

























**Tafla 4: Aðalendapunktur og annar meginendapunktur til að sýna verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila**

Endapunktur	Lyfleysa (n=10.090)		Zontivity (n=10.080)		Áhættuhlutfall <sup>‡,§</sup> (95% CI)	p-gildi <sup>§</sup>
	Sjúklingar með tilvik* (%)	K-M % <sup>†</sup>	Sjúklingar með tilvik* (%)	K-M % <sup>†</sup>		
<b>Aðalendapunktur til að sýna verkun (CV-dauði/hjartadrep/heilaslag/UCR)</b>	1.073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76-0,90)	<0,001
CV-dauði	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
Hjartadrep	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Heilaslag	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
UCR	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
<b>Annar meginendapunktur til að sýna verkun (CV-dauði / hjartadrep / heilaslag)<sup>§</sup></b>	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	<0,001
CV-dauði	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
Hjartadrep	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Heilaslag	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

\* Hver sjúklingur var talinn aðeins einu sinni (fyrsta tilvik í samsettu endapunkti) í samantekt um hvenær aðalendapunktur til að sýna verkun var náð

<sup>†</sup> Mat samkvæmt K-M eftir 1.080 daga

<sup>‡</sup> Áhættuhlutfallið er Zontivity hópurinn á móti lyfleysuhópnum

<sup>§</sup> Cox fjölbáttagreining (Cox proportional hazard model) með stýribreytumeðferð (covariates treatment) og lagskiptingarpáttum (stratification factors) (skilmerki æðakölkunarsjúkdóms uppfyllt og notkun thienópýridín lyfja fyrirhuguð).

Hjá rannsóknarhópi sjúklinga sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila var greining á hreinum klínískum útkomum byggð á endurteknum endapunktum (CV-dauði/hjartadrep/heilaslag/GUSTO alvarlegt) stöðug yfir tíma á öllum tímapunktum sem voru rannsakaðir (12, 18, 24 og 36 mánuðir) á uppsöfnuðu 6 mánaða millibili. (Sjá töflu 5.)

**Tafla 5; Endurtekin tilvik hreinnar klínískrar útkomu (CV-dauði/hjartadrep/heilaslag/GUSTO alvarlegt\*) hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila**

	Lyfleysa n=10.049	Zontivity n=10.059	Áhættuhlutfall <sup>‡,§</sup> (95% CI)	p-gildi <sup>‡</sup>
<b>Slembiröðun í 12 mánuði</b>				
Heildarfjöldi tilvika	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Sjúklingar með aðeins eitt tilvik	337	269		

	Lyfleysa n=10.049	Zontivity n=10.059	Áhættuhlutfall <sup>†, ‡</sup> (95% CI)	p-gildi <sup>‡</sup>
Sjúklingar með tvö tilvik	49	47		
Sjúklingar með ≥3 tilvik	11	12		
Slembiröðun í 18 mánuði				
Heildarfjöldi tilvika	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Sjúklingar með aðeins eitt tilvik	463	361		
Sjúklingar með tvö tilvik	82	67		
Sjúklingar með ≥3 tilvik	21	21		
Slembiröðun í 24 mánuði				
Heildarfjöldi tilvika	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Sjúklingar með aðeins eitt tilvik	554	456		
Sjúklingar með tvö tilvik	114	80		
Sjúklingar með ≥3 tilvik	34	38		
Slembiröðun í 30 mánuði				
Heildarfjöldi tilvika	1.070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Sjúklingar með aðeins eitt tilvik	658	524		
Sjúklingar með tvö tilvik	121	102		
Sjúklingar með ≥3 tilvik	46	48		
Slembiröðun í 36 mánuði				
Heildarfjöldi tilvika	1.166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Sjúklingar með aðeins eitt tilvik	700	569		
Sjúklingar með tvö tilvik	138	112		
Sjúklingar með ≥3 tilvik	52	55		

\* Þar með talin öll CV-dauða, hjartadrep, heilaslags, GUSTO alvarleg\* tilvik upp að hverjum tímapunkti eins og tilgreint er í töflunni.

<sup>†</sup> Áhættuhlutfallið er Zontivity hópurinn á móti lyfleysuhópnum

<sup>‡</sup> Áhættuhlutfallið og p-gildi voru reiknuð á grundvelli Andersen-Gill líkans með stýribreytumeðferð (covariates treatment) og lagskiptingarþætti (stratification factor) (notkun thienópýridín lyfja fyrirhuguð)

Hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, gefur greining á endurteknum tilvikum skilgreindra endapunkta til kynna að Zontivity tengdist fækkun á tíðni endurtekinnna tilvika.

Hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, virtist Zontivity draga út tíðni greinilegrar segamyndunar í stoðneti (HR 0,71 (0,51-0,99) fyrir skilgreinda sem „greinilega“) samanborið við lyfleysu hjá þátttakendum sem fengu einhver stoðnet fyrir rannsóknina eða á meðan á henni stóð.

Sjúklingar með sögu um útslagæðakvilla án sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila sem var slembiraðað til að fá vorpaxar gengust undir færri aðgerðir á útæðum til að auka blóðflæði (15,4% á móti 19,3%, 3 ára Kaplan-Meier tilvikatíðni; HR 0,82 [0,71-0,94, 95% CI]; P=0,005) og voru í færri tilvikum lagðir inn á sjúkrahús vegna bráðrar blóðþurrðar í útlím (2,0% á móti 3,3%; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; P=0,007) en sjúklingar sem fengu lyfleysu.

Verkun meðferðar með Zontivity samræmdist heildarniðurstöðunum hjá mörgum undirhópum, þ.m.t. kyn, aldur, skerta nýrnastarfsemi, sögu um sykursýki, tóbaksnotkun, samhliðameðferð við grunnlínu, þar með talin notkun thienópýridín lyfja, asetýlsalisýlsýru og statína.

Meðal sjúklinga sem tóku þátt í TRA 2°P – TIMI 50 rannsókninni höfðu þeir sem höfðu sögu um blóðþurrðarheillaslag og fengu Zontivity til viðbótar hefðbundinni meðferð hærri 3 ára K-M tilvikatiðni blæðingar innan höfuðkúpu (2,7%) en þeir sem eingöngu fengu hefðbundna meðferð (0,9%). Hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnnt blóðþurrðarkast í heila, var 3 ára Kaplan-Meier tilvikatiðni ICH 0,6% hjá þeim sem fengu Zontivity til viðbótar hefðbundinni meðferð og 0,5% hjá þeim sem eingöngu fengu hefðbundna meðferð.

Sjúklingar sem höfðu fengið bráða kransæðatríflu án ST hækkunar (NSTEACS) í TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) rannsókninni, þar sem fæstir höfðu fengið meðferð með segavarnarlyfjum, fengu 40 mg hleðsluskammt af vorapaxari og síðan 2,5 mg á sólarhring sem viðhaldsskammt í viðbót við hefðbundna meðferð, sem hafin var innan við 24 klst. eftir bráða kransæðatríflu án ST-hækkunar náðu ekki aðalendapunkti til að meta verkun (hjartadauði, hjartadrep, heillaslag, brád hjáveituaðgerð á kransæðum og endurkoma blóðþurrðar með sjúkrahúsinnlögn) og aukin hætta var á blæðingu, GUSTO miðlungsalvarleg eða alvarleg blæðing.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zontivity hjá einum eða fleiri undirhópum barna sem forvörn við segareki í slagæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku á stökum skammti af vorapaxar súlfati 2,5 mg frásogast vorapaxar hratt og miðgildi tíma fram að hámarksþéttni ( $t_{max}$ ) er 1 klst. (á bilinu 1 til 2) við fastandi aðstæður. Meðaltal heildaraðgengis vorapaxars eftir 2,5 mg skammt af vorapaxar súlfati er 100%.

Inntaka vorapaxars með fituríkri máltíð leiddi ekki til breytinga á AUC sem hafa þýðingu en lítil minnkun (21%) varð á  $C_{max}$  og seinkun í  $t_{max}$  (45 mínútur). Zontivity má taka með eða án fæðu. Samhliðagjöf álhýdroxíð/magnesiumkarbonat sýrubindandi lyfja eða prótónpumpuhemils (pantoprazól) hafði ekki áhrif á AUC fyrir vorapaxar og aðeins minniháttar minnkun varð á  $C_{max}$ . Því má gefa Zontivity óháð samhliðagjöf lyfja sem auka sýrustig (pH) magans (sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar).

### Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál vorapaxars er u.þ.b. 424 lítrar. Vorapaxar og aðal virka umbrotsefnið í blóðrás, M20, eru verulega bundin ( $\geq 99\%$ ) plasmapróteinum manna. Vorapaxar er mikið bundið albúmini í sermi hjá mönnum og dreifing þess til rauðra blóðkorna er ekki í forgangi.

