

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Rizikos santykis ^{†,‡} (95 % PI)	p-reiškė [‡]
Du reiškinius patyrę pacientai	82	67		
3 ir daugiau reiškinų patyrę pacientai	21	21		
Randomizacija iki 24 mėnesio				
Iš viso reiškinų	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	< 0,001
Tik vieną reiškinį patyrę pacientai	554	456		
Du reiškinius patyrę pacientai	114	80		
3 ir daugiau reiškinų patyrę pacientai	34	38		
Randomizacija iki 30 mėnesio				
Iš viso reiškinų	1 070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	< 0,001
Tik vieną reiškinį patyrę pacientai	658	524		
Du reiškinius patyrę pacientai	121	102		
3 ir daugiau reiškinų patyrę pacientai	46	48		
Randomizacija iki 36 mėnesio				
Iš viso reiškinų	1 166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	< 0,001
Tik vieną reiškinį patyrę pacientai	700	569		
Du reiškinius patyrę pacientai	138	112		
3 ir daugiau reiškinų patyrę pacientai	52	55		

* Yra įtraukti visi KV mirties, MI, insulto ir sunkaus kraujavimo pagal GUSTO reiškiniai, įvykę iki kiekvieno laiko momento, nurodyto šioje lentelėje.

[†] Rizikos santykis lyginant vorapaksaro grupę su placebo grupe.

[‡] Rizikos santykis ir p-reiškė buvo apskaičiuotos remiantis *Andersen-Gill* modeliu, kuriame kovariatėmis buvo gydymas ir stratifikacijos veiksnys (planuotas tienopiridino vartojimas).

MI persirgusių ar PAL sirgusių pacientų, kurie nepatyrė insulto ar PSIP, patvirtintų vertinamųjų baigčių kartotinių atvejų analizė rodo, kad Zontivity buvo susijęs su reiškinų pasikartojimo dažnio mažinimu.

Pasirodė, kad MI persirgusiems ar PAL sirgusiems pacientams, nepatyrusiems insulto ar PSIP, kuriems koks nors stentas buvo įdėtas prieš pradėdant šį tyrimą ar jo metu, Zontivity, lyginant su placebo, sumažino tikrosios stento trombozės dažnį (patvirtinto termino „tikroji“ RS 0,71 (0,51 - 0,99)).

PAL sirgusiems pacientams, nepatyrusiems insulto ar PSIP, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti vorapaksaro, palyginti su pacientais, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti placebo, rečiau teko taikyti periferinių kraujagyslių revaskuliarizavimo procedūras (3 metų dažniai pagal *Kaplan Meier* (KM) buvo 15,4 % ir 19,3 %; RS 0,82 (95 % PI 0,71 – 0,94); P = 0,005) ir juos teko rečiau hospitalizuoti dėl ūminės galūnių išemijos (2,0 % ir 3,3 %; RS 0,59 (0,40 – 0,86); P = 0,007).

Gydymo Zontivity efekto bendrieji rezultatai sutapo daugelyje pogrupių, įskaitant pagal lytį, amžių, inkstų funkcijos nepakankamumą, cukrinio diabeto ligos istoriją, rūkymą bei prieš pradėdant gydymą taikytas terapijas, įskaitant tienopiridino, acetilsalicilo rūgšties ir statinų vartojimą.

Tarp į klinikinį tyrimą TRA 2°P - TIMI 50 įtrauktų pacientų, kurie buvo persirgę išeminiu insultu, per 3 metus įvykusių kraujavimo į kaukolės ertmę K-M reiškinų dažnis gydant Zontivity ir standartinio gydymo deriniu buvo didesnis (2,7 %), negu taikant tik standartinį gydymą (0,9 %). Tarp MI persirgusių ar PAL sirgusių pacientų, kurie nepatyrė insulto ar PSIP, per 3 metus įvykusių kraujavimo į kaukolės ertmę reiškinų dažnis pagal *Kaplan Meier* (KM) gydant Zontivity ir standartinio gydymo deriniu buvo 0,6 %, o taikant tik standartinį gydymą - 0,5 %.

Klinikinio tyrimo TRACER (trombino receptorių antagonistas klinikinių reiškinų mažinimui sergant ūminiu koronarų sindromu), kuriame dalyvavo daugiausia antitrombocitinių vaistinių preparatų nevartoję pacientai, metu per 24 valandas nuo ŪKSBSTSP (ūminio koronarų sindromo be ST segmento pakilimo (angl. *NSTEACS*)) papildomai prie standartinio gydymo pradžios paskyrus 40 mg įsotinamąją vorapaksaro dozę ir po to palaikomąją 2,5 mg dozę per parą, pagrindinė jo veiksmingumo vertinamoji baigtis (kurią sudarė kardiovaskulinė mirtis, MI, insultas, skubi vainikinių kraujagyslių

revaskuliarizacija ir grįžtamoji išemija su pakartotine hospitalizacija) nebuvo pasiekta, o vidutinio arba stipraus kraujavimo pagal GUSTO rizika buvo padidėjusi.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zontivity tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis arterinės tromboembolijos profilaktikos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Išgėrus vienkartinę vorapaksaro sulfato 2,5 mg dozę, kai jo vartojama nevalgius, vorapaksaras yra greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija susidaro po laikotarpio, kurio t_{max} mediana yra 1 valanda (svyruoja nuo 1 iki 2). Vidutinis absoliutusias vorapaksaro biologinis prieinamumas iš 2,5 mg vorapaksaro sulfato dozės yra 100 %.

Išgėrus vorapaksaro kartu su labai riebiu maistu, reikšmingų AUC pokyčių nebuvo, nedaug (21 %) sumažėjo C_{max} ir vėlavo t_{max} (45 minutėmis). Zontivity gali būti vartojamas kartu su maistu arba be jo. Kartu vartojamas aliuminio hidroksido ar magnio karbonato turintis antacidinis vaistinis preparatas ar protonų siurblio inhibitorius (pantoprazolas) vorapaksaro AUC įtakos neturėjo, tik šie tiek sumažėjo C_{max} . Dėl to Zontivity galima vartoti neatsižvelgiant į kartu vartojamus vaistinius preparatus, didinančius skrandžio pH (antacidinius vaistinius preparatus ar protonų siurblio inhibitorius).

Pasiskirstymas

Vorapaksaro vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 424 litrai. Vorapaksaras ir pagrindinis cirkuliuojantis veiklus metabolitas M20 labai gerai (≥ 99 %) jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais. Vorapaksaras labai gerai jungiasi su žmogaus serumo albuminu ir neteikia pirmenybės paskirstymui eritrocituose.

Biotransformacija

Vorapaksaras šalinamas vykstant metabolizmui, kurio metu dalyvaujant CYP3A4 ir CYP2J2 susidaro M20, svarbiausias veiklus cirkuliuojantis metabolitas, ir M19, dominuojantis metabolitas, nustatytas išmatose. Sisteminė ekspozicija M20 sudaro apie 20 % vorapaksaro ekspozicijos.

Eliminacija

Pagrindinis eliminacijos būdas yra su išmatomis, į jas patenka maždaug 91,5 % prognozuoto radioaktyviai žymėtos dozės kiekio, lyginant su 8,5 % eliminuotos su šlapimu. Vorapaksaras šalinamas daugiausia metabolitų pavidalu, šlapime vorapaksaro neaptikta. Vorapaksaro menamasis galutinės pusinės eliminacijos periodas yra 187 valandos (svyruoja nuo 115 iki 317 valandų) ir yra panašus į jo veiklaus metabolito periodą.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Po vienkartinės nuo 1 iki 40 mg dozės ir kartotinių nuo 0,5 iki 2,5 mg vorapaksaro sulfato dozių susidariusi ekspozicija vorapaksaru didėja maždaug proporcingai dozei. Sisteminė vorapaksaro farmakokinetika yra tiesinė, kaupimasis (6 kartus) nuspėjamas iš vienkartinės ir kartotinių dozių vartojimo duomenų. Pastovi koncentracija nusistovi praėjus 21 dienai, vartojant po vieną kartą per parą.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimo (galutinės stadijos inkstų liga, kai atliekama hemodializė) ir kepenų funkcijos sutrikimo poveikis vorapaksaro farmakokinetikai buvo vertintas specialiais farmakokinetikos tyrimais ir yra apibendrintas žemiau.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, sergančių galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems atliekama hemodializė, ir sveikų tiriamųjų organizme vorapaksaro farmakokinetika yra panaši. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, naudojant duomenis apie sveikus žmones ir aterosklerozę sergančius

pacientus, apytikriai apskaičiuota, kad vorapaksaro vidutinis AUC yra didesnis pacientams, kuriems yra lengvas (17 %) ir vidutinio sunkumo (34 %) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali, tačiau šie skirtumai nėra laikomi kliniškai reikšmingais. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, įskaitant GSIL sergančius asmenis, dozės koreguoti nereikia. Pacientų, kurių inkstų funkcija yra labai sutrikusi bei GSIL sergančių pacientų gydymo patirties yra nedaug. Dėl to tokiems pacientams Zontivity skirti reikia atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Sveikų asmenų ir pacientų, sergančių lengvu (nuo 5 iki 6 balų pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (nuo 7 iki 9 balų pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme vorapaksaro farmakokinetika yra panaši. Susilpnėjusi kepenų funkcija yra kraujavimo rizikos veiksnys, ją reikia apsvaistyti prieš pradant gydymą Zontivity. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Zontivity skirti reikia atsargiai. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 10 iki 15 balų pagal *Child-Pugh*), Zontivity skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Į populiacijos farmakokinetikos modelį, kuriuo įvertinta vorapaksaro farmakokinetika sveikų tiriamųjų ir pacientų organizme, buvo įtraukti tokie veiksniai, kaip amžius, lytis, svoris ir rasė.

Senyvi pacientai

Senyvų, įskaitant 75 metų ir vyresnius, pacientų bei jaunesnių pacientų organizme vorapaksaro farmakokinetika yra panaši. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Lytis

Moterų organizme vidutinė apskaičiuotoji vorapaksaro C_{max} buvo 30 %, o AUC 32 % didesnis, nei vyrų. Šie skirtumai nėra laikomi kliniškai svarbūs, todėl dozės koreguoti nereikia.

Kūno masė

Pacientų, kurių kūno masė mažesnė kaip 60 kg, organizme vidutinė apskaičiuotoji vorapaksaro C_{max} buvo 35 %, o AUC 33 % didesni, nei sveriančių nuo 60 iki 100 kg pacientų organizme. Palyginimui, ekspozicija (AUC ir C_{max}) vorapaksaru pacientų, sveriančių daugiau kaip 100 kg, organizme yra maždaug 19 – 21 % mažesnė, lyginant su sveriančių 60 – 100 kg. Apskritai, mažesnė nei 60 kg kūno masė yra kraujavimo rizikos veiksnys. Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė nei 60 kg, Zontivity skirti reikia atsargiai.

Rasė

Iš Azijos kilusių pacientų organizme vidutinė apskaičiuotoji vorapaksaro C_{max} buvo 24 %, o AUC 22 % didesni, lyginanti su baltosios rasės pacientais. Iš Afrikos kilusių pacientų organizme ekspozicija (AUC ir C_{max}) vorapaksaru yra maždaug 17- 19 % mažesnė, lyginant su baltosios rasės pacientais. Šie skirtumai nėra laikomi kliniškai svarbiais, dozės koreguoti nereikia.

Vaistų tarpusavio sąveika

Vorapaksaro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro atlikti metabolizmo tyrimai įrodė, jog nėra tikėtina, kad vorapaksaras kliniškai reikšmingai slopintų žmogaus CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 fermentus. Nėra tikėtina, kad M20 kliniškai reikšmingai slopintų CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 ar CYP2D6. Be to, nesitikima, kad vorapaksaras ar M20 kliniškai reikšmingai slopintų OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 ar OCT2. Remiantis *in vitro* gautais duomenimis, nėra tikėtina, kad ilgalaikis vorapaksaro vartojimas sužadintų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja pagrindiniai CYP izofermentai, metabolizmą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Geriamųjų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su graužikais ir beždžionėmis duomenimis, pagrindiniai su gydymu susiję radiniai buvo šlapimo pūslės ir šlapimtakio hiperplazija pelėms, kepenų kraujagyslių trombai, limfinio audinio nekrozė ir tinklainės vakuolizacija žiurkėms bei fosfolipidozė visoms rūšims. Fosfolipidozė pasireiškia žmogui ir gyvūnams priimtino saugumo ribose ir buvo grįžtama. Minėtų radinių klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais, kai ekspozicija buvo pakankamai didesnė už ekspoziciją rekomenduojamą dozę žmogui (RDŽ) vartojančio paciento organizme, metu defektų nebuvo stebėta. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimai su žiurkėmis parodė keletą įvairių poveikių vystymuisi, kai ekspozicija buvo pakankamai didesnė už ekspoziciją rekomenduojamą 2,08 mg vorapaksaro dozę vartojančio paciento organizme. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nesukelianti bendroji koncentracija susidarė skiriant 5 mg/kg per parą dozėmis (6,8 karto (patelėms) didesnė, nei ekspozicija žmogaus organizme nusistovėjus pusiausvyrai vartojant 2,5 mg per parą dozėmis).

Vorapaksaras neturėjo jokio poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, kai ekspozicija buvo pakankamai didesnė už ekspoziciją rekomenduojamą dozę vartojančio paciento organizme.

Vorapaksaras nebuvo mutageniškas ar genotoksiškas *in vitro* ir *in vivo* tyrimų rinkinio metu.

Ne žmogbeždžionėms skiriamas vienas vorapaksaras bent 1 mg/kg dozėmis kraujavimo laiko nepailgino. Kraujavimo laikas šiek tiek pailgėjo skiriant acetilsalicilo rūgštį vieną aspiriną arba kartu su vorapaksaru. Acetilsalicilo rūgštis, vorapaksaro ir klopidoogrelis derinys sąlygojo reikšmingą kraujavimo laiko pailgėjimą. Žmogaus trombocitais turtingos plazmos perpylimas kraujavimo laiką normalizavo, kartu iš dalies atsistatė *ex vivo* arachidono rūgštis, bet ne ADP ar TRAP, sukelta trombocitų agregacija. Kraujo plazma, kurioje buvo mažai trombocitų, poveikio kraujavimo laikui ar trombocitų agregacijai neturėjo (žr. 4.4 skyrių).

2 metų trukmės su žiurkėmis ir pelėmis tyrimų metu sugirdant iki 30 mg/kg per parą žiurkėms ir 15 mg/kg per parą pelėms (atitinkamai, 8,9 ir 30 kartų didesnė už rekomenduojamą gydomąją dozę žmogui, remiantis ekspozicija vorapaksaru žiurkių ir pelių plazmoje), su vorapaksaru susijusių auglių nebuvo pastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Celiuliozė, mikrokristalinė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Povidonas (E1201)

Magnio stearatas (E572)

Plėvelė

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotė, kurioje yra 7, 28, 30 ar 100 plėvele dengtų tablečių aliuminio/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotė, kurioje yra 10 ar 50 plėvele dengtų tablečių aliuminio/aliuminio vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. sausio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegiŝtruoŝtas vaiŝinis preparatas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zontivity 2 mg plėvele dengtos tabletės
Vorapaxarum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,08 mg vorapaksaro (vorapaksaro sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
7 plėvele dengtos tabletės
10 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 × 1 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikykite gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/14/976/001 7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/976/002 10 x 1 plėvele dengtų tablečių (vienadozėje talpyklėje)
EU/1/14/976/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/976/004 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/14/976/005 50 x 1 plėvele dengtų tablečių (vienadozėje talpyklėje)
EU/1/14/976/006 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zontivity

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zontivity 2 mg tabletės
Vorapaxarum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – vienadozė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zontivity 2 mg tabletės
Vorapaxarum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zontivity 2 mg plėvele dengtos tabletės Vorapaksaras

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zontivity ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zontivity
3. Kaip vartoti Zontivity
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zontivity
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zontivity ir kam jis vartojamas

Kas yra Zontivity

Zontivity sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos vorapaksaru, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai „antitrombocitiniais vaistais“.

Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda kraujui normaliai krešėti. Zontivity neleidžia trombocitams sulipti vienam su kitu. Tai sumažina kraujo krešulių susidarymo ir arterijų, tokių kaip širdies arterijos, užsikimšimo galimybę.

Kam Zontivity vartojamas

Zontivity gydomi suaugusieji, kurie persirgo miokardo infarktu arba serga liga, vadinama „periferinių arterijų liga“ (ji dar vadinama prasta kojų kraujotaka).

Zontivity yra skirtas Jums sumažinti tikimybę:

- patirti dar vieną miokardo infarktą arba insultą;
- numirti nuo miokardo infarkto;
- būti skubiai operuotam, kad būtų vėl atvertos užsikimšusios širdies arterijos.

Be to, gydytojas Jums pateiks nurodymus dėl acetilsalicilo rūgšties arba klopidoirelio (kitų trombocitų sulipimą slopinančių vaistų), kuriuos Jums gali reikėti vartoti kartu su Zontivity.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zontivity

Zontivity vartoti negalima:

- jeigu esate persirgę insultu arba „mikroinsultu“ (jis dar vadinamas „praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu“ arba PSIP);
- jeigu Jums kada nors yra buvęs kraujavimas į galvos smegenis;

- jeigu šiuo