

























**Tablica 4: Mjere primarnog ishoda i ključne mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost u bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u**

Mjere ishoda	Placebo (n=10 090)		Zontivity (n=10 080)		Omjer rizika <sup>‡,§</sup> (95% CI)	p- vrijednost <sup>§</sup>
	Bolesnici s događajima* (%)	K-M % <sup>†</sup>	Bolesnici s događajima* (%)	K-M % <sup>†</sup>		
<b>Mjera primarnog ishoda za djelotvornost (smrt zbog KV uzroka/IM/moždani udar/UCR)</b>	1073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76-0,90)	<0,001
Smrt zbog KV uzroka	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
IM	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Moždani udar	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
UCR	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
<b>Ključna mjera sekundarnog ishoda za djelotvornost (smrt zbog KV uzroka/IM/moždani udar)<sup>§</sup></b>	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	<0,001
Smrt zbog KV uzroka	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
IM	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Moždani udar	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

\* Svaki je bolesnik uračunat samo jednom (prvi događaj iz objedinjene mjere ishoda) u ukupan zbroj objedinjenih događaja koji su pridonijeli mjeri primarnog ishoda za djelotvornost.

† K-M procjena nakon 1080 dana.

‡ Omjer rizika odnosi se na skupinu liječenu lijekom Zontivity naspram skupine koja je primala placebo.

§ Coxov model proporcionalnog rizika, u kojem su kovarijante bile liječenje i faktor stratifikacije (aterosklerotska bolest koja je ispitanika kvalificirala za ispitivanje i planirana uporaba tienopiridina).

U kohorti bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, rezultat analize neto kliničkog ishoda, temeljen na višestrukim nastupima ishoda (smrt zbog KV uzroka/IM/moždani udar/teško prema GUSTO kriterijima), tijekom vremena je konstantan za svaki ispitivani cenzurirajući interval (12, 18, 24, 30 i 36 mjeseci) u kumulativnim 6-mjesečnim intervalima. (Vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5: Višestruki nastupi neto kliničkog ishoda (smrt zbog KV uzroka/IM/moždani udar/teško prema GUSTO kriterijima\*) u bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u**

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Omjer rizika <sup>†,‡</sup> (95% CI)	p-vrijednost <sup>‡</sup>
<b>Randomizirano do 12 mjeseci</b>				
Ukupni događaji	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Omjer rizika <sup>†,‡</sup> (95% CI)	p-vrijednost <sup>‡</sup>
Bolesnici sa samo jednim događajem	337	269		
Bolesnici sa dva događaja	49	47		
Bolesnici s $\geq 3$ događaja	11	12		
Randomizirano do 18 mjeseci				
Ukupni događaji	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Bolesnici sa samo jednim događajem	463	361		
Bolesnici sa dva događaja	82	67		
Bolesnici s $\geq 3$ događaja	21	21		
Randomizirano do 24 mjeseca				
Ukupni događaji	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Bolesnici sa samo jednim događajem	554	456		
Bolesnici sa dva događaja	114	80		
Bolesnici s $\geq 3$ događaja	34	38		
Randomizirano do 30 mjeseci				
Ukupni događaji	1,070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Bolesnici sa samo jednim događajem	658	524		
Bolesnici sa dva događaja	121	102		
Bolesnici s $\geq 3$ događaja	46	48		
Randomizirano do 36 mjeseci				
Ukupni događaji	1,166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Bolesnici sa samo jednim događajem	700	569		
Bolesnici sa dva događaja	138	112		
Bolesnici s $\geq 3$ događaja	52	55		

\* Uključuje sve događaje smrti zbog KV uzroka, IM-a, moždanog udara i teške događaje prema GUSTO kriterijima do pojedine vremenske točke navedene u tablici.

<sup>†</sup> Omjer rizika je vorapaksar skupina naspram placebo skupini.

<sup>‡</sup> Omjer rizika i p-vrijednosti izračunate su temeljem Andersen-Gill modela s kovarijantama liječenja i stratifikacijskim faktorom (planirana uporaba tienopiridina).

U bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, analiza višestruke pojave ocijenjenih mjera ishoda upućuje na povezanost lijeka Zontivity sa smanjenjem incidencije rekurentnih događaja.