### Umbrot

Brotthvarf vorapaxars verður vegna umbrots þar sem myndun M20, aðal virka umbrotsefnisins í blóðrás og M19, algengasta umbrotsefnið sem finnst í hægðum, verður fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2J2. Altæk útsetning fyrir M20 er ~20% af útsetningunni fyrir vorapaxari.

### Brotthvarf

Aðal brotthvarfsleiðin er með saur. Ætlað er að u.þ.b. 91,5% af geislamerktum skammti finnist í saur samanborið við 8,5% í þvagi. Brotthvarf vorapaxars er fyrst og fremst á formi umbrotsefna og greinist ekkert vorapaxar í þvagi. Helmingunartími vorapaxars er 187 klst. (á bilinu 115-317 klst.) og er svipaður fyrir virka umbrotsefnið.

### Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir vorapaxari vex nokkurn vegin skammtaháð eftir stakan skammt af 1 til 40 mg og endurtekna skammta af 0,5 til 2,5 mg af vorapaxar súlfati. Altæk lyfjahvörf vorapaxars eru línuleg með ætlaðri uppsöfnun (6 faldri) samkvæmt gögnum um stakan skammt til endurtekinnna skammta. Jafnvægi (steady-state) næst eftir 21 dag þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring.

### Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi (nýrnabilun á lokastigi og eru í blóðskilun) og skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf vorapaxars voru metin í sérstökum rannsóknum á lyfjahlvörfum og eru tekin saman hér á eftir:

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahlvörf vorapaxars eru svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og eru í blóðskilun (ESRD) og heilbrigðum þátttakendum. Byggt á greiningu lyfjahlvarfa þýðis heilbrigðra einstaklinga og sjúklinga með æðakölkun var meðal AUC metið vera hærra hjá sjúklingum með væga (17%) og miðlungsmikla (34%) skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi; munurinn var ekki talin hafa klíniska þýðingu. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Takmarkörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi. Þar af leiðandi skal nota Zontivity með varúð hjá þeim sjúklingum.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Lyfjahlvörf vorapaxars eru svipuð hjá sjúklingum með væga (Child Pugh, 5 til 6 stig) til miðlungsmikla (Child Pugh, 7 til 9 stig) skerðingu lifrarstarfsemi og heilbrigðum sjúklingum. Skert lifrarstarfsemi er áhættuþáttur blæðingar og skal hafa það í huga áður en meðferð með Zontivity er hafin. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Nota skal Zontivity með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Zontivity má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh, 10 til 15 stig) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldur, kyn, líkamsþungi og kynþáttur voru þættir sem mat var lagt á í líkani lyfjahlvarfa þýðis til að meta lyfjahlvörf vorapaxars hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum:

#### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf vorapaxars er svipuð hjá öldruðum, þar með talið hjá  $\geq 75$  ára og yngri sjúklingum. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg (sjá kafla 4.4).

#### *Kyn*

Áætlað meðal  $C_{max}$  fyrir vorapaxar var 30% hærra og AUC 32% hærra hjá konum samanborið við karla. Þessi munur er ekki talinn skipta klínísku máli og er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg.

#### *Líkamsþyngd*

Áætlað meðal  $C_{max}$  fyrir vorapaxar var 35% hærra og AUC 33% hærra hjá sjúklingum með líkamsþunga  $< 60$  kg samanborið við sjúklinga sem vógu 60-100 kg. Með samanburði er áætlað að útsetning fyrir vorapaxari (AUC og  $C_{max}$ ) sé 19-21% lægri hjá sjúklingum sem vega  $> 100$  kg samanborið við sjúklinga sem vega 60-100 kg. Almenn er líkamsþyngd  $< 60$  kg áhættuþáttur fyrir blæðingu. Nota skal Zontivity með varúð hjá sjúklingum með líkamsþyngd  $< 60$  kg.

#### *Kynþáttur*

Áætlað meðal  $C_{max}$  fyrir vorapaxar var 24% hærra og AUC 22% hærra hjá asískum sjúklingum samanborið við hvíta. Útsetning fyrir vorapaxari (AUC og  $C_{max}$ ) hjá sjúklingum af afrískum uppruna er metin 17-19% lægri samanborið við hvíta. Þessi munur er ekki talinn skipta klínísku máli og erskammtaaðlögun er nauðsynleg.

#### Milliverkanir lyfja

##### Áhrif vorapaxars á önnur lyf

*In vitro* rannsóknir á umbroti sýna að vorapaxar er ólíklegt til að valda hemlun sem skiptir klínískt máli á CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 hjá mönnum. Ekki er búist við hemlun sem skiptir klínískt máli af völdum M20 á CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 eða CYP2D6. Auk þess er ekki búist við neinni hemlun sem skiptir klínískt máli af völdum vorapaxars eða M20 á OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 og OCT2. Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ólíklegt að langvarandi notkun vorapaxars örvi umbrot lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ísóforma.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og frjósemi.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku endurtekna skammta hjá nagdýrum og öpum voru aðalniðurstöður sem tengdust meðferðinni, ofvöxtur þvagblöðru og þvagpípu hjá músum, blóðsegi í lifraræðum, drep í eitilfrumum og frymisbólumyndun í sjónu hjá rottum og uppsöfnun fosfólípíða hjá öllum tegundum. Uppsöfnun fosfólípíða, sem var afturkræf, er innan ásættanlegra öryggismarka hjá mönnum miðað við dýr. Sem stendur er ekki þekkt hvort þessar niðurstöður skipti klínisku máli.

Engir gallar komu fram í fóstursvísis/fósturs þroskarannsóknum í rottum og kaninum við útsetningu sem var í nægjanlega miklu yfirmagni miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn (RHD). Rannsóknir fyrir og eftir got hjá rottum sýndu aðeins smávegis óregluleg áhrif á þroska við útsetningu sem var í nægjanlega miklu yfirmagni miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn (RHD) eða 2,08 mg af vorapaxari. Heildarstyrkurinn sem ekki hafði merkjanleg áhrif á þroska hjá rottum fyrir og eftir got var 5 mg/kg/sólarhring (6,8 föld [kvendyr] útsetning við jafnvægisástand hjá mönnum sem er 2,5 mg/sólarhring).

Vorapaxar hafði engin áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta við útsetningu sem var í nægjanlega miklu yfirmagni miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagða skammta fyrir menn (RHD).

Vorapaxar hafði ekki stökkbreytandi verkun eða eiturverkun á erfðaeefni í *in vitro* eða *in vivo* rannsóknum.

Vorapaxar jók ekki blæðingartíma hjá primötum sem ekki eru menn þegar það var gefið í skammtinum 1 mg/kg eitt og sér. Blæðingartími lengdist aðeins við gjöf asetýlsalisýlsýru eingöngu eða samhliða vorapaxari. Samhliðagjöf asetýlsalisýlsýru, vorapaxars og klópidógreis leiddi til marktækrar lengingar blæðingartíma. Gjöf á blóðflöguríku plasma úr mönnum gerði blæðingartímann eðlilegan með endurheimtum að hluta til utan líkama (*ex vivo*) á samloðun blóðflagna sem örvuð var með arakídónsýru en ekki með ADP eða TRAP. Blóðflögusnautt plasma hafði engin áhrif á blæðingartíma eða samloðum blóðflagna. (Sjá kafla 4.4)

Engin æxli tengd vorapaxari komu fram í 2 ára rottu- og mústilaunum við skammta til inntöku sem voru allt að 30 mg/kg/sólarhring í rottum og 15 mg/kg/sólarhring hjá músum (8,9- og 30-föld ráðlögð útsetning til lækningar hjá mönnum byggt á plasmaútsetningu fyrir vorapaxari í rottum og músum, í þeirri röð).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Lakrósa einhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Kroskarmellósanatríum (E468)

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E572)

#### Filmuhúð

Laktósa einhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Títan tvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)



Gult járnnoxíð (E172).

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

Pakkningar með 7, 28, 30 og 100 filmuhúðum töflum sem pakkað er í ál/álþynnuþjöld. Pakkningar með 10 og 50 filmuhúðum töflum sem pakkað er í ál/ál stakskammtaþynnuþjöld. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. janúar 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er kröfa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## **A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

### 1. HEITI LYFS

Zontivity 2 mg filmuhúðaðar töflur  
Vorapaxar

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,08 mg af vorapaxari (sem vorapaxar súlfat).

### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur  
7 filmuhúðaðar töflur  
10 x 1 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur  
50 x 1 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/14/976/001	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/976/002	10 x 1 filuhúðaðar töflur (stakskammta)
EU/1/14/976/003	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/976/004	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmuhúðaðar töflur (stakskammta)
EU/1/14/976/006	100 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zontivity

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Zontivity 2 mg töflur  
Vorapaxar

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MSD

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR - stakskammta**

**1. HEITI LYFS**

Zontivity 2 mg töflur  
Vorapaxar

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MSD

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Zontivity 2 mg filmuhúðaðar töflur vorapaxar

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zontivity og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zontivity
3. Hvernig nota á Zontivity
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zontivity
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Zontivity og við hverju það er notað

#### Hvað er Zontivity

Zontivity inniheldur virkt efni sem nefnist vorapaxar og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast „segavarnarlyf“.

Blóðflögur eru blóðfrumur sem stuðla að eðlilegri storknun blóðs. Zontivity hindrar samloðun blóðflagna. Það minnkar líkurnar á myndun blóðtappa og stíflun slagæða, svo sem slagæða í hjartanu.

#### Við hverju Zontivity er notað

Zontivity er notað hjá fullorðnum sem hafa fengið hjartaáfall eða eru með sjúkdóm sem kallast „útslagæðasjúkdómur“ (einnig þekkt sem lélegt blóðflæði í fótleggjum).

Zontivity er notað til að minnka líkurnar á því:

- að fá annað hjartaáfall eða heilaslag
- að deyja úr hjartaáfalli
- að þurfa bráðaaðgerð til að opna stíflaðar slagæðar í hjartanu.

Læknirinn mun einnig leiðbeina þér varðandi asetýlsalisýlsýru eða klópidógrei (önnur segavarnarlyf) sem þú gætir þurft að taka með Zontivity.

### 2. Áður en byrjað er að nota Zontivity

#### Ekki má nota Zontivity:

- ef þú hefur einhvern tíma fengið heilaslag eða „minniháttar heilaslag“ (einnig kallað „skammvinnt blóðþurrðarkast“ eða TIA)
- ef þú hefur fengið heilablæðingu

- ef þú ert með óvanalega blæðingu núna, svo sem blæðingu í heila, maga eða þörmum
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vorapaxar súlfati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má taka Zontivity ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zontivity er notað.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zontivity er notað ef:

- þú hefur áður haft blæðingarvandamál
- þú hefur nýlega hlotið alvarlegan áverka eða gengist undir skurðaðgerð
- skurðaðgerð er áformuð, þar með talin tannskurðaðgerð
- þú hefur einhvern tíma fengið magasár eða sepavöxt í þörmum (ristilsepa)
- þú hefur nýleg fengið blæðingu frá maga eða þörmum
- þú ert með virkt magasár
- þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- þú ert með líkamsþyngd sem er minni en 60 kg.
- þú ert eldri en 75 ára

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert ekki viss skaltu tala við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en Zontivity er notað.

Segðu öllum læknum þínum og tannlæknum að þú sért að taka Zontivity. Þeir ættu að tala við læknum sem ávísaði Zontivity handa þér áður en þú ferð í skurðaðgerð eða ífarandi aðgerð. Læknirinn gæti ráðlagt þér að hætta að taka Zontivity fyrir aðgerðina.

Ef þú færð heilaslag, „minniháttar heilaslag“ eða blæðingu í heila á meðan þú tekur Zontivity ætti læknirinn að stöðva Zontivity meðferðina. Fylgið leiðbeiningum læknisins um hvernig notkun er hætt.

Almennt gildir að við notkun segavarnarlyfja eykur hár aldur eða lítil líkamsþyngd líkurnar á blæðingu. Læknirinn mun ákveða hvort þetta lyf hentar þér.

### **Börn og unglingar**

Notkun Zontivity er ekki ráðlögð hjá börnum og unglungum undir 18 ára aldri. Það er vegna þess að öryggi og verkun Zontivity hjá börnum og unglungum er ekki þekkt.

### **Notkun annarra lyfja samliða Zontivity**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Zontivity getur haft áhrif á hvernig önnur lyf verka og önnur lyf geta haft áhrif á hvernig Zontivity verkar. Ekki taka Zontivity ef þú ert nú þegar á meðferð með prasugreli eða ticagrelori (önnur segavarnarlyf). Ef læknirinn þinn ávísar þér prasugreli eða ticagrelori, skaltu hætta að taka Zontivity og tala við læknum þinn.

Sérstaklega er mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú tekur:

- itraconazól, ketoconazól, posaconazól (notuð til meðferðar á sveppasýkingum)
- ritonavír, nelfinavír, indinavír, saquinavír (notuð til meðferðar á HIV-sýkingu, alnæmi)
- boceprevír, telaprevír (notuð til meðferðar á lifrabólgu C veirusýkingu)
- carbamazepín, phenytóín (flogaveikilyf)
- clarithromycín, telithromycín (notuð til meðferðar á sýkingum)
- rifampín (notað til meðferðar á berklum og öðrum sýkingum)
- nefazodon (notað til meðferðar á þunglyndi)
- sýrubindandi lyf og pantoprazól (notuð til meðferðar á magakvillum)
- dígoxín (notað til meðferðar á hjartabilun)
- warfarín, önnur segavarnarlyf til inntöku, eða heparín með lágan sameindapunga (blóðþynningarlyf)

Spurðu lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort lyfið þitt séu talið upp hér að ofan.

Þekktu lyfin þín. Vertu með lista yfir þau til að sýna læknum og lyfjafræðingi þegar þú færð nýtt lyf.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Zontivity skaðar ófætt barn. Þú og lækinn munið ákveða hvort þú takir Zontivity.

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort Zontivity berst í brjóstamjólk. Þú og lækinn munið ákveða hvort þú takir Zontivity eða gefir brjóst. Ekki skal gera hvorutveggja.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er líklegt að Zontivity hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Zontivity inniheldur laktósa**

Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykrum, skaltu tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en Zontivity er notað.

## **3. Hvernig nota á Zontivity**

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla til inntöku daglega, með eða án fæðu.

Það gæti tekið Zontivity að minnsta kosti 7 daga að byrja að virka. Lækinn þinn mun ákveða hvort þú átt að taka Zontivity lengur en í 24 mánuði.

Lækinn mun ákveða hvort þú ættir einnig að taka aspirín, klópídógrél eða bæði á meðan þú tekur Zontivity.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af Zontivity en ætlast er til skaltu tala við lækni eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins með þér. Þú gætir verið í aukinni blæðingarhættu.

### **Ef gleymist að taka Zontivity**

- Ef gleymist að taka skammt, skal taka hann eins fljótt og munað er eftir því. Ef minna en 12 klst. eru fram að næsta skammti skal þó sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar samtímis) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Zontivity**

- Ekki hætta að taka Zontivity án þess að tala fyrst við lækinn sem ávísaði þér lyfinu.
- Taktu Zontivity reglulega svo lengi sem lækinn ávísar þér því.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hringdu strax til læknisins ef þú færð einhver af þessum einkennum heilaslags, sem er sjaldgæft:

- skyndilegur dofi eða máttleysi í handlegg, fótlegg eða andliti, sérstaklega ef það er aðeins á annarri hlið líkamans
- skyndilegt ringl, erfiðleikar við að tala eða skilja aðra
- skyndilegir erfiðleikar við gang eða jafnvægisleysi eða skortur á samhæfingu hreyfinga
- skyndileg tilfinning fyrir sundli eða skyndilegur verulegur höfuðverkur án þekktrar ástæðu.

Alvarleg blæðing er sjaldgæf, en getur verið lífshættuleg. Hringdu strax í lækni ef þú færð einhver af þessum einkennum blæðingar á meðan á töku Zonitivity stendur:

- blæðing sem er alvarleg eða sem þú getur ekki stöðvað
- óvænt blæðing eða blæðing sem stendur lengi yfir
- ljósrautt, rautt eða brúnt þvag
- blóðug uppköst eða að ælan lítur úr eins og „kaffikorgur“
- rauðar eða svartar hægðir (líta úr eins og tjara)
- hóstar upp blóði eða blóðkekkjum.

#### Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Algengar; geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- blóðnasir
- marblettir

Sjaldgæfar; geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- blæðing úr gómum
- blæðing í augum
- blæðing úr skurðum eða sárum sem er meiri en telst eðlileg
- tvísýni
- bólga í maga

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Zonitivity

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Zontivity inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vorapaxar súlfat. Hver tafla inniheldur 2,08 mg af vorapaxari (sem vorapaxar súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru:  
Töflukjarni: laktósa einhýdrat; örkristallaður sellulósi (E460); kroskarmellósanatríum (E468); povidon (E1201); magnesíumstearat (E572).

Filmuhúð: laktósa einhýdrat; hýprómellósi (E464); títan tvíoxíð (E171); tríacetín (E1518); gult járnóxíð (E172).

### Lýsing á útliti Zontivity og pakkningastærðir

Töflurnar eru gular, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, 8,48 mm x 4,76 mm að stærð, merktar með "351" á annarri hliðinni og vörumerki MSD á hinn hliðinni.

### Pakkningastærðir

Pakkningar með 7, 28, 30 og 100 töflum sem pakkað er í álþynnuspjöld.

Pakkningar með 10 og 50 filmuhúðuðum töflum sem pakkað er í ál/ál stakskammtaþynnuspjöld.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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



**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi