

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zontivity 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje vorapaxarum 2,08 mg (jako vorapaxari sulfas).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 66,12 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté, oválné potahované tablety o rozměrech 8,48 mm x 4,76 mm, na jedné straně označené „351” a na druhé straně logem MSD.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zontivity je indikován k omezení aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s

- infarktem myokardu (IM) v anamnéze, podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a tam, kde je to vhodné, s klopidoogrelem; nebo
- symptomatickým onemocněním periferních tepen (PAD), podávaný současně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), nebo tam, kde je to vhodné, s klopidoogrelem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

IM

Doporučená dávka přípravku Zontivity je 2,08 mg, užívaná jednou denně. Přípravek Zontivity se má nasadit nejméně 2 týdny po infarktu myokardu a nejlépe během prvních 12 měsíců po akutní příhodě (viz bod 5.1). Při zahájení léčby přípravkem Zontivity je třeba počítat se zpožděným nástupem účinku (nejméně 7 dní). Ohledně účinnosti a bezpečnosti přípravku Zontivity po 24 měsících jsou k dispozici omezené údaje. Pokračování v léčbě po uplynutí této doby musí být založeno na opětovném zhodnocení přínosů a rizik další léčby pro daného jedince.

PAD

Doporučená dávka přípravku Zontivity je 2,08 mg, podávaná jednou denně. U pacientů se symptomatickým PAD se léčba přípravkem Zontivity může zahájit kdykoli.

Pokud dojde k vynechání dávky:

Pacient, který vynechá dávku přípravku Zontivity, musí zapomenutou dávku vynechat, pokud do příští dávky zbývá 12 hodin a méně a příští dávku musí užít v obvyklou plánovanou dobu.

Současné podávání s jinými protideštičkovými léčivými přípravky

IM

Pacienti užívající přípravek Zontivity musí také užívat kyselinu acetylsalicylovou s klopidogrelem nebo bez něj podle jejich indikací nebo léčebných standardů. Klinické zkušenosti s prasugrelem ze studií fáze 3 jsou omezené a s tikagrelorem nejsou žádné. Proto se vorapaxar nesmí s prasugrelem nebo tikagrelorem užívat. Vorapaxar nesmí být nasazen u pacientů užívajících prasugrel nebo tikagrelor a v případě potřeby přidatné léčby těmito látkami musí být vorapaxar vysazen.

PAD

Pacienti užívající přípravek Zontivity musí také užívat kyselinu acetylsalicylovou nebo klopidogrel podle jejich indikací nebo léčebných standardů.

Starší osoby

U starších osob není úprava dávkování nutná (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2). Nicméně, snížená funkce ledvin je rizikovým faktorem vzniku krvácení a před zahájením léčby přípravkem Zontivity je třeba vzít toto v úvahu. Terapeutické zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním selháním ledvin jsou omezené. Proto je třeba u takových pacientů používat přípravek Zontivity s opatrností.

Porucha funkce jater

Snížená funkce jater je rizikovým faktorem vzniku krvácení a před zahájením léčby přípravkem Zontivity je třeba vzít toto v úvahu. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba používat přípravek Zontivity s opatrností. Kvůli omezeným terapeutickým zkušenostem a zvýšenému inherentnímu riziku krvácení u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je u takových pacientů přípravek Zontivity kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zontivity u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Tabletů lze užívat s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti s cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorní ischemickou atakou v anamnéze (viz bod 5.1).
- Pacienti s intrakraniálním krvácením v anamnéze.
- Pacienti s jakýmkoli aktivním patologickým krvácením (viz body 4.4 a 4.8).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné riziko krvácení

Přípravek Zontivity zvyšuje riziko krvácení, včetně intrakraniálního krvácení a někdy fatálního krvácení. Pokud se podává jako přídavek ke standardní péči, obvykle ke kyselině acetylsalicylové a

thienopyridinu, v porovnání se samotnou standardní péčí zvyšoval přípravek Zontivity riziko středně závažného nebo závažného krvácení podle kritérií GUSTO (Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries) (viz bod 4.8).

Přípravek Zontivity zvyšuje riziko krvácení proporčně k základnímu riziku krvácení daného pacienta. Před zahájením léčby přípravkem Zontivity je nutno vzít v úvahu základní riziko krvácení (např. nedávný úraz, nedávný chirurgický zákrok, nedávné nebo recidivující gastrointestinální krvácení nebo aktivní peptická vředová choroba). Obecné rizikové faktory krvácení zahrnují vyšší věk (nicméně u starších osob není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2)), nízkou tělesnou hmotnost a snížené funkce ledvin nebo jater. U těchto podskupin má být přípravek Zontivity předepsán pouze po pečlivém zhodnocení potenciálních individuálních rizik a přínosů a potřeby současného podávání léčiv, která mohou dále zvýšit riziko krvácení. U pacientů užívajících přípravek Zontivity mohou riziko krvácení také zvyšovat poruchy srážlivosti krve v anamnéze a současné užívání některých léčivých přípravků (např. antikoagulační a fibrinolytická léčba a chronické podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID), selektivních inhibitorů zpětného příjmu serotoninu, inhibitorů zpětného příjmu serotoninu a noradrenalinu).

Se současným podáváním vorapaxaru s warfarinem nebo jinými perorálními antikoagulancii jsou omezené zkušenosti. Kombinace vorapaxaru s warfarinem nebo dalšími perorálními antikoagulancii může zvýšit riziko krvácení a je třeba se takové kombinaci vyhnout.

U pacientů léčených vorapaxarem může být současné použití heparinu (včetně nízkomolekulárních heparinů) spojeno se zvýšeným rizikem krvácení a doporučuje se tedy opatrnost.

Podezření na krvácení je nutno mít u každého pacienta, který je hypotenzní a v nedávné době podstoupil koronární angiografii, perkutánní koronární intervenci (PCI), aortokoronární bypass (CABG) nebo jiné chirurgické zákroky, a to i když nejeví žádné známky krvácení.

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (<60 kg)

Obecně vzato je tělesná hmotnost <60 kg rizikovým faktorem krvácení. Ve studii TRA 2°P – TIMI 50 byla ve skupině léčené vorapaxarem, zahrnující pacienty s cévní mozkovou příhodou v anamnéze, pozorována vyšší míra intrakraniálního krvácení u pacientů s tělesnou hmotností <60 kg v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≥60 kg. U pacientů s tělesnou hmotností <60 kg je třeba používat přípravek Zontivity s opatrností.

Chirurgický zákrok

Pacienty je nutno poučit, aby před každým plánovaným chirurgickým zákrokem a předtím, než začnou užívat jakýkoliv nový léčivý přípravek, informovali lékaře a zubního lékaře o tom, že užívají přípravek Zontivity.

Ve studii TRA 2°P-TIMI 50, ačkoliv bylo u pacientů užívajících vorapaxar pozorováno velké krvácení podle klasifikace TIMI související s aortokoronárním bypasse (viz bod 4.8), pacienti kteří pokračovali v léčbě vorapaxarem, zatímco podstoupili aortokoronární bypass, nevykazovali v porovnání s placebem zvýšené riziko velkého krvácení. Ohledně jiných typů zákroků je k dispozici méně informací, nicméně celkové důkazy nenaznačují nadměrné riziko velkého krvácení. Pacienti, kteří během léčby přípravkem Zontivity podstupují neodkladný aortokoronární bypass, perkutánní koronární intervenci, jiný zákrok, než aortokoronární bypass, nebo jiné invazivní zákroky, mohou být přípravkem Zontivity dále léčeni. Pokud však má pacient podstoupit plánovaný chirurgický zákrok a pokud je to klinicky možné, je nutno přípravek Zontivity vysadit nejméně 30 dní před zákrokem.

Krátkodobé vysazení přípravku Zontivity nebude kvůli dlouhému biologickému poločasu při prevenci nebo zvládnutí akutní krvácivé příhody účelné (viz bod 5.2). Není známa žádná léčba, která by zvrátila protideštičkový účinek přípravku Zontivity. Na základě výsledků předklinických studií, které hodnotily krvácení při podávání vorapaxaru spolu s kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelem, může být možné obnovit hemostázu podáním exogenních destiček. (Viz bod 5.3.)

Těžká porucha funkce jater

Těžká porucha funkce jater zvyšuje riziko krvácení; proto je podávání přípravku Zontivity těmto pacientům kontraindikováno (viz body 4.2 a 5.2).

Těžká porucha funkce ledvin

Snížená funkce ledvin je rizikovým faktorem krvácení a toto je třeba před nasazením přípravku Zontivity vzít v úvahu. Terapeutické zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním selháním ledvin jsou omezené. Proto je třeba u takových pacientů používat přípravek Zontivity s opatrností.

Vysazení přípravku Zontivity

Přerušení léčby přípravkem Zontivity je třeba se vyhnout. Pokud se musí přípravek Zontivity dočasně vysadit, léčbu obnovte co nejdříve je to možné. Pacienti, kteří prodělají během léčby přípravkem Zontivity cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku nebo intrakraniální krvácení, musí léčbu úplně ukončit (viz body 4.8 a 5.1). Pacienti, u kterých dojde během léčby přípravkem Zontivity k akutnímu koronárnímu syndromu, mohou v léčbě přípravkem Zontivity pokračovat.

Laktóza

Přípravek Zontivity obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na vorapaxar

Vorapaxar se eliminuje primárně metabolizací za významného přispění CYP3A. Vorapaxar je také substrátem CYP2J2; proto mají silné inhibitory CYP2J2 potenciál navodit zvýšení expozice vorapaxaru.

Silné inhibitory CYP3A

Současné podávání ketokonazolu (400 mg jednou denně) s vorapaxarem významně zvýšilo střední hodnotu $C_{\max}$ o 93 % a AUC vorapaxaru o 96 %. Současnému podávání přípravku Zontivity se silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, klarithromycinem, nefazodonem, ritonavirem, sachinavirem, nelfinavirem, indinavirem, boceprevirem, telaprevirem, telithromycinem a konivaptanem) je nutno se vyhnout.

Údaje ze studií fáze 3 naznačují, že současné podávání slabého nebo středně silného inhibitoru CYP3A s vorapaxarem nezvyšuje riziko krvácení ani nemění účinnost vorapaxaru. U pacientů užívajících slabé nebo středně silné inhibitory CYP3A není úprava dávkování vorapaxaru nutná.

Silné induktory CYP3A

Současné podávání rifampicinu (600 mg jednou denně) s vorapaxarem podstatně snížilo střední hodnotu $C_{\max}$ o 39 % a AUC vorapaxaru o 55 %. Současnému podávání přípravku Zontivity se silnými induktory CYP3A (např. rifampinem, karbamazepinem a fenytoinem) je nutno se vyhnout.

Léčivé přípravky zvyšující žaludeční pH

Při každodenním současném podávání antacid obsahujících hydroxid hlinitý/uhlíčitán hořečnatý nebo pantoprazolu (inhibitoru protonové pumpy) nebyly pozorovány ve farmakokinetice vorapaxaru žádné klinicky relevantní rozdíly.

Účinky vorapaxaru na jiné léčivé přípravky

Digoxin

Vorapaxar je slabým inhibitorem intestinálního transportéru P-glykoproteinu (P-gp). Současné podání vorapaxaru (40 mg) a digoxinu (0,5 mg jedna dávka) zvýšilo $C_{\max}$ o 54 % a AUC digoxinu o 5 %. Žádná úprava dávkování digoxinu ani přípravku Zontivity se nedoporučuje. Pacienti léčení digoxinem musí být sledováni podle klinických indikací.

Substráty CYP2C8

Současné podávání s vorapaxarem nezměnilo jednodávkovou farmakokinetiku rosiglitazonu (8 mg), což je substrát CYP2C8, který není na trhu v EU.

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Zontivity podával spolu s warfarinem, nedošlo k žádným změnám farmakokinetiky ani farmakodynamiky warfarinu. Klinické zkušenosti zahrnující současné podávání perorálních antikoagulancií s vorapaxarem jsou omezené a s perorálními inhibitory faktoru Xa nebo faktoru IIa v klinických studiích vorapaxaru fáze 3 nejsou žádné zkušenosti. Současnému podávání přípravku Zontivity s antikoagulancií, např. warfarinem nebo novými perorálními antikoagulancií (NOAC), je třeba se vyhnout. (Viz bod 4.4.)

U pacientů léčených přípravkem Zontivity může být současné užívání heparinu (včetně nízkomolekulárních heparinů) spojeno se zvýšeným rizikem krvácení a doporučuje se tedy opatrnost. (Viz bod 4.4.)

Při podávání přípravku Zontivity s prasugrelem nebyly prokázány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. V klinických studiích vorapaxaru fáze 3 jsou s prasugrelem omezené zkušenosti a s tikagrelorem nejsou zkušenosti žádné. Vorapaxar se s prasugrelem nebo tikagrelorem nesmí užívat (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání vorapaxaru těhotným ženám nejsou žádné spolehlivé údaje. U zvířat nebyly pozorovány žádné relevantní účinky (viz bod 5.3). Přípravek Zontivity se smí v těhotenství užívat pouze, pokud potenciální přínos pro matku převažuje potenciální rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se vorapaxar vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na potkanech prokázaly, že se vorapaxar a/nebo jeho metabolity vylučují do mléka. Vzhledem k neznámému potenciálu přípravku Zontivity k navození nežádoucích účinků u kojenců přerušte kojení nebo vysaďte přípravek Zontivity; přičemž vezměte v úvahu důležitost léčivého přípravku pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility u lidí, kterým se podává přípravek Zontivity. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zontivity nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v průběhu léčby bylo krvácení. Mezi častými krvácivými příhodami byla nejčastější epistaxe.

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 19 632 pacientů léčených přípravkem Zontivity [13 186 pacientů ve studii TRA 2°P TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) včetně 2 187 pacientů léčených po dobu delší než 3 roky a 6 446 pacientů ve studii TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)]. V Tabulce 1 jsou shrnuty nežádoucí účinky související s krvácením ze studie TRA 2°P TIMI 50 a nežádoucí účinky nesouvisející s krvácením ze studie TRA 2°P TIMI 50 i ze studie TRACER. (Viz Tabulka 1.)

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou utříděny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Četnosti jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Anemie
<i>Poruchy oka</i>		Krvácení do spojivky, diplopie
<i>Cévní poruchy</i>	Hematom	Krvácení
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Epistaxe	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Gastritida, Gastrointestinální krvácení, krvácení z dásní, melena, rektální krvácení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Ekchymóza, kožní krvácení
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie	
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Kontuze	Krvácení z ran

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky u pacientů po infarktu myokardu nebo s onemocněním periferních tepen (PAD) bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze léčených vorapaxarem (n=10 059) a léčených placebem (n=10 049).

Krvácení

Definice kategorií krvácení:

Závažné dle klasifikace GUSTO: fatální, intrakraniální nebo krvácení s alterací hemodynamiky vyžadující intervenci;

Středně silné dle klasifikace GUSTO: krvácení vyžadující transfuzi celé krve nebo červených krvinek bez alterace hemodynamiky.

Velké dle klasifikace TIMI: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o >50 g/l nebo intrakraniální krvácení.

Malé dle klasifikace TIMI: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30 až 50 g/l.

V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky dle krvácení jako kritéria hodnocení u pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze.

Tabulka 2: krvácení nesouvisející s aortokoronárním bypassem u pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze

	Placebo (n=10 049)		Zontivity (n=10 059)		Poměr rizik ^{†,‡} (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p [‡]
Kritéria hodnocení	Pacienti s příhodami (%)	K-M %*	Pacienti s příhodami (%)	K-M %*		
Kategorie krvácení dle GUSTO						
Závažné	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Středně silné	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Kategorie krvácení dle TIMI						
Velké	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Malé	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
Intrakraniální krvácení	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Fatální krvácení	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* K-M odhad za 1 080 dní

† Poměr rizik je skupina léčená přípravkem Zontivity versus skupina léčená placebem.

‡ Poměr rizik a hodnota p byly vypočteny na základě modelu Cox PH s léčbou a stratifikačními faktory (kvalifikující aterosklerotické onemocnění a plánované podání thienopyridinu) jako proměnnými

Bylo prokázáno, že účinky přípravku Zontivity na závažné nebo středně silné krvácení dle GUSTO v porovnání s placebem jsou ve všech vyšetřovaných podskupinách konzistentní.

Ve studii TRA 2°P – TIMI 50 podstoupilo 367 pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze aortokoronární bypass. Procenta pacientů, kteří podstoupili aortokoronární bypass a postihlo je krvácení související s aortokoronárním bypassem jsou uvedena v Tabulce 3. Míra výskytu byla podobná pro přípravek Zontivity i pro placebo.

Tabulka 3: krvácení související s aortokoronárním bypassem

Pacienti po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Kritéria hodnocení	Pacienti s příhodami (%)	Pacienti s příhodami (%)
Kategorie krvácení dle TIMI		
Velké	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Celková populace		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
Kategorie krvácení dle TIMI		
Velké	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Krvácivé příhody byly léčeny stejným způsobem jako u jiných protidestičkových látek, včetně zaměření se na zdroj krvácení při poskytování podporné péče.

Vysazení léčivého přípravku

U pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze byla míra vysazení hodnoceného léčiva kvůli nežádoucím účinkům 6,8 % u přípravku Zontivity a 6,9 % u placeba. U obou způsobů léčby bylo nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení hodnoceného léčiva krvácení (3,0 % u přípravku Zontivity a 1,8 % u placeba).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Inhibice destiček vorapaxarem je postupná a reverzibilní. Léčba domnělého předávkování se musí zaměřit na známky a příznaky.

Jelikož se vorapaxar váže ve velké míře na proteiny, není pravděpodobné, že by hemodialýza byla při léčbě předávkování účinná.

U lidí byl vorapaxar podáván v jednorázové dávce až 120 mg a v denních dávkách 5 mg po dobu až 4 týdnů, aniž by byly pozorovány nežádoucí příhody související s dávkou nebo bylo identifikováno specifické riziko.

Pokud se objeví krvácení, lze jako podpůrnou léčbu zvážit transfuzi krevních destiček (viz bod 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC26.

Mechanismus účinku

Vorapaxar je selektivním a reverzibilním inhibitorem destičkových receptorů PAR-1, které jsou aktivovány trombinem.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* studiích inhibuje vorapaxar trombinem navozenou agregaci krevních destiček. Vorapaxar navíc inhibuje agregaci krevních destiček navozenou peptidem aktivujícím trombinový receptor (thrombin receptor agonist peptide - TRAP), aniž by ovlivňoval parametry koagulace. Vorapaxar neinhibuje agregaci krevních destiček navozenou jinými agonisty, jako je adenosindifosfát (ADP), kolagen nebo mimetikum tromboxanu.

Při dávce 2,5 mg vorapaxar-sulfátu (ekvivalentní 2,08 mg vorapaxaru) denně dosahuje vorapaxar během jednoho týdne od zahájení léčby konzistentně $\geq 80\%$ inhibice agregace krevních destiček navozené TRAP. Trvání inhibice krevních destiček je závislé na dávce a koncentraci. Inhibice agregace krevních destiček navozená TRAP na úrovni $\geq 80\%$ může přetrvávat 2 až 4 týdny po vysazení denních dávek vorapaxar-sulfátu 2,5 mg. Trvání těchto farmakodynamických účinků odpovídá eliminačnímu poločasu léčiva.

V souladu se svým selektivním molekulárním cílem (PAR-1) nemá vorapaxar u zdravých subjektů a populací pacientů žádný vliv na agregaci krevních destiček navozenou ADP.

Ve studiích na zdravých dobrovolnících se po jednorázové dávce nebo po opakovaném podávání (28 dní) vorapaxaru neobjevily žádné změny v expresi destičkového P-selektinu a rozpustného ligandu

CD40 (sCD40L) ani v parametrech koagulačních testů (TT, PT, aPTT, ACT, ECT). U pacientů léčených vorapaxarem v klinických studiích fáze 2/3 nebyly pozorovány žádné významné změny v koncentracích P-selektinu, sCD40L a hs-CRP.

Vyhodnocení vlivu přípravku Zontivity na interval QTc

Vliv vorapaxaru na interval QTc byl hodnocen v důkladné studii QT a v jiných studiích. Vorapaxar neměl v jednorázových dávkách až 120 mg na interval QTc žádný vliv.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo prokázáno, že přípravek Zontivity snižuje míru kombinovaného kritéria hodnocení zahrnujícího kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu a urgentní koronární revaskularizaci.

Klinické důkazy o účinku přípravku Zontivity u pacientů s infarktem myokardu v anamnéze definovaným jako spontánní infarkt myokardu prodělaný před ≥ 2 týdny ale ≤ 12 měsíců jsou odvozeny ze studie TRA 2°P – TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events). Studie TRA 2°P – TIMI 50 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená u pacientů, kteří měli prokázanou aterosklerózu postihující koronární, cerebrální nebo periferní cévní systém nebo takovou aterosklerózu v anamnéze. Pacienti byli randomizováni do skupiny, která byla každý den vedle další standardní léčby léčena 2,5 mg vorapaxar-sulfátu (n=13 225) nebo placebem (n=13 224). Ve studii byl primárním kritériem hodnocení soubor zahrnující kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu a urgentní koronární revaskularizaci. Soubor zahrnující kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu byl hodnocen jako sekundární kritérium hodnocení. Střední délka trvání léčby vorapaxarem byla 823 dní (vnitřní rozsah kvartil: 645-1016 dní).

Zjištění týkající se primárního složeného kritéria hodnocení prokazují 3letou míru výskytu příhod dle Kaplana-Meiera (K-M) ve výši 11,2 % ve skupině léčené přípravkem Zontivity v porovnání s 3letou mírou výskytu příhod dle Kaplan-Meiera ve výši 12,4 % ve skupině léčené placebem (poměr rizik: 0,88; 95% interval spolehlivosti, 0,82 až 0,95; $p=0,001$) a prokázala superioritu přípravku Zontivity nad placebem v prevenci kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo urgentní koronární revaskularizace.

Zjištění týkající se klíčového sekundárního kritéria účinnosti, 3letá míra výskytu příhod dle K-M ve výši 9,3 % ve skupině léčené přípravkem Zontivity v porovnání s 3letou mírou výskytu příhod dle Kaplan-Meiera ve výši 10,5 % ve skupině léčené placebem (poměr rizik: 0,87; 95% interval spolehlivosti, 0,80 až 0,94; $p < 0,001$).

I když klinická studie TRA 2°P – TIMI 50 nebyla navržena k hodnocení relativního přínosu přípravku Zontivity u jednotlivých podskupin pacientů, byl přínos nejvíce zřejmý u pacientů, kteří byli do studie zařazeni na základě nedávného infarktu myokardu, indikováno podle anamnézy spontánního infarktu myokardu ≥ 2 týdny, ale ≤ 12 měsíců před (populace pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD) bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze. Z těchto pacientů dostávalo vedle standardní péče, včetně protidestičkové léčby kyselinou acetylsalicylovou a thienopyridinem, 10 080 (8 458 po IM a 1 622 s PAD) přípravek Zontivity a 10 090 (8 439 po IM a 1 651 s PAD) dostávalo placebo. Z pacientů s IM bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze dostávalo v době zařazení do studie 21 % pacientů kyselinu acetylsalicylovou bez thienopyridinu, 1 % pacientů dostávalo thienopyridin bez kyseliny acetylsalicylové a 77 % pacientů dostávalo zároveň kyselinu acetylsalicylovou a thienopyridin. Z pacientů s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze dostávalo v době zařazení do studie 61 % pacientů kyselinu acetylsalicylovou bez thienopyridinu, 8 % pacientů thienopyridin bez kyseliny acetylsalicylové a 27 % pacientů dostávalo zároveň kyselinu acetylsalicylovou a thienopyridin. U pacientů po IM a pacientů s PAD byl medián trvání léčby přípravkem Zontivity 2,5 roku (až 4 roky). Tato základní léčba měla během studie pokračovat podle rozhodnutí lékaře, a to podle standardů péče.

Populaci pacientů po infarktu myokardu bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze tvořili z 88 % běloši, z 20 % ženy a 29 % bylo ve věku ≥ 65 let, s mediánem věku 58 let, a zahrnovala pacienty s diabetem (21 %) a pacienty s hypertenzí (62 %). Medián indexu tělesné hmotnosti (BMI) byl 28.

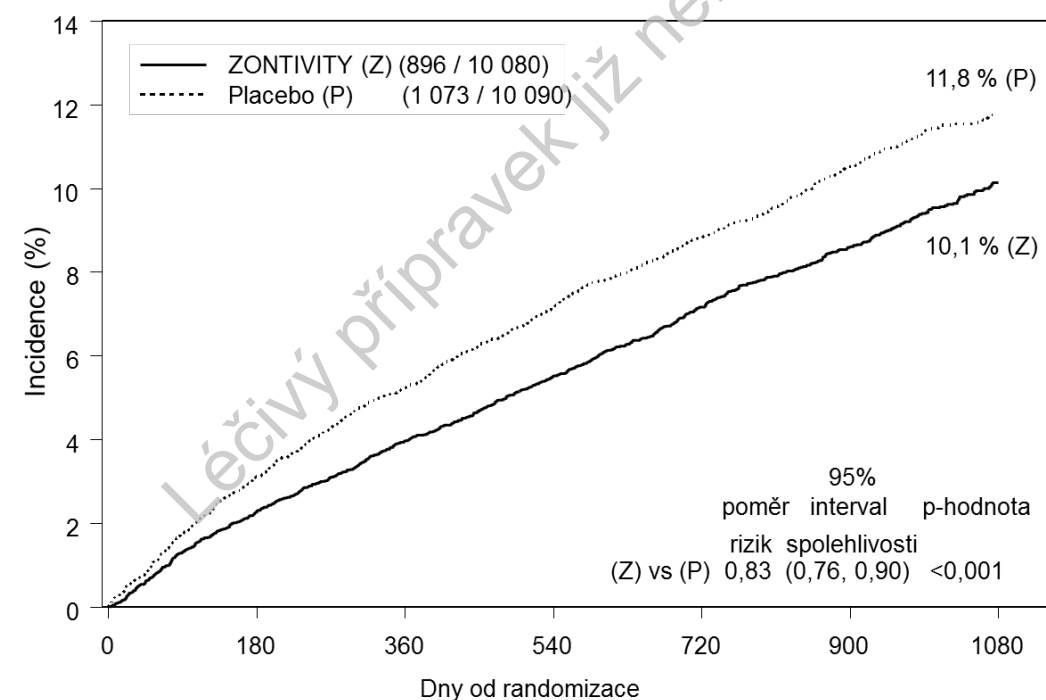
Populaci pacientů s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze tvořili z 90 % běloši, z 29 % ženy a 57 % bylo ve věku ≥ 65 let, s mediánem věku 66 let, a zahrnovala pacienty s diabetem (35 %) a pacienty s hypertenzí (82 %). Medián indexu tělesné hmotnosti (BMI) byl 27.

V kohortě pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze jsou zjištěny týkající se primárního a klíčového sekundárního kritéria hodnocení v souladu s celkovou populací (viz Obrázek 1 a Tabulka 4).

U pacientů po kvalifikujícím IM byl přípravek Zontivity nasazen alespoň 2 týdny po prodělání IM a v průběhu prvních 12 měsíců od akutní události. Účinky byly podobné bez ohledu na dobu, která uplynula od infarktu myokardu rozhodujícího pro zařazení do studie do začátku léčby přípravkem Zontivity.

Bylo prokázáno, že léčebný účinek vorapaxaru na primární a klíčové sekundární kritérium hodnocení po dobu trvání studie TRA 2°P – TIMI 50 je trvalý a přetrvávající.

Obrázek 1: doba do prvního výskytu kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo urgentní koronární revaskularizace u pacientů po infarktu myokardu nebo PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze



Počet ohrožených pacientů:						
ZONTIVITY (Z)	9 745	9 502	9 261	7 670	5 394	2 464
Placebo (P)	9 659	9 351	9 087	7 556	5 364	2 467

Tabulka 4: primární a klíčové sekundární kritérium hodnocení účinnosti u pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze

	Placebo (n=10 090)		Zontivity (n=10 080)			
Kritéria hodnocení	Pacienti s příhodami* (%)	KM % [†]	Pacienti s příhodami* (%)	K-M % [†]	Poměr rizik ^{‡,§} (95% interval spolehlivosti)	p- hodnota [§]
Primární kritérium hodnocení účinnosti (kardiovaskulární smrt /infarkt myokardu/cévní mozková příhoda/urgentní koronární revaskularizace)	1 073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 – 0,90)	<0,001
Kardiovaskulární smrt	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
Infarkt myokardu	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Cévní mozková příhoda	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
Urgentní koronární revaskularizace	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Klíčové sekundární kritérium hodnocení (kardiovaskulární smrt /infarkt myokardu/cévní mozková příhoda)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
Kardiovaskulární smrt	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
Infarkt myokardu	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Cévní mozková příhoda	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Každý pacient se v souhrnu složek, které přispěly k primárnímu kritériu hodnocení, počítal pouze jednou (první příhoda představovaná danou složkou)

[†] K-M odhad za 1 080 dní

[‡] Poměr rizik je skupina léčená přípravkem Zontivity versus skupina léčená placebem

[§] Coxův proporcionální model rizika s léčbou a stratifikačními faktory (kvalifikující aterosklerotické onemocnění a plánované použití thienopyridinu) jako proměnnými

V kohortě pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze je analýza souboru klinických výsledků založená na vícenásobném výskytu kritérií hodnocení (kardiovaskulární smrt/infarkt myokardu/cévní mozková příhoda/závažné krvácení dle GUSTO) konstantní v průběhu času v každém zkoumaném cenzorovaném čase (12, 18, 24, 30 a 36 měsíců) v kumulativních 6měsíčních intervalech. (viz Tabulka 5).

Tabulka 5: Vícenásobný výskyt souboru klinických výsledků (kardiovaskulární smrt/infarkt myokardu/cévní mozková příhoda/závažné krvácení dle GUSTO*) u pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Poměr rizik ^{†,‡} (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota [‡]
Randomizace do 12 měsíců				
Všechny příhody	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Pacienti pouze s jednou příhodou	337	269		
Pacienti se dvěma příhodami	49	47		
Pacienti s ≥3 příhodami	11	12		
Randomizace do 18 měsíců				
Všechny příhody	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Pacienti pouze s jednou příhodou	463	361		
Pacienti se dvěma příhodami	82	67		
Pacienti s ≥3 příhodami	21	21		
Randomizace do 24 měsíců				
Všechny příhody	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Pacienti pouze s jednou příhodou	554	456		
Pacienti se dvěma příhodami	114	80		
Pacienti s ≥3 příhodami	34	38		
Randomizace do 30 měsíců				
Všechny příhody	1 070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Pacienti pouze s jednou příhodou	658	524		
Pacienti se dvěma příhodami	121	102		
Pacienti s ≥3 příhodami	46	48		
Randomizace do 36 měsíců				
Všechny příhody	1 166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Pacienti pouze s jednou příhodou	700	569		
Pacienti se dvěma příhodami	138	112		
Pacienti s ≥3 příhodami	52	55		

* Zahrnuta všechna kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a závažné příhody dle GUSTO až do určitého okamžiku, jak je uvedeno v tabulce.

[†] Poměr rizik je skupina léčená vorapaxem vs. skupina užívající placebo.

[‡] Poměr rizik a hodnota p byly vypočteny na základě Andersen-Gillova model s léčbou a stratifikačním faktorem (plánované použití thienopyridinu) jako proměnnými.

U pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze ukazuje analýza vícečetných výskytů přiřazených kritérií hodnocení, že přípravek Zontivity byl spojen se snížením incidence recidivujících příhod.

U pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze se zdálo, že přípravek Zontivity snižuje míru jednoznačných trombóz stentu (poměr rizik 0,71 (0,51 - 0,99) u příhod kvalifikovaných jako „jednoznačná“) vs. placebo u subjektů, kterým byl před studií nebo v jejím průběhu zaveden jakýkoliv stent.

U pacientů s PAD v anamnéze, ale bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze, randomizovaných do skupiny s vorapaxarem bylo ve srovnání s pacienty s placebem provedeno méně periferních revaskularizačních zákroků (3letá míra výskytu příhod dle Kaplan-Meiera 15,4 % vs. 19,3 %; poměr rizik 0,82 (95% interval spolehlivosti 0,71 – 0,94); $p=0,005$) a bylo zaznamenáno méně hospitalizací kvůli akutní ischemii končetiny (2,0 % vs. 3,3 %; poměr rizik 0,59 (0,40 – 0,86); $p=0,007$).

Léčebné účinky přípravku Zontivity byly u mnoha podskupin, včetně pohlaví; věku; renální insuficience; diabetes mellitus v anamnéze; užívání tabáku; současných základních terapií včetně thienopyridinu, kyseliny acetylsalicylové a statinů, v souladu s celkovými výsledky.

Ve studii TRA 2°P – TIMI 50 mezi pacienty zařazenými do studie ti, kteří měli v anamnéze ischemickou cévní mozkovou příhodu, měli dle K-M vyšší 3letou míru výskytu příhod intrakraniálního krvácení při léčbě přípravkem Zontivity plus standardní péče (2,7 %), než ti, kteří byli léčeni pouze standardní péčí (0,9 %). U pacientů po infarktu myokardu nebo s PAD bez cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze byly dle Kaplan-Meiera 3leté míry výskytu příhod intrakraniálního krvácení 0,6 % u pacientů léčených přípravkem Zontivity plus standardní péčí a 0,5 % u pacientů léčených pouze standardní péčí.

Ve studii TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) zahrnující pacienty s akutním koronárním syndromem, bez ST-elevace, kteří byli z velké části dosud protidestičkovými látkami neléčeni, vorapaxar, s úvodní dávkou 40 mg a poté s udržovací dávkou 2,5 mg/den vedle standardní péče, nasazený během 24 hodin po akutním koronárním syndromu bez elevace v ST segmentu (NSTEMI), nedosáhl svého primárního kritéria hodnocení účinnosti (kardiovaskulární smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, urgentní koronární revaskularizace a recidivující ischemie s rehospitalizací) a bylo zde zvýšené riziko středně silného nebo závažného krvácení dle klasifikace GUSTO.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zontivity u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při prevenci arteriálního tromboembolismu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové 2,5mg dávky vorapaxar-sulfátu nalačno se vorapaxar rychle absorbuje a maximální koncentrace dosahuje při mediánu t_{max} 1 hodina (rozmezí: 1 až 2 hod). Střední hodnota absolutní biologické dostupnosti vorapaxaru ze 2,5mg dávky vorapaxar-sulfátu je 100 %.

Požití vorapaxaru s velmi tučným jídlem nevedlo k žádné významné změně AUC s malým (21%) poklesem C_{max} a prodloužením t_{max} (45 minut). Přípravek Zontivity lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Současné podávání s antacidy obsahujícími hydroxid hlinitý/uhličitan hořečnatý nebo s inhibitory protonové pumpy (pantoprazol) AUC vorapaxaru neovlivňovalo a poklesy C_{max} byly malé. Proto lze přípravek Zontivity podávat bez ohledu na současné podávání látek, které zvyšují žaludeční pH (antacidum nebo inhibitor protonové pumpy).

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu vorapaxaru je přibližně 424 litrů. Vorapaxar a hlavní cirkulující aktivní metabolit, M20, jsou ve velké míře vázány (≥ 99 %) na lidské plazmatické proteiny. Vorapaxar se ve velké míře váže na lidský sérový albumin a přednostně se nedistribuuje do červených krvinek.

Biotransformace

Vorapaxar se eliminuje metabolizací, kde CYP3A4 a CYP2J2 jsou odpovědné za vznik M20, jeho hlavního aktivního cirkulujícího metabolitu, a M19, převažujícího metabolitu zjištěného v exkretech. Systémová expozice M20 dosahuje přibližně 20 % expozice vorapaxaru.

Eliminace

Primární cesta eliminace vede přes stolicí, přičemž se předpokládá, že přibližně 91,5 % radioaktivně značené dávky se zjistí ve stolici v porovnání s 8,5 % v moči. Vorapaxar se eliminuje primárně ve formě metabolitů, v moči se nedetekuje žádný vorapaxar. Zdánlivý terminální biologický poločas vorapaxaru je 187 hodin (rozmezí 115 až 317 hodin) a u aktivního metabolitu je podobný.

Linearita/nelinearita

Expozice vorapaxaru se po jednorázových dávkách v rozmezí 1 až 40 mg a opakovaných dávkách v rozmezí 0,5 až 2,5 mg vorapaxar-sulfátu zvyšuje přibližně na dávce závislým způsobem. Systémová farmakokinetika vorapaxaru predikovatelná z údajů získaných po jednorázových a opakovaných dávkách vorapaxaru je lineární s akumulací (6násobnou). Rovnovážného stavu se při podávání jednou denně dosáhne za 21 dní.

Zvláštní populace

Vliv poruchy funkce ledvin (terminální selhání ledvin léčené hemodialýzou) a poruchy funkce jater na farmakokinetiku vorapaxaru byl hodnocen ve specifických farmakokinetických studiích a je shrnut dále:

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika vorapaxaru je u pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD) podstupujících hemodialýzu a u zdravých subjektů podobná. Na základě populační analýzy farmakokinetiky využívající údaje od zdravých subjektů a pacientů s aterosklerotickým onemocněním se odhaduje, že střední hodnoty AUC vorapaxaru jsou ve srovnání s pacienty s normálními funkcemi ledvin u pacientů s mírným (17 %) a středně těžkým (34 %) poškozením ledvin vyšší; tyto rozdíly se nepovažují za klinicky relevantní. U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně subjektů s terminálním selháním ledvin, není úprava dávkování nutná. Terapeutické zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním selháním ledvin jsou omezené. Proto je třeba u takových pacientů používat přípravek Zontivity s opatrností.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika vorapaxaru je u pacientů s mírnou (Child-Pugh, 5 až 6 bodů) až středně závažnou (Child-Pugh, 7 až 9 bodů) poruchou funkce jater a u zdravých subjektů podobná. Snížená funkce jater je rizikovým faktorem vzniku krvácení a před zahájením léčby přípravkem Zontivity je třeba vzít toto v úvahu. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater je třeba používat přípravek Zontivity s opatrností. Přípravek Zontivity je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh, 10 až 15 bodů) (viz body 4.3 a 4.4).

Do modelu populační farmakokinetiky hodnotícího farmakokinetiku vorapaxaru u zdravých subjektů a pacientů byly jako hodnocené faktory zařazeny věk, pohlaví, hmotnost a rasa.

Starší osoby

Farmakokinetika vorapaxaru je u starších, včetně těch ve věku ≥ 75 let, a mladších pacientů podobná. Úprava dávkování není nutná (viz bod 4.4).

Pohlaví

Odhadované střední hodnoty $C_{\max}$ a AUC vorapaxaru byly u žen o 30 %, respektive 32 % vyšší, než u mužů. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky relevantní a úprava dávkování není nutná.

Hmotnost

Odhadované střední hodnoty $C_{\max}$ a AUC vorapaxaru byly u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg o 35 %, respektive o 33 % vyšší, než u pacientů vážících 60 až 100 kg. Na základě srovnání se odhaduje, že expozice vorapaxaru (AUC a $C_{\max}$) je u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg v porovnání s pacienty vážícími 60 až 100 kg o 19 až 21 % nižší. Obecně vzato je tělesná hmotnost < 60 kg rizikovým faktorem krvácení. U pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg je třeba používat přípravek Zontivity s opatrností.

Rasa

Odhadované střední hodnoty C_{max} a AUC vorapaxaru byly u asijských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty o 24 %, respektive o 22 % vyšší. Expozice vorapaxaru (AUC a C_{max}) u pacientů s africkým původem ve srovnání s expozicemi u bělochů se odhadují o 17 až 19 % nižší. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky relevantní a úprava dávkování není nutná.

Lékové interakce

Vliv vorapaxaru na jiné léčivé přípravky

In vitro studie metabolismu prokazují, že není pravděpodobné, že by vorapaxar způsoboval klinicky významnou inhibici lidského CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Klinicky významná inhibice CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 nebo CYP2D6 navozená M20 se nepředpokládá. Navíc se neočekává ani klinicky významná inhibice OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 a OCT2 navozená vorapaxarem nebo M20. Na základě údajů *in vitro* není pravděpodobné, že by chronické podávání vorapaxaru indukovalo metabolizaci léčiv metabolizovaných hlavními isoformami CYP.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a fertility neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích perorální toxicity opakovaných dávek u hlodavců a opic byly hlavními s léčbou souvisejícími zjištěními hyperplazie močového měchýře a močové trubice u myší, tromby jaterních cév, nekróza lymfoidní tkáně a vakuolizace retiny u potkanů a fosfolipidóza u všech druhů. Fosfolipidóza se objevuje při přijatelných bezpečnostních tolerancích při poměru dávek používaných u zvířat a lidí a je reverzibilní. Klinický význam tohoto zjištění není v současnosti znám.

Při expozicích dostatečně přesahujících expozici lidí při doporučené dávce u lidí nebyly ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků pozorovány žádné defekty. Pre- a postnatální studie u potkanů prokázaly pouze určité nekonzistentní účinky na vývoj při expozicích dostatečně přesahujících expozici lidí při doporučené dávce u lidí 2,08 mg vorapaxaru. Celková hladina, která nenavozovala žádný účinek na pre- a postnatální vývoj, byla 5 mg/kg/den (6,8násobek [samice zvířat] expozice u lidí v ustáleném stavu při dávce 2,5 mg/den).

Vorapaxar neměl při expozicích dostatečně přesahujících expozici lidí při doporučené lidské dávce žádný vliv na fertilitu samců a samic potkanů.

Vorapaxar nebyl v souboru *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní ani genotoxický.

Vorapaxar neprodlužoval dobu krvácení u nehominidních primátů, pokud se podával samotný v dávce 1 mg/kg. Doba krvácení byla lehce prodloužena při podávání samotné kyseliny acetylsalicylové nebo v kombinaci s vorapaxarem. Kyselina acetylsalicylová, vorapaxar a klopidoogrel v kombinaci navodily významné prodloužení doby krvácení. Transfúze plazmy bohaté na lidské krevní destičky normalizovala dobu krvácení s částečnou obnovou *ex vivo* agregace krevních destiček navozenou kyselinou arachidonovou, ale nikoli navozenou ADP nebo TRAP. Plazma chudá na krevní destičky neměla na doby krvácení ani agregaci destiček vliv. (Viz bod 4.4.)

Ve 2letých studiích na potkanech a myších při perorálních dávkách až 30 mg/kg/den u potkanů a 15 mg/kg/den u myší (8,9násobek a 30násobek doporučených terapeutických expozic u lidí na základě plazmatické expozice vorapaxaru u potkanů a myší, v uvedeném pořadí) nebyly pozorovány žádné s vorapaxarem související nádory.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E468)
Povidon (E1201)
Magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin (E1518)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení po 7, 28, 30 a 100 potahovaných tabletách v blistrech z Al/Al.
Balení po 10 a 50 potahovaných tabletách v jednodávkových Al/Al blistrech.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/976/001
EU/1/14/976/002
EU/1/14/976/003
EU/1/14/976/004

EU/1/14/976/005
EU/1/14/976/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM
NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Schering-Plough Labo N.V.
Industriepark 30
BE-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zontivity 2 mg potahované tablety
Vorapaxarum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje vorapaxarum 2,08 mg (jako vorapaxari sulfas)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 x 1 potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/976/001	7 potahovaných tablet
EU/1/14/976/002	10 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový obal)
EU/1/14/976/003	28 potahovaných tablet
EU/1/14/976/004	30 potahovaných tablet
EU/1/14/976/005	50 x 1 potahovaná tableta (jednodávkový obal)
EU/1/14/976/006	100 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zontivity

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zontivity 2 mg tablety
Vorapaxarum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR - jednodávkový****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zontivity 2 mg tablety
Vorapaxarum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zontivity 2 mg potahované tablety Vorapaxarum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zontivity a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zontivity užívat
3. Jak se přípravek Zontivity užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zontivity uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zontivity a k čemu se používá

Co je přípravek Zontivity

Přípravek Zontivity obsahuje léčivou látku nazývanou vorapaxar a patří do skupiny léků nazývaných „protidestičková léčiva“.

Krevní destičky jsou krevní buňky, které napomáhají normálnímu srážení krve. Přípravek Zontivity brání krevním destičkám ve vzájemném slepování. To snižuje možnosti tvorby krevní sraženiny a ucpání tepen, jako jsou srdeční tepny.

K čemu se přípravek Zontivity používá

Přípravek Zontivity se používá u dospělých po infarktu myokardu (srdeční infarkt) nebo pokud máte nemoc zvanou „onemocnění periferních tepen“ (také známou jako špatný krevní oběh v nohou).

Přípravek Zontivity se používá ke snížení pravděpodobnosti:

- výskytu dalšího infarktu myokardu nebo mrtvice
- úmrtí na infarkt myokardu
- potřeby naléhavé operace k otevření ucpané srdeční tepny

Váš lékař Vám rovněž dá instrukce ohledně kyseliny acetylsalicylové a klopidogrelu (další protidestičková léčiva), které možná budete muset užívat zároveň s přípravkem Zontivity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zontivity užívat

Neužívejte přípravek Zontivity:

- jestliže jste někdy měl(a) mrtvici nebo „mini mrtvici“ (také se nazývá „tranzitorní ischemická ataka“)
- jestliže jste prodělal(a) krvácení do mozku;

- jestliže trpíte neobvyklým krvácením, jako je krvácení do mozku, žaludku nebo střev;
- jestliže jste alergický(á) na vorapaxar-sulfát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže trpíte závažným jaterním onemocněním.

Pokud u Vás nastala kterákoli z výše uvedených situací, přípravek Zontivity neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek Zontivity užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zontivity se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste v minulosti měl(a) problémy s krvácením;
- jste nedávno utrpěl(a) těžký úraz nebo podstoupil(a) chirurgický zákrok;
- plánujete, že podstoupíte chirurgický zákrok včetně zubařského zákroku;
- jste někdy měl(a) žaludeční vředy nebo malé výrůstky ve střevě (polypy v tlustém střevě);
- jste nedávno prodělal(a) krvácení do žaludku nebo střev;
- máte aktivní peptické vředové onemocnění;
- máte problémy s játry nebo ledvinami
- máte tělesnou hmotnost nižší než 60 kg
- je Vám více než 75 let.

Pokud u Vás nastala kterákoli z výše uvedených situací nebo si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek Zontivity užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte všechny své lékaře a zubní lékaře, že užíváte přípravek Zontivity. Předtím, než u Vás provedou jakýkoli chirurgický zákrok nebo invazivní zákrok, se musí poradit s lékařem, který Vám přípravek Zontivity předepsal. Váš lékař Vám může poradit, abyste před operací přípravek Zontivity vysadil(a).

Jestliže Vás během užívání přípravku Zontivity postihne mrtvice, „minimrtvice“ nebo krvácení do mozku, měl by Vám lékař vysadit přípravek Zontivity. Dodržujte pokyny svého lékaře ohledně vysazování přípravku Zontivity.

Obecně platí, že užívání protidestičkových léků, vyšší věk nebo nízká tělesná hmotnost zvyšují riziko krvácení. Váš lékař rozhodne, zda je tento lék pro Vás vhodný.

Děti a dospívající

Přípravek Zontivity se u dětí a dospívajících mladších 18 let nedoporučuje. To proto, že není známo, jestli je přípravek Zontivity u dětí a dospívajících bezpečný a jestli u nich funguje.

Další léčivé přípravky a přípravek Zontivity

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Zontivity může mít vliv na fungování jiných léčiv a jiná léčiva mohou ovlivňovat fungování přípravku Zontivity. Neužívejte přípravek Zontivity, jestliže jste teď léčen(a) prasugrelem nebo tikagrelor (další protidestičková léčiva). Jestliže Vám lékař předepíše prasugrel nebo tikagrelor, přestaňte užívat přípravek Zontivity a promluvte si se svým lékařem.

Je obzvláště důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud užíváte:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol (používané k léčbě plísňových infekcí);
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, sachinavir (používané k léčbě HIV - AIDS);
- boceprevir, telaprevir (používané k léčbě infekce virem hepatitidy C);
- karbamazepin, fenytoin (léky proti záchvatům);
- klarithromycin, telithromycin (používané k léčbě infekcí);
- rifampicin (používaný k léčbě tuberkulózy a některých dalších infekcí);
- nefazodon (používaný k léčbě depresi);

- antacida a pantoprazol (používané k léčbě podrážděného žaludku);
- digoxin (používaný k léčbě srdečního selhání);
- warfarin, jiná perorální antikoagulancia, heparin nebo nízkomolekulární heparin (léky na ředění krve).

Pokud si nejste jistý(á), zda užíváte lék z výše uvedeného seznamu, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Znejte léky, které užíváte. Mějte jejich seznam, abyste jej mohl(a) ukázat svému lékaři a lékárníkovi, když budete dostávat nový lék.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda přípravek Zontivity poškodí Vaše nenarozené dítě. Společně se svým lékařem se rozhodnete, jestli budete přípravek Zontivity užívat.

Pokud kojíte, informujte svého lékaře. To proto, že není známo, zda přípravek Zontivity prostupuje do lidského mateřského mléka. Společně se svým lékařem se rozhodnete, jestli budete užívat přípravek Zontivity nebo kojit. Nemůžete dělat oboje zároveň.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Zontivity ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Zontivity a laktóza

Pokud Vám Váš lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, poraďte se předtím, než začnete přípravek Zontivity užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

3. Jak se přípravek Zontivity užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna tableta užitá ústy každý den s jídlem nebo bez jídla.

Může trvat nejméně 7 dní, než začne přípravek Zontivity účinkovat. Váš lékař rozhodne, jestli máte užívat přípravek Zontivity déle než 24 měsíců.

Váš lékař stanoví, zda spolu s přípravkem Zontivity máte užívat také kyselinu acetylsalicylovou (aspirin), klopidoгрel, nebo oba tyto léky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zontivity, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zontivity, než byste měl(a), ihned se poraďte se svým lékařem nebo jděte do nemocnice. Vezměte s sebou obal léku. Může se u Vás zvýšit riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zontivity

- Jestliže zapomenete užít svou dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud však zbývá do další dávky méně než 12 hodin, zapomenutou dávku vynechejte.
- Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky najednou), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zontivity

- Nepřestávejte užívat přípravek Zontivity bez předchozí rady s lékařem, který Vám ho předepsal.
- Přípravek Zontivity užívejte pravidelně a tak dlouho, jak Vám ho bude předepisovat Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků mrtvice, které jsou méně časté:

- náhlá necitlivost nebo slabost v pažích, nohou nebo obličeji, zvláště pokud se objeví jen na jedné straně těla
- náhlá zmatenost, potíže s mluvením nebo s chápáním slov jiných lidí
- náhlé potíže s chůzí nebo ztráta rovnováhy nebo koordinace pohybů
- náhlý pocit závratí nebo náhlá silná bolest hlavy bez známé příčiny

Závažné krvácení je méně časté, ale může být život ohrožující. Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás během užívání přípravku Zontivity objeví kterákoli z těchto známek nebo příznaků krvácení:

- silné nebo nezvladatelné krvácení
- nečekané nebo dlouhotrvající krvácení
- růžová, červená nebo hnědá moč
- zvracení krve nebo pokud zvratky vypadají jako mletá káva
- červená nebo černá stolice (vypadá jako dehet)
- vykašlávání krve nebo krevních sraženin

Další možné nežádoucí účinky

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- krvácení z nosu
- tvorba modřin

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- nízké počty červených krvinek (anemie)
- krvácení z dásní
- krvácení z očí
- krvácení z ran, které je silnější, než je obvyklé
- dvojité vidění
- zánět žaludku

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zontivity uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zontivity obsahuje

- Léčivou látkou je vorapaxari sulfas. Jedna tableta obsahuje vorapaxarum 2,08 mg (jako vorapaxari sulfas).
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy; mikrokrytalická celulóza (E460); sodná sůl kroskarmelózy (E468); povidon (E1201); magnesium-stearát (E572).

Potah tablety: monohydrát laktózy; hypromelóza (E464); oxid titaničitý (E171); triacetin (E1518); žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Zontivity vypadá a co obsahuje toto balení

Žluté, oválné potahované tablety, o rozměrech 8,48 mm x 4,76 mm, na jedné straně označené „351” a na druhé straně logem MSD.

Velikosti balení

Balení po 7, 28, 30 a 100 tabletách v blistrech z hliníku.

Balení po 10 a 50 tabletách v jednodávkových hliníkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Velká Británie

Výrobce

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován