予多劑 VERQUVO 2.5 mg 及 sacubitril/valsartan 時，未觀察到坐姿血壓 (BP) 出現臨床顯著性差異。

對冠狀動脈疾病病人合併投予多劑 VERQUVO 10 mg 及短效和長效硝酸鹽 (硝化甘油噴劑與單硝酸異山梨酯 [ISMN] 持續釋放劑型 60 mg) 時，未觀察到坐姿血壓 (BP) 出現臨床顯著性差異。在心臟衰竭病人中，併用短效硝酸鹽具良好耐受性，但長效硝酸鹽的使用經驗有限。

併用 VERQUVO 10 mg 與單劑 sildenafil (25、50 或 100 mg) 會造成坐姿血壓額外降低最多 5.4 mm Hg (systolic/diastolicBP、MAP)。相較於單獨投予 VERQUVO，對心臟衰竭病人併用 VERQUVO 與 PDE-5 抑制劑的經驗有限。

12.3 藥物動力學

對心臟衰竭病人投予 VERQUVO 10 mg 後，vericiguat 穩定狀態平均值 (變異係數 %) C_{max} 為 350 mcg/L (29%)，AUC 為 6,680 mcg•h/L (33.9%)。Vericiguat 藥物動力學增加程度略低於劑量比例原則，Vericiguat 可在血漿中累積達 155 - 171%，並在大約 6 天後達到穩定狀態。

吸收

Vericiguat 與食物併服的絕對生體可用率為 93%。VERQUVO 以整顆吞服或磨碎後與水混和口服的結果相當。

食物的影響

將 VERQUVO 10mg 與高脂肪及高熱量飲食併服時，Tmax 從約 1 小時 (空腹) 上升為大約 4 小時 (進食)，PK 變異性降低，與空腹時相比，vericiguat 的 AUC 增加達 44% 以及 Cmax 達 41%。與併服高脂肪及高熱量飲食時相比，VERQUVO 與低脂肪及低熱量飲食併服也可獲得類似結果。

分佈

健康受試者的 vericiguat 平均穩定狀態分佈體積約為 44 L，Vericiguat 的蛋白質結合率 (主

要與血清白蛋白) 約為 98%。

排除

Vericiguat 於心臟衰竭病人的半衰期為 30 小時。健康受試者的清除率為 1.6 L/h。

代謝

Vericiguat 的 N- 葡萄糖醛酸化主要由 UGT1A9 進行，UGT1A1 參與程度較低，會形成非活性 N-glucuronide 代謝物。次要清除路徑為 CYP 介導代謝 (< 5%)。

排泄

健康受試者經口投予放射線標記 vericiguat 後，約有 53% 的劑量透過尿液排除 (主要形式為非活性代謝物) 以及 45% 透過糞便排除 (主要形式為原型藥物)。

特定群體

腎功能不全

與腎功能正常的病人相比，輕度、中度和重度腎功能不全但不需透析的心臟衰竭病人，vericiguat 的平均暴露量 (AUC) 分別上升了 5%、13% 和 20%。這些暴露量差異不具臨床相關性，尚未對治療開始時 eGFR <15 mL/min/1.73 m² 或需要透析的病人進行 vericiguat 藥物動力學研究 [請見特定群體的使用 (8.6)]。

在特定臨床藥理學試驗中，對無其他疾病但有輕度、中度和重度腎功能不全的健康參與者投予單劑藥物後，平均 vericiguat 暴露量 (未結合 AUC 以體重標準化) 分別高於健康對照組 8%、73% 以及 143%。

特定臨床藥理學試驗中，腎功能不全對 vericiguat 暴露量造成的影響，與心臟衰竭病人分析結果有明顯差異，可能是試驗設計與樣本數大小差異所造成。

肝功能不全

輕度與中度肝功能不全 (Child Pugh A-B) 者的暴露量 (未結合 AUC 以體重標準化) 未觀察到臨床相關性增加。平均 vericiguat 暴露量分別高於肝功能正常者 21% 與 47%。尚未對重度肝功能不全 (如 ChildPugh C) 的病人進行過 vericiguat 藥物動力學研究 [請見特定群體的使用 (8.7)]。

年齡、性別、種族/ 族裔 (黑人、白人、亞裔、西班牙裔、拉丁裔)、體重或基礎期時的 NT- proBNP，不會對 vericiguat 的藥物動力學造成臨床顯著性差異，對特定族群之 vericiguat 藥物動力學造成的影響如圖 1 所示。

造成改變的原因	Vericiguat	點預估 值 90% CI
年齡(歲)		
< 65 / 65-75	AUC ¹	0.88 [0.76 - 1.02] ³
	AUC ²	0.91 [0.89 - 0.93] ³
	C _{max} ¹	0.96 [0.85 - 1.08] ³
	C _{max} ²	0.92 [0.90 - 0.94] ³
> 75 / 65-75	AUC ¹	1.14 [0.93 - 1.41] ³
	AUC ²	1.16 [1.13 - 1.19] ³
	C _{max} ¹	1.13 [0.95 - 1.34] ³
	C _{max} ²	1.14 [1.12 - 1.17] ³
性別		
女性/男性	AUC ¹	1.17 [1.02 - 1.34] ³
	AUC ²	1.20 [1.17 - 1.23] ³
	C _{max} ¹	1.13 [1.01 - 1.26] ³
	C _{max} ²	1.19 [1.16 - 1.22] ³
體重(kg)		
<60 / 60-90	AUC ²	1.27 [1.24 - 1.31] ³
	C _{max} ²	1.27 [1.24 - 1.30] ³
>90 / 60-90	AUC ²	0.80 [0.78 - 0.82] ³
	C _{max} ²	0.81 [0.79 - 0.82] ³
種族		
黑人或非裔美國人/白人	AUC ²	0.89 [0.84 - 0.93] ³
	C _{max} ²	0.89 [0.85 - 0.93] ³
亞裔/白人	AUC ²	1.13 [1.09 - 1.16] ³
	C _{max} ²	1.13 [1.10 - 1.16] ³
族裔		
西班牙裔或拉丁裔/非西班牙裔或拉丁裔	AUC ²	1.12 [1.08 - 1.15] ³
	C _{max} ²	1.10 [1.07 - 1.13] ³
基礎期的四分位 NT-proBNP (pg/mL)		
1556-2816 / <= 1556	AUC ²	1.05 [1.01 - 1.08] ³
	C _{max} ²	1.04 [1.01 - 1.07] ³
2816-5314 / <= 1556	AUC ²	1.12 [1.08 - 1.15

的受質。Vericiguat 非 P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1/1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 或 MATE2K 抑制劑。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌作用

於為期 2 年的 CD1 小鼠及 Wistar 大鼠試驗中評估致癌性。Vericiguat 對小鼠投予最高達 150 mg/kg/ 天 (公鼠) 或最高達 250 mg/kg/ 天 (母鼠) 劑量時，未出現致癌作用。這些劑量相當於人體每日最大建議劑量 10 mg 之暴露量 (總 AUC) 的 41 倍 (公鼠) 或 78 倍 (母鼠)。

在大鼠致癌性研究中，劑量最高達 20 mg/kg/ 天，相當於人體最大建議劑量暴露量的 16 倍 (公鼠) 和 21 倍 (母鼠) 時，並未觀察到與 vericiguat 相關的腫瘤或增生結果。

致突變作用

依據體外微生物致突變性 (Ames) 檢定法、體外小鼠淋巴瘤檢定法以及體內大鼠及小鼠微核檢定法結果，vericiguat 不具基因毒性。

生育力受損

對大鼠投予高於 MRHD 暴露量 (total AUC) 32 倍的 vericiguat 時，不會影響生育力、交配能力或初期胚胎發育。

13.2 動物毒理學和 / 或藥理學

觀察到生長中的大鼠骨骼形成出現可逆的現象，包括生長板肥大、骨肥大與幹骺端及長骨幹骨髓重塑。長期投予高於人體最大建議劑量 暴露量 (總 AUC) 的 22 倍 (成年公鼠)、25 倍 (成年母鼠) 以及 2.4 倍 (成犬) 的 vericiguat 時，則未觀察到這些現象 *[請見特定群體的使用 (8.4)]*。

14 臨床研究

VICTORIA 為隨機分配、平行分組、安慰劑對照、雙盲、事件驅動、多中心試驗，比較 VERQUVO 與安慰劑對 5,050 位症狀性慢性心臟衰竭 (美國紐約心臟協會 [NYHA] 分類第 II-IV 級) 和發生心臟衰竭惡化事件後左心室射出分率 (LVEF) 低於 45% 的成年病人的作用。心臟衰竭惡化事件的定義為隨機分配前 6 個月內曾因心臟衰竭住院，或在隨機分配前 3 個月內曾在門診接受靜脈注射利尿劑治療心臟衰竭。

病人隨機分配接受 VERQUVO 10 mg 或對應安慰劑。VERQUVO 的起始劑量為每日一次 2.5mg，如可耐受，則會在大約 2 週後增加為每日一次 5mg 以及目標劑量每日一次 10mg。安慰劑也以相同方式進行調整。經過大約 1 年後，兩治療組 90% 的病人都接受 10mg 的目標劑量治療。

主要試驗指標為綜合指標至發生首次 CV 死亡事件或心臟衰竭住院時間。主要評估指標的追蹤時間中位數為 11 個月。

試驗族群中高加索人佔 64%、亞裔佔 22%、黑人佔 5%。平均年齡為 67 歲，76% 的病人為男性。隨機分配時，有 59% 的病人為 NYHA 第 II 級，40% 為 NYHA 第 III 級，1% 為 NYHA 第 IV 級。平均左心室射出分率 (EF) 為 29%。所有病人中約有一半 EF <30%，且有 14% 病人的 EF 介於 40% 和 45% 之間。除了心臟衰竭以外，試驗族群最常報告的醫療病史包括高血壓 (79%)、冠狀動脈疾病 (58%)、高血脂症 (57%)、糖尿病 (47%)、心房顫動 (45%) 和心肌梗塞 (42%)。隨機分配時，平均 eGFR 為 62 mL/min/1.73 m²；大部分病人 (88%) 的 eGFR >30 mL/min/1.73 m²。67% 的病人在納入試驗前 3 個月內發生 HF 住院指標事件，17% 的病人納入試驗前 3 到 6 個月內曾因 HF 住院，16% 的病人則是納入試驗前 3 個月內曾在門診接受靜脈注射利尿劑治療 HF 惡化。隨機分配時，試驗族群的 NT-proBNP 濃度中位數為 2800 pg/mL。

基期時，93% 的病人正在接受乙型阻斷劑 (β-blocker)、73% 的病人正在接受血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑或第二型血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)、70% 的病人正在接受礦物性皮質素受體拮抗劑 (MRA)、15% 的病人合併使用血管收縮素受體和中性溶酶抑制劑 (ARNI)、28% 的病人裝有植入式心臟去顫器，以及 15% 的病人裝有雙心室心律調節器。91% 的病人同時接受 2 種以上的心臟衰竭藥物治療 (β-blocker、任何腎素-血管收縮素系統 [RAS] 抑制劑或 MRA) 60% 的病人同時接受全部 3 種藥物治療。基礎期時，6% 的病人正在使用 ivabradine，以及 3% 的病人正在使用鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 -2 (SGLT2) 抑制劑。

在 VICTORIA 中，根據事件發生時間分析結果，在降低心血管 (CV) 死亡或因心臟衰竭住院的風險上，VERQUVO 優於安慰劑 (危險比 [HR]: 0.90；95% 信賴區間 [CI]: 0.82-0.98，p=0.019)。試驗期間，VERQUVO 與安慰劑的年度絕對風險差 (ARR) 為 4.2%。本品療效反映在減少心血管相關死亡及減少因心臟衰竭住院 (請見表 2)。

表 2：心血管 (CV) 相關死亡事件和因心臟衰竭住院主要綜合試驗指標及次要試驗指標的治療效果

	VERQUVO N = 2,526		安慰劑 N = 2,524		治療比較		
	n (%)	事件率：每年病人 %*	n (%)	事件率：每年病人 %*	危險比 (95% CI) [†]	p 值 [†]	ARR [§]
心血管相關死亡或因心臟衰竭住院綜合評估指標[†]	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.2
次要試驗指標							
心血管相關死亡	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81,1.06)		
因心臟衰竭住院	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81,1.00)		

* 每 100 病人年發生一次事件的風險病人總數。

[†] 使用 Cox 比例危險模型得出的危險比 (VERQUVO 對安慰劑) 和信賴區間。

[‡] 來自對數秩檢定。

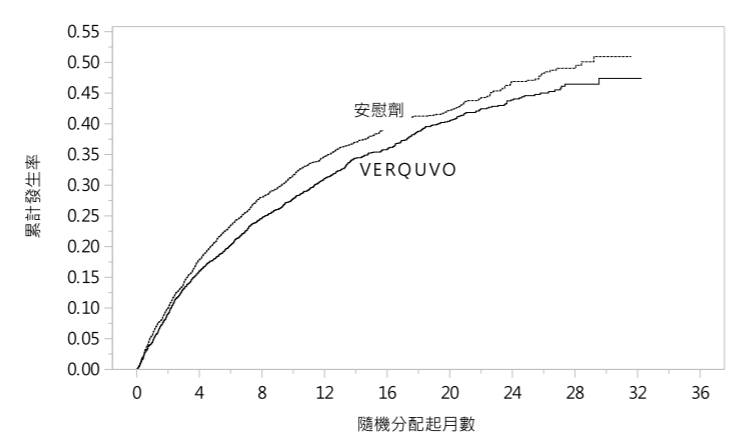
[§] 絕對風險降低，計算方法為每 100 病人年事件發生率差 (安慰劑 -VERQUVO)。

[¶] 對於發生多次事件的病人，綜合評估指標僅會算入第一個發生的事件。

N = 意圖治療 (ITT) 族群的病人數量；n = 發生某事件的病人數量。

Kaplan-Meier 曲線 (圖 2) 說明至發生首次 CV 死亡或心臟衰竭住院主要綜合試驗指標時間。

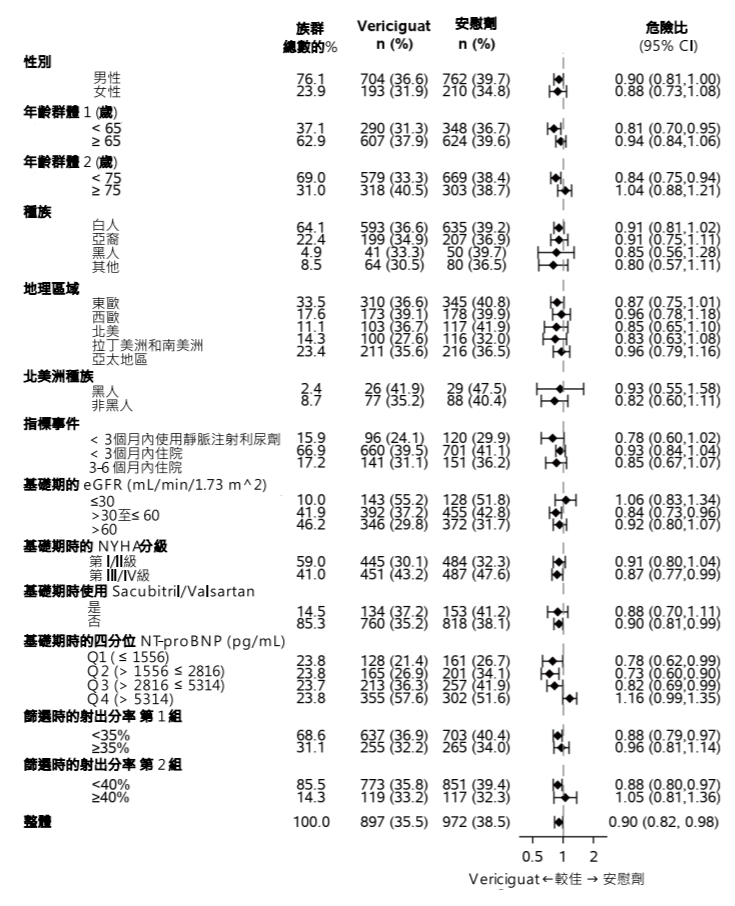
圖 2：主要綜合試驗指標 Kaplan-Meier 曲線



風險受試者人數										
VERQUVO	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
安慰劑	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

試驗探討了各種人口特性資料、基期時的疾病特性和基礎期時的併用藥物對治療結果的影響。主要綜合評估指標的預定子群體分析結果如圖 3 所示。

圖 3：主要綜合試驗指標 (CV 死亡或 HF 住院) – 子群體分析



如上圖 3 所示，各子群體的主要綜合試驗指標結果大致相同。但在基期 NT-proBNP 最高四分位病人中，相較於 NT-proBNP 濃度較低之其他三個四分位數病人的預估風險比 (HR)，CV 死亡 (HR：1.16；95% CI：[0.95, 1.43]) 與首次 HF 住院 (HR：1.19；95%CI：[0.9,1.44]) 的預估 HR 不佳。

除了主要試驗指標項目外，亦根據順序檢定程序檢定次要試驗指標，以控制整體型一誤差率。VERQUVO 在降低 HF 住院總事件 (首次與復發) 風險以及發生首次所有死因死亡率或 HF 住院風險的效果，優於安慰劑 (請見表 3)。

表 3：所有死因死亡率或心臟衰竭住院治療效果

	VERQUVO N = 2,526	安 慰 劑 N = 2,524	危 險 比 (95% CI)	
	n (%)	發生率	n (%) 發生率	
心臟衰竭住院總事件	1,223 (37.9)	38.3*	1,336 (42.4)	0.91 [†] (0.84, 0.99)
所有死因死亡率或心臟衰竭住院綜合指標 [†]	957 (37.9)	35.9 [§]	1,032 (40.9)	0.90 [†] (0.83, 0.98)
- 所有死因死亡率	266 (10.5)		285 (11.3)	
- 心臟衰竭住院	691 (27.4)		747 (29.6)	

* 事件率 (總事件，包含同位病人復發事件，每 100 位病人年風險)。

[†] 使用 Andersen-Gill 模型得出的危險比 (VERQUVO 對安慰劑)。

[‡] 對於發生多次事件的病人，該欄位與後續相關欄位的綜合試驗指標僅計算第一次發生的事件。因此，於心臟衰竭住院後發生的任何死亡均不納入計算。

[§] 發生率 (每 100 位病人年風險發生 ≥1 次事件的病人總數)。

[¶] 使用 Cox 比例危險模型得出的危險比 (VERQUVO 對安慰劑)。

N= ITT 族群病人數；n= 心臟衰竭住院事件總數，或所有其它欄位發生 ≥1 次事件的病人數。

16 供應 / 儲存與處理

16.1 容器性質

PVC/PVDC/Al 或 PP/Al 鋁箔盒裝

16.2 儲存與處理

儲存溫度不可超過 30°C

製造廠：Bayer AG
廠 址：Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany
藥 商：台灣拜耳股份有限公司
地 址：台北市信義路五段 7 號 53 樓
電 話：(02) 81011000
網 址：www.bayer.com.tw