

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Rapport de risque ^{†,‡} (IC 95%)	Valeur p [‡]
Randomisation à 30 mois				
Total des événements	1 070	893	0,82 (0,75 - 0,90)	<0,001
Patients avec un seul événement	658	524		
Patients avec deux événements	121	102		
Patients avec ≥3 événements	46	48		
Randomisation à 36 mois				
Total des événements	1 166	987	0,83 (0,76 - 0,91)	<0,001
Patients avec un seul événement	700	569		
Patients avec deux événements	138	112		
Patients avec ≥3 événements	52	55		

* Comprend tous les décès CV, IDM, AVC et événements graves GUSTO jusqu'à chaque mesure de contrôle comme indiqué dans le tableau.

† Le rapport de risque est calculé à partir du groupe Zontivity vs le groupe placebo.

‡ Le rapport de risque et la valeur p ont été calculés à partir de modèle d'Andersen avec covariables de traitement et facteurs de stratification (utilisation planifiée de la thienopyridine).

Chez les patients en post-IDM ou AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, une analyse des multiples survenues des critères définis a indiqué que Zontivity était associé à une diminution de l'incidence des événements récurrents.

Chez les patients en post-IDM ou AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, il semble que Zontivity diminue le taux des thromboses de stent avérées (HR 0,71 (0,51-0,99) pour les cas considérés "avérés") comparativement au placebo chez les patients pour lesquels un stent a été posé avant ou pendant l'étude.

Les patients randomisés dans le groupe vorapaxar avec des antécédents d'AOMI et sans antécédents d'AVC ou d'AIT, ont subi moins de procédures de revascularisation périphérique (15,4% *versus* 19,3%, taux estimé à 3 ans selon le taux KM ; HR 0,82 [0,71 à 0,94, IC à 95%]; P = 0,005) et moins d'hospitalisations pour une ischémie aiguë (2,0% *versus* 3,3%; HR 0,59 [0,40-0,86] ; P = 0,007) que les patients randomisés dans le groupe placebo.

L'effet thérapeutique de Zontivity s'est révélé être en adéquation avec les résultats globaux obtenus parmi de nombreux sous-groupes définis notamment par le sexe ; l'âge ; l'insuffisance rénale ; les antécédents médicaux de diabète sucré ; le tabagisme ; et les traitements concomitants à l'inclusion, tels que thienopyridine, acide acétylsalicylique et statines.

Lors de l'étude TRA 2°P - TIMI 50, parmi les patients recrutés, ceux ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ont présenté un taux d'événements basés sur les estimations de K-M à 3 ans plus élevé pour les HIC en cas de traitement par Zontivity en ajout de traitement standard (2,7 %) qu'en cas que traitement standard seul (0,9 %). Chez les patients en post-IDM ou en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, le taux d'événements basés sur les estimations de K-M à 3 ans pour les HIC a été de 0,6 % et de 0,5 % en cas respectivement de traitement par Zontivity en ajout de traitement standard et de traitement standard seul.

Lors de l'étude TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), qui incluait des patients présentant un NSTEMI-ACS (syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST) globalement naïfs de traitement par antiagrégant plaquettaire, le vorapaxar, à une dose initiale de 40 mg puis à une dose d'entretien de 2,5 mg/jour en association avec la thérapie standard, instauré dans les 24 heures suivant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST, n'a pas atteint le critère d'efficacité principal (décès de cause CV, IDM, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronarienne en urgence et ischémie récurrente avec

réhospitalisation) et une augmentation du risque d'hémorragie modérée ou sévère (critères GUSTO) a été observée.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zontivity dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention de la thromboembolie artérielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale à jeun d'une dose unique de 2,5 mg de sulfate de vorapaxar, le vorapaxar est rapidement absorbé et sa concentration maximale est atteinte après un t_{max} médian de 1 heure (valeurs extrêmes : 1 à 2). La biodisponibilité absolue moyenne du vorapaxar pour une dose de 2,5 mg de sulfate de vorapaxar est de 100 %.

L'administration du vorapaxar lors d'un repas riche n'a pas entraîné de modification significative de l'ASC, malgré une légère diminution (21 %) de la C_{max} et un allongement du t_{max} (45 minutes). Zontivity peut être administré avec ou sans nourriture. La coadministration d'un antiacide à base d'hydroxyde d'aluminium/carbonate de magnésium ou d'un inhibiteur de la pompe à protons (pantoprazole) n'a pas altéré l'ASC du vorapaxar malgré une légère diminution de la C_{max} . Par conséquent, Zontivity peut être administré sans tenir compte d'une éventuelle coadministration de médicaments qui augmentent le pH gastrique (antiacides ou inhibiteurs de la pompe à protons).

Distribution

Le volume moyen de distribution du vorapaxar est d'environ 424 litres. Le vorapaxar et son principal métabolite actif circulant, le M20, présentent une très forte affinité de liaison (≥ 99 %) avec les protéines plasmatiques humaines. Le vorapaxar est fortement lié à l'albumine sérique humaine et n'a pas de distribution préférentielle pour les globules rouges.

Biotransformation

Le vorapaxar est éliminé par le métabolisme, le CYP3A4 et le CYP2J2 étant responsable de la formation du M20, principal métabolite actif circulant, et du M19, métabolite prédominant dans les excréta. L'exposition systémique au M20 correspond à environ 20 % de l'exposition au vorapaxar.

Élimination

Les fèces représentent la principale voie d'élimination, avec environ 91,5 % de la dose radiomarquée qui devraient être retrouvés dans les fèces versus 8,5 % dans les urines. Le vorapaxar est essentiellement éliminé sous la forme de métabolites ; aucun vorapaxar n'a été retrouvé dans les urines. La demi-vie terminale apparente du vorapaxar est de 187 heures (valeurs extrêmes : 115 à 317 heures) et est équivalente à celle du métabolite actif.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au vorapaxar augmente de manière approximativement proportionnelle à la dose après administration de doses uniques de 1 à 40 mg et de doses répétées de 0,5 à 2,5 mg de sulfate de vorapaxar. La pharmacocinétique systémique du vorapaxar est linéaire avec une accumulation (6 fois) prévisible à partir des données concernant les doses uniques à répétées. L'état d'équilibre est obtenu en 21 jours d'administration quotidienne de doses uniques.

Population spécifiques

Les effets d'une insuffisance rénale (maladie de stade terminal traitée par hémodialyse) et hépatique sur le profil pharmacocinétique du vorapaxar ont été évalués dans des études spécifiques de pharmacocinétique et sont résumés ci-dessous :

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique du vorapaxar chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale

(IRT) et traités par hémodialyse est similaire à celui observé chez le volontaire sain. Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de la population à partir des données des volontaires sains et des patients atteints d'athérosclérose, l'ASC moyenne du vorapaxar est estimée plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (17 %) à modérée (34 %) comparativement aux patients présentant une fonction rénale normale ; ces différences ne sont pas jugées pertinentes sur le plan clinique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris en cas d'IRT. L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale en phase terminale. Par conséquent, Zontivity doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Les profils pharmacocinétiques du vorapaxar sont similaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh : 5 à 6 points) à modérée (score de Child Pugh : 7 à 9 points) et les patients en bonne santé. Une fonction hépatique réduite est un facteur de risque d'hémorragie et doit donc être prise en compte lors de l'instauration de Zontivity. Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Zontivity doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée. Zontivity est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh : 10 à 15 points) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'âge, le sexe, le poids et le type ethnique sont autant de facteurs qui ont été inclus pour évaluation dans le modèle de pharmacocinétique de la population en vue d'étudier le profil pharmacocinétique du vorapaxar chez les volontaires sains et les patients :

Sujets âgés

Le profil pharmacocinétique du vorapaxar est similaire chez les sujets âgés, y compris chez ceux âgés de ≥ 75 ans, comparativement aux patients plus jeunes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Sexe

Les estimations de la C_{max} et de l'ASC moyennes ont été plus élevées de respectivement 30 % et 32 % chez la femme, comparativement à l'homme. Ces différences ne sont pas jugées cliniquement significatives ; aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

Poids

Les estimations de la C_{max} et de l'ASC moyennes ont été plus élevées de respectivement 35 % et 33 % chez les patients avec un poids corporel < 60 kg, comparativement à ceux avec un poids corporel de 60 à 100 kg. D'autre part, l'exposition au vorapaxar (ASC et C_{max}) est, selon les estimations, 19 à 21 % plus faible chez les patients dont le poids corporel est > 100 kg, comparativement à ceux dont le poids corporel est situé entre 60 et 100 kg. En général, un poids < 60 kg est un facteur de risque d'hémorragie. Zontivity doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un poids corporel < 60 kg.

Type ethnique

Les estimations de la C_{max} et de l'ASC moyennes ont été plus élevées de respectivement 24% et 22% chez les patients asiatiques, comparativement aux patients caucasiens. L'exposition au vorapaxar (ASC et C_{max}) est, selon les estimations, 17 à 19 % plus faible chez les patients d'origine africaine, comparativement aux patients caucasiens. Ces différences ne sont pas jugées cliniquement significatives ; aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

Interactions médicamenteuses

Effets du vorapaxar sur d'autres médicaments

In vitro, les études de métabolisme ont démontré qu'il est peu probable que le vorapaxar entraîne une inhibition cliniquement significative du CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 humain. Une inhibition cliniquement significative du CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 ou CYP2D6 par le M20 est improbable. De même, une inhibition cliniquement significative du OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 et OCT2 par le vorapaxar ou le M20 est improbable. Sur

la base des données *in vitro*, l'administration chronique du vorapaxar n'est pas susceptible d'agir sur le métabolisme des médicaments métabolisés par les principales isoformes du CYP.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogénèse et de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de toxicologie chez le rongeur et le singe, les effets principaux liés à l'administration de doses répétées par voie orale ont été une hyperplasie de l'urètre et de la vessie chez la souris, la formation de caillots dans le système vasculaire hépatique, une nécrose lymphoïde et une vacuolisation de la rétine chez le rat, et une phospholipidose chez l'ensemble des animaux, toutes espèces confondues. La phospholipidose est survenue dans des marges de sécurité acceptables chez l'homme et l'animal et s'est avérée réversible. La signification clinique de ce résultat est actuellement inconnue.

Aucune anomalie n'a été observée lors des études de développement embryofœtal chez la rate et la lapine lors d'expositions dépassant suffisamment l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMR). Les études prénatales et postnatales chez le rat ont seulement montré des effets irréguliers sur le développement à des expositions dépassant suffisamment l'exposition chez l'homme à la DMR de 2,08 mg de vorapaxar. La dose sans effet global sur le développement prénatal et postnatal était de 5 mg/kg/jour (6,8 fois [espèces animales femelles] l'exposition humaine à l'état stable à 2,5 mg / jour).

Le vorapaxar n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des expositions dépassant suffisamment l'exposition à la DMR chez l'homme.

Le vorapaxar n'a pas montré d'effet mutagène ou génotoxique dans une série d'essais *in vitro* et *in vivo*.

Le vorapaxar n'a pas entraîné d'augmentation de la durée d'hémorragie chez le primate non humain après administration d'une dose de 1 mg/kg du médicament seul. Le durée d'hémorragie a été légèrement augmentée suite à l'administration d'acide acétylsalicylique seule ou en association avec du vorapaxar. L'acide acétylsalicylique, le vorapaxar et le clopidogrel en association ont entraîné un allongement significatif de la durée d'hémorragie. La transfusion de plasma humain riche en plaquettes a permis un retour à la normale des durées d'hémorragie avec une récupération partielle de l'agrégation plaquettaire induite *ex vivo* par acide arachidonique, mais non induite par l'ADP ou le TRAP. Le plasma pauvre en plaquettes n'a pas eu d'effet sur la durée d'hémorragie ou l'agrégation plaquettaire (voir rubrique 4.4).

Aucune tumeur liée au traitement par vorapaxar n'a été observée lors d'études d'une durée de 2 ans chez le rat et la souris à des doses orale allant jusqu'à 30 mg/kg/jour chez le rat et 15 mg/kg/jour chez la souris (8,9 et 30 fois l'exposition thérapeutique recommandée chez l'homme d'après l'exposition plasmatique au vorapaxar observée respectivement chez le rat et la souris).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468)

Povidone (E1201)

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Lactose monohydré
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 7, 28, 30, et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).
Boîte de 10 et 50 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformées unitaires (aluminium/aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 janvier 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zontivity 2 mg comprimés pelliculés
Vorapaxar

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 2,08 mg de vorapaxar (sous forme de sulfate de vorapaxar).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 x 1 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie oral

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/14/976/001	7 comprimés pelliculés
EU/1/14/976/002	10 x 1 comprimés pelliculés (unitaires)
EU/1/14/976/003	28 comprimés pelliculés
EU/1/14/976/004	30 comprimés pelliculés
EU/1/14/976/005	50 x 1 comprimés pelliculés (unitaires)
EU/1/14/976/006	100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zontivity

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zontivity 2 mg comprimé
Vorapaxar

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Zontivity 2 mg, comprimé pelliculé vorapaxar

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Zontivity et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zontivity
3. Comment prendre Zontivity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zontivity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zontivity et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Zontivity

Zontivity contient une substance active appelée vorapaxar, qui appartient à une famille de médicaments connus sous le nom d'« antiagrégants plaquettaires ».

Les plaquettes sont des cellules du sang qui contribuent à une coagulation normale. Zontivity empêche les plaquettes de se coller les unes aux autres (coagulation), ce qui réduit les risques de formation d'un caillot et d'obstruction d'artères, telles que les artères du cœur.

Dans quel cas Zontivity est-il utilisé

Zontivity est utilisé chez les adultes qui ont subi une crise cardiaque ou qui présentent une "artériopathie oblitérante de membres inférieurs" (état aussi défini comme une mauvaise circulation dans les jambes).

Zontivity est utilisé en vue de diminuer les risques suivants :

- nouvelle crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral
- décès causé par une crise cardiaque
- nécessité d'opération en urgence pour dégager des artères obstruées du cœur

Votre médecin vous donnera également les instructions sur l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou le clopidogrel (autres antiagrégants plaquettaires) que vous pourriez avoir besoin de prendre avec Zontivity.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zontivity ?

Ne prenez jamais Zontivity :

- si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un « mini AVC » (également connu sous le nom d'« accident ischémique transitoire » ou AIT)
- si vous avez déjà eu des saignements dans le cerveau
- si vous avez actuellement des saignements inhabituels, du type saignements dans le cerveau, l'estomac ou les intestins
- si vous êtes allergique au sulfate de vorapaxar ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez une maladie du foie sévère

Ne prenez pas Zontivity si l'une des situations ci-dessus vous concerne. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zontivity.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Zontivity :

- si vous avez déjà eu des problèmes de saignements
- si vous avez récemment été gravement blessé ou si vous avez récemment subi une opération chirurgicale
- si vous prévoyez de subir une opération chirurgicale, y compris une opération de chirurgie dentaire
- si vous avez déjà eu un ulcère à l'estomac ou de petites excroissances dans l'intestin (« polypes du côlon »)
- si vous avez récemment eu des saignements dans l'estomac ou l'intestin
- si vous avez un ulcère gastro-duodéal actif
- si vous avez des problèmes au foie ou aux reins
- si vous avez un poids inférieur à 60 kg
- si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Zontivity.

Signalez à tous vos médecins et dentistes que vous prenez un traitement par Zontivity. Ils doivent consulter le médecin qui vous a prescrit Zontivity avant toute opération chirurgicale ou autre procédure invasive. Votre médecin pourrait conseiller d'arrêter Zontivity avant une chirurgie.

Si vous avez un accident vasculaire cérébral (AVC), un « mini AVC » ou des saignements dans le cerveau au cours du traitement par Zontivity, votre médecin doit interrompre votre traitement. Suivez les indications de votre médecin concernant l'arrêt de Zontivity.

En général, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, un âge avancé ou un poids faible augmentent le risque de saignements. Votre médecin déterminera si l'utilisation de ce médicament est appropriée pour vous.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Zontivity n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car nous ignorons si Zontivity permet d'obtenir les effets souhaités et peut être utilisé en toute sécurité chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Zontivity

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Zontivity peut altérer l'action d'autres médicaments et à l'inverse, d'autres médicaments peuvent altérer l'action de Zontivity. Ne prenez pas Zontivity si vous êtes actuellement traité par le prasugrel ou le ticagrélol (autres médicaments anti-plaquettaires). Si votre médecin vous prescrit le prasugrel ou le ticagrélol, vous devrez arrêter Zontivity et en parler à votre médecin.

Il est primordial d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- itraconazole, kétoconazole, posaconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (médicaments utilisés dans le traitement des infections par le VIH et du SIDA)
- bocéprévir, télaprévir (médicaments utilisés dans le traitement des infections par le virus de l'hépatite C)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie)
- clarithromycine, télithromycine (médicaments utilisés dans le traitement des infections)
- rifampicine (médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose et d'autres infections)
- néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression)
- anti-acides et pantoprazole (médicaments utilisés dans le traitement des maux d'estomac)
- digoxine (médicament utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque)
- warfarine, autres anticoagulants oraux, héparine, ou héparine de bas poids moléculaire (médicaments utilisés pour fluidifier le sang)

Si vous ne savez pas si l'un de vos médicaments fait partie de la liste ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Il est important de connaître les médicaments que vous prenez. Gardez sur vous une liste de ces médicaments afin de pouvoir la montrer à votre médecin et votre pharmacien en cas de prescription d'un nouveau médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

On ignore si Zontivity peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. Il convient de déterminer avec votre médecin si un traitement par Zontivity est approprié.

Informez votre médecin si vous allaitez, car on ignore si Zontivity passe dans le lait maternel. Il conviendra de déterminer avec votre médecin si vous serez traitée par Zontivity ou bien si vous allaiterez. Il n'est pas possible de faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Zontivity affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Zontivity et le lactose

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Zontivity.

3. Comment prendre Zontivity

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour à avaler avec ou sans nourriture.

Un délai de 7 jours est à prévoir avant l'effet bénéfique de Zontivity. Votre médecin déterminera si vous devriez prendre Zontivity au-delà de 24 mois.

Votre médecin déterminera si vous devez également prendre de l'aspirine, du clopidogrel, ou les deux à la fois, au cours du traitement par Zontivity.

Si vous avez pris plus de Zontivity que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Zontivity que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous. Vous êtes susceptible de présenter un risque accru de saignement.

Si vous oubliez de prendre Zontivity

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, si la prochaine prise est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double (2 doses simultanément) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Zontivity

- N'arrêtez pas de prendre Zontivity sans en avoir parlé au préalable avec le médecin qui vous l'a prescrit.
- Prenez Zontivity régulièrement et aussi longtemps que votre médecin continue à vous le prescrire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Veillez contacter immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des symptômes suivants, annonciateurs d'un accident vasculaire cérébral qui est rare :

- sensation soudaine d'engourdissement ou de faiblesse du bras, de la jambe ou du visage, en particulier si cette sensation n'affecte qu'un seul côté de votre corps
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre les autres
- difficultés soudaine à marcher ou bien perte de l'équilibre ou de la coordination
- étourdissements soudains ou maux de tête intenses et soudains sans cause connue

L'hémorragie grave est rare, mais peut mettre votre vie en danger.

Appelez votre médecin immédiatement si vous avez l'un des signes ou symptômes de saignements suivants au cours du traitement par Zontivity :

- saignements abondants ou impossibles à contrôler
- saignements soudains ou de longue durée
- coloration rose, rouge ou marron des urines
- vomissements de sang ou vomi ayant l'apparence de « marc de café »
- selles rouges ou noires (ayant une apparence goudronneuse)
- toux sanglante ou contenant des caillots de sang

Autres effets indésirables éventuels

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- saignements de nez
- formation de bleus

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- faible nombre de globules rouges dans le sang (anémie)
- saignements des gencives
- saignements dans l'œil
- saignements plus abondants que d'habitude après une coupure ou une blessure
- vision double
- inflammation de l'estomac (gastrite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zontivity

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zontivity

- La substance active est le sulfate de vorapaxar. Chaque comprimé contient 2,08 mg de vorapaxar (sous forme de sulfate de vorapaxar).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : lactose monohydraté ; cellulose microcristalline (E460) ; croscarmellose sodique (E468) ; povidone (E1201) ; stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage : lactose monohydraté ; hypromellose (E464) ; dioxyde de titane (E171) ; triacétine (E1518) ; oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Zontivity et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé de couleur jaune et de forme ovale, mesurant 8,48 mm x 4,76 mm, et portant la mention « 351 » sur une face et le logo MSD sur l'autre face.

Présentations :

Boîte de 7, 28, 30, et 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium).

Boîte de 10 et 50 comprimés sous plaquettes thermoformées unitaires (Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'AMM

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.