Među bolesnicima koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, Zontivity je, čini se, smanjio stopu potpune tromboze stenta (HR 0,71 (0,51-0,99 za događaj ocijenjen kao "definitivan") naspram placeba u ispitanika kojima je bio ugrađen bilo kakav stent prije ili tijekom ispitivanja.

Bolesnici koji u anamnezi imaju PAD, ali ne i moždani udar ili TIA-u, a koji su randomizirani da primaju vorapaksar imali su manji broj postupaka periferne revaskularizacije (15,4% naspram 19,3%, 3-godišnje stope po Kaplan-Meieru; HR 0,82 [0,71-0,94, 95% CI]; P=0,005) i manji broj

hospitalizacija zbog akutne ishemije ekstremiteta (2,0% naspram 3,3%; HR 0,59 [0,40-0,86]; P=0,007) nego bolesnici randomizirani da primaju placebo.

Terapijski učinak lijeka Zontivity bio je u skladu s ukupnim rezultatima primijećenima u brojnim podskupinama, uključujući podskupine prema spolu, dobi, oštećenju funkcije bubrega, anamnezi dijabetesa, uživanju duhana, lijekovima u istodobnoj primjeni na početku ispitivanja, uključujući tienopiridin, acetilsalicilatnu kiselinu i statine.

Među bolesnicima koji su bili uključeni u ispitivanje TRA 2°P - TIMI 50, bolesnici s ishemijskim moždanim udarom u anamnezi koji su primali Zontivity i standardnu terapiju imali su višu 3-godišnju stopu događaja po Kaplan-Meieru za intrakranijalno krvarenje (2,7%) nego oni koji su primali samo standardnu terapiju (0,9%). Među bolesnicima koji su pretrpjeli IM ili PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, 3-godišnja stopa događaja po Kaplan-Meieru za intrakranijalno krvarenje iznosila je 0,6% uz Zontivity i standardnu terapiju te 0,5% samo uz standardnu terapiju.

U ispitivanju TRACER (engl. *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), u kojem su sudjelovali bolesnici s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-ST segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMACS) koji prethodno pretežno nisu primali antitrombocitne lijekove, liječenje vorapaksarom započeto udarnom dozom od 40 mg unutar 24 sata nakon NSTEMACS-a i zatim nastavljeno dozom od 2,5 mg/dan uz standardnu terapiju nije postiglo primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, IM, moždani udar, hitna koronarna revaskularizacija i rekurentna ishemija s rehospitalizacijom), a postojao je i povećan rizik od umjerenog ili teškog krvarenja prema GUSTO kriterijima.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zontivity u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u prevenciji arterijske tromboembolije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze vorapaksarsulfata od 2,5 mg, vorapaksar se brzo apsorbira, a vršne se koncentracije postižu u medijanu  $t_{max}$  od 1 sata (raspon: 1 do 2) nakon primjene natašte. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti vorapaksara nakon primjene doze od 2,5 mg vorapaksarsulfata iznosi 100%.

Uzimanje vorapaksara uz obrok s visokim udjelom masnoća nije dovelo do značajne promjene AUC-a, uz malo (21%) snižavanje  $C_{max}$  i produljeni  $t_{max}$  (45 minuta). Zontivity se može uzimati s hranom ili bez nje. Istodobna primjena antacida koji sadrži aluminijev hidroksid/magnezijev karbonat ili inhibitora protonske pumpe (pantoprazola) nije utjecala na AUC vorapaksara, uz tek neznatno snižavanje  $C_{max}$ . Stoga se Zontivity može uzimati neovisno o istodobnoj primjeni lijekova koji povisuju želučani pH (antacida ili inhibitora protonske pumpe).

#### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije vorapaksara iznosi približno 424 litre. Vorapaksar i M20, njegov glavni aktivni metabolit u cirkulaciji, u velikoj se mjeri ( $\geq 99\%$ ) vezuju za proteine u plazmi ljudi. Vorapaksar se u velikoj mjeri vezuje za humani serumski albumin te se ne raspodjeljuje preferencijalno u crvene krvne stanice.

#### Biotransformacija

Vorapaksar se eliminira metabolizmom, u kojem su CYP3A4 i CYP2J2 odgovorni za stvaranje metabolita M20, njegova glavnog aktivnog metabolita u cirkulaciji, te metabolita M19, koji prevladava u tjelesnim izlučevinama. Sistemska izloženost metabolitu M20 iznosi ~20% izloženosti vorapaksaru.

### Eliminacija

Primarni put eliminacije je fecesom, pa se predviđa da će približno 91,5% radioaktivno označene doze biti pronađeno u fecesu, a svega 8,5% u mokraći. Vorapaksar se prvenstveno eliminira u obliku metabolita i nije pronađen u mokraći. Pravidni terminalni poluvijek vorapaksara iznosi 187 sati (raspon: 115-317 sati), a sličan je i kod aktivnog metabolita.

### Linearnost/nelinearnost

Nakon jednokratnih doza od 1 do 40 mg te višekratnih doza od 0,5 do 2,5 mg vorapaksarsulfata, izloženost vorapaksaru povećava se približno proporcionalno povećanju doze. Sistemska farmakokinetika vorapaksara je linearna, uz kumulaciju (šesterostruku) koja se može predvidjeti na temelju podataka o primjeni jednokratne i višestrukih doza. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 21. dana uz doziranje jedanput na dan.

### Posebne populacije

Učinci oštećenja funkcije bubrega (bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na hemodijalizi) i oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku vorapaksara ocjenjivani su u specifičnim farmakokinetičkim ispitivanjima, a sažeto prikazani u nastavku:

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika vorapaksara slična je u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na hemodijalizi i zdravih ispitanika. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u zdravih ispitanika i bolesnika s aterosklerotskom bolešću, procjenjuje se da je srednja vrijednost AUC-a vorapaksara veća u bolesnika s blagim (17%) i umjerenim (34%) oštećenjem funkcije bubrega nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega; te se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući ispitanike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti. Terapijsko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti je ograničeno. Stoga Zontivity treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika vorapaksara slična je u bolesnika s blagim (Child-Pugh: 5-6 bodova) do umjerenim (Child-Pugh: 7-9 bodova) oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika. Smanjena funkcija jetre faktor je rizika za krvarenje te se mora uzeti u obzir prije početka liječenja lijekom Zontivity. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Zontivity treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Zontivity je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh: 10-15 bodova) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U populacijski farmakokinetički model kojim se ispitivala farmakokinetika vorapaksara u zdravih ispitanika i bolesnika, bili su uključeni i ocijenjeni faktori dobi, spola, tjelesne težine i rase:

#### *Starije osobe*

Farmakokinetika vorapaksara slična je među starijim osobama, uključujući one u dobi od  $\geq 75$  godina, i mlađim bolesnicima. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4).

#### *Spol*

U žena je srednja procijenjena vrijednost  $C_{max}$  i AUC-a vorapaksara bila 30% odnosno 32% veća nego u muškaraca. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima i stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Tjelesna težina*

Srednja procijenjena vrijednost  $C_{max}$  i AUC-a vorapaksara bila je 35% odnosno 33% veća u bolesnika tjelesne težine  $< 60$  kg u odnosu na one čija je tjelesna težina 60-100 kg. Za usporedbu, procjenjuje se da je izloženost vorapaksaru (AUC i  $C_{max}$ ) 19-21% niža u bolesnika tjelesne težine  $> 100$  kg u odnosu na one čija je tjelesna težina 60-100 kg. Općenito je tjelesna težina  $< 60$  kg faktor rizika za krvarenje. Zontivity treba primjenjivati uz oprez u bolesnika tjelesne težine  $< 60$  kg.

#### *Rasa*

U Azijata je srednja procijenjena vrijednost  $C_{max}$  i AUC-a vorapaksara bila 24% odnosno 22% viša

nego u bijelaca. Procjenjuje se da je izloženost vorapaksaru (AUC i  $C_{max}$ ) u bolesnika afričkog podrijetla 17-19% niža nego u bijelaca. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima i stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Interakcije s drugim lijekovima

#### Učinci vorapaksara na druge lijekove

*In vitro* ispitivanja metabolizma pokazuju da nije vjerojatno da će vorapaksar uzrokovati klinički značajnu inhibiciju humanog CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Ne očekuje se da će M20 klinički značajno inhibirati CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 ili CYP2D6. Osim toga, ne očekuje se da će vorapaksar ili M20 klinički značajno inhibirati OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 ili OCT2. *In vitro* podaci pokazuju da nije vjerojatno da će kronična primjena vorapaksara inducirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju posredstvom glavnih CYP izoformi.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenosti i plodnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i majmuna, osnovni nalazi povezani s terapijom bili su hiperplazija mokraćnog mjehura i uretera u miševa, trombi u jetrenim krvnim žilama, limfoidna nekroza i retinalna vakuolizacija u štakora te fosfolipidoza u svih vrsta. Pojava fosfolipidoze bila je unutar prihvatljivih sigurnosnih margina s obzirom na omjer izloženosti između životinja i ljudi, te je bila reverzibilna. Klinički značaj ovog nalaza trenutno nije poznat.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića nisu primijećena oštećenja pri razinama izloženosti koje su bile dovoljno veće od izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze. Prenatalna i postnatalna ispitivanja u štakora pokazala su samo neke nedosljedne učinke na razvoj pri razinama izloženosti dovoljno većima od izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze vorapaksara od 2,08 mg. Ukupna razina pri kojoj nisu primijećeni učinci na prenatalni i postnatalni razvoj iznosila je 5 mg/kg/dan (izloženost 6,8 puta veća [ženke životinja] od izloženosti u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 2,5 mg/dan).

Vorapaksar nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri razinama izloženosti koje su bile dovoljno veće od izloženosti u ljudi nakon primjene preporučene doze.

Vorapaksar nije bio ni mutagen ni genotoksičan u nizu ispitivanja *in vitro* i *in vivo*.

Vorapaksar nije produljio vrijeme krvarenja u nečovjekolikih primata kada se primjenjivao samostalno u dozi od 1 mg/kg. Vrijeme krvarenja bilo je blago produljeno nakon primjene acetilsalicilatne kiseline same ili u kombinaciji s vorapaksarom. Kombinacija acetilsalicilatne kiseline, vorapaksara i klopidogrela značajno je produljila vrijeme krvarenja. Transfuzija humane plazme bogate trombocitima normalizirala je vremena krvarenja uz djelomičan oporavak *ex vivo* agregacije trombocita inducirane arahidonskom kiselinom, ali ne i one inducirane ADP-om ili TRAP-om. Plazma siromašna trombocitima nije utjecala na vremena krvarenja ni na agregaciju trombocita (vidjeti dio 4.4.).

Nisu primijećeni tumori povezani s primjenom vorapaksara u 2-godišnjim ispitivanjima u štakora i miševa, u kojima su se primjenjivale peroralne doze do 30 mg/kg/dan u štakora odnosno do 15 mg/kg/dan u miševa (izloženost 8,9 odnosno 30 puta veća od preporučene terapijske izloženosti u ljudi na temelju izloženosti vorapaksaru u plazmi štakora odnosno miševa).



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
karmelozanatrij, umrežena (E468)  
povidon (E1201)  
magnezijev stearat (E572)

#### Film ovojnica

laktoza hidrat  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin (E1518)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakiranja sa 7, 28, 30 i 100 filmom obloženih tableta u aluminij/aluminij blister karticama.  
Pakiranja s 10 i 50 filmom obloženih tableta u aluminij/aluminij blister karticama djeljivima na jedinične doze.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Ujedinjeno Kraljevstvo

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. siječnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

**DODATAK III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

**A. OZNAČIVANJE**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zontivity 2 mg filmom obložene tablete  
vorapaksar

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,08 mg vorapaksara (u obliku vorapaksarsulfata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta  
7 filmom obloženih tableta  
10 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
50 x 1 filmom obložena tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/976/001	7 filmom obloženih tableta
EU/1/14/976/002	10 x 1 filmom obložena tableta (djeljivo na jedinične doze)
EU/1/14/976/003	28 filmom obloženih tableta
EU/1/14/976/004	30 filmom obloženih tableta
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmom obložena tableta (djeljivo na jedinične doze)
EU/1/14/976/006	100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zontivity



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zontivity 2 mg tablete  
vorapaksar

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER – djeljiv na jedinične doze**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zontivity 2 mg tablete  
vorapaksar

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Lijek koji više nije odobren

**B. UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Zontivity 2 mg filmom obložene tablete vorapaksar

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Zontivity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zontivity
3. Kako uzimati Zontivity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zontivity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Zontivity i za što se koristi**

##### **Što je Zontivity**

Zontivity sadrži djelatnu tvar koja se zove vorapaksar, a pripada skupini lijekova koji se nazivaju antitrombocitni lijekovi.

Krvne pločice (trombociti) su krvne stanice koje pomažu pri normalnom zgrušavanju krvi. Zontivity sprječava da se krvne pločice zalijepe jedna za drugu. Na taj način smanjuje se vjerojatnost stvaranja krvnog ugruška i začepljenja arterija, kao na primjer arterija u srcu.

##### **Za što se koristi Zontivity**

Zontivity se koristi u odraslih osoba koje su imale srčani udar ili imaju bolest koja se zove "bolest perifernih arterija" (također poznata i kao slaba cirkulacija u nogama).

Zontivity se koristi kako bi se smanjila vjerojatnost:

- ponovnog srčanog udara ili moždanog udara,
- smrti zbog srčanog udara,
- potrebe za hitnom operacijom kojom bi se otvorile začepljene arterije u srcu.

Liječnik će Vam također dati upute o acetilsalicilatnoj kiselini ili klopidogrelu (drugi antitrombocitni lijekovi) koje ćete možda trebati uzimati s lijekom Zontivity.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zontivity**

##### **Nemojte uzimati Zontivity:**

- ako ste ikada imali moždani udar ili mali moždani udar (koji se naziva i tranzitorna ishemijska ataka ili TIA),

- ako ste ikada imali krvarenje u mozgu,
- ako sada imate neuobičajeno krvarenje, poput krvarenja u mozgu, želucu ili crijevima,
- ako ste alergični na vorapaksarsulfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate tešku bolest jetre.

Nemojte uzeti Zontivity ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zontivity.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Zontivity ako:

- ste imali tegoba s krvarenjem u prošlosti,
- ste nedavno pretrpjeli ozbiljnu ozljedu ili ste imali kirurški zahvat,
- planirate ići na kirurški zahvat, uključujući i stomatološki,
- ste ikada imali vrijed (čir) na želucu ili malene izrasline u crijevima (polipe u debelom crijevu),
- ste nedavno imali krvarenje u želucu ili crijevima,
- imate aktivnu ulkusnu bolest,
- imate jetrenih ili bubrežnih tegoba,
- imate tjelesnu težinu nižu od 60 kg,
- ste stariji od 75 godina.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Zontivity.

Obavijestite sve svoje liječnike i stomatologe da uzimate Zontivity. Oni bi trebali razgovarati s liječnikom koji Vam je propisao Zontivity prije bilo kakvog kirurškog ili invazivnog zahvata. Vaš liječnik može Vam savjetovati da prestanete uzimati Zontivity prije kirurškog zahvata.

Ako za vrijeme uzimanja lijeka Zontivity doživite moždani udar, mali moždani udar ili krvarenje u mozgu, liječnik bi morao prekinuti njegovu primjenu. Slijedite upute svoga liječnika o tome kako prekinuti liječenje lijekom Zontivity.

Primjena antitrombocitnih lijekova, starija dob ili niska tjelesna težina općenito povećavaju rizik od krvarenja. Vaš će liječnik odlučiti je li ovaj lijek prikladan za Vas.

### **Djeca i adolescenti**

Ne preporučuje se primjena lijeka Zontivity u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, nije poznato je li Zontivity siguran i djelotvoran u djece i adolescenata.

### **Drugi lijekovi i Zontivity**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Zontivity može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a i drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji Zontivity djeluje. Nemojte uzimati Zontivity ako se trenutno liječite prasugrelom ili tikagrelorom (drugi antitrombocitni lijekovi). Ako Vam je liječnik propisao prasugrel ili tikagrelor, prestanite uzimati Zontivity i obavijestite svog liječnika.

Osobito je važno je da obavijestite liječnika ako uzimate:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol (koriste se za liječenje gljivičnih infekcija),
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, sakvinavir (koriste se za liječenje HIV infekcije/SIDA-e),
- boceprevir, telaprevir (koriste se za liječenje infekcija virusom hepatitisa C),
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi protiv napadaja),
- klaritromicin, telitromicin (koriste se za liječenje infekcija),
- rifampin (koristi se za liječenje tuberkuloze i nekih drugih infekcija),
- nefazodon (koristi se za liječenje depresije),
- antacide i pantoprazol (koriste se za liječenje želučanih tegoba),
- digoksin (koristi se za liječenje zatajenja srca),
- varfarin, druge antikoagulanse koje uzimate kroz usta, heparin ili heparin male molekulske mase (lijekovi koji sprječavaju zgrušavanje krvi).

Pitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek naveden na gornjem popisu.

Budite upoznati s lijekovima koje uzimate. Vodite popis tih lijekova kako biste ga mogli pokazati svom liječniku ili ljekarniku kad dobijete novi lijek.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato hoće li Zontivity naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Vi i Vaš liječnik donijet ćete odluku o tome hoćete li uzimati Zontivity.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Naime, nije poznato izlučuje li se Zontivity u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik donijet ćete odluku o tome hoćete li uzimati Zontivity ili dojiti. Ne smijete činiti oboje.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Zontivity utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **Zontivity i laktoza**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što uzmete Zontivity.

## **3. Kako uzimati Zontivity**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta kroz usta svaki dan, a može se uzimati s hranom ili bez nje.

Možda će trebati najmanje 7 dana da Zontivity počne djelovati. Vaš liječnik će odlučiti da li trebate uzimati Zontivity dulje od 24 mjeseca.

Vaš liječnik će odlučiti trebate li također uzimati aspirin, klopidogrel ili oboje tijekom liječenja lijekom Zontivity.

### **Ako uzmete više lijeka Zontivity nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Zontivity nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Može postojati povećan rizik od krvarenja.

### **Ako ste zaboravili uzeti Zontivity**

- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo 12 sati ili manje, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Zontivity**

- Nemojte prestati uzimati Zontivity ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom koji Vam ga je propisao.
- Zontivity uzimajte redovito i sve dok Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma moždanog udara, koji se javlja manje često:

- iznenadnu utrnulost ili slabost u ruci, nozi ili na licu, osobito ako je zahvaćena samo jedna strana tijela,
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili otežano razumijevanje drugih osoba,
- iznenadne poteškoće pri hodanju ili gubitak ravnoteže ili koordinacije,
- iznenadnu omaglicu ili iznenadnu jaku glavobolju bez poznatog uzroka.

Teško krvarenje je manje često, ali može biti opasno po život. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma krvarenja dok uzimate Zontivity:

- teško krvarenje ili krvarenje koje ne možete zaustaviti,
- neočekivano ili dugotrajno krvarenje,
- ružičastu, crvenu ili smeđu boju mokraće,
- povraćanje krvi ili povraćanje sadržaja koji nalikuje talogu kave,
- crvenu ili crnu stolicu (koja nalikuje katranu),
- iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka.

#### **Druge moguće nuspojave**

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- krvarenje iz nosa,
- nastanak modrica.

Manje česte: javljaju se u do 1 na 100 osoba

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija),
- krvarenje iz desni,
- krvarenje u oku,
- krvarenje iz posjekotina ili rana koje je obilnije od normalnoga,
- dvoslike,
- upala želuca.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati Zontivity**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza "Rok valjanosti" ili na blisteru iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Zontivity sadrži

- Djelatna tvar je vorapaksarsulfat. Jedna tableta sadrži 2,08 mg vorapaksara (u obliku vorapaksarsulfata).
- Drugi sastojci su:  
Jezgra tablete: laktoza hidrat; celuloza, mikrokristalična (E460); karmelozanatrij, umrežena (E468); povidon (E1201); magnezijev stearat (E572).

Film ovojnica: laktoza hidrat; hipromeloza (E464); titanijev dioksid (E171); triacetin (E1518); željezov oksid, žuti (E172).

### Kako Zontivity izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete su žute, ovalne, filmom obložene tablete veličine 8,48 mm x 4,76 mm, s oznakom "351 " na jednoj i logotipom tvrtke MSD na drugoj strani.

### Veličine pakiranja

Pakiranja s 7, 28, 30 i 100 tableta u aluminijskim blister karticama.

Pakiranja s 10 i 50 tableta u aluminijskim blister karticama djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

#### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire  
EN11 9BU  
Ujedinjeno Kraljevstvo

#### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### 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

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@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

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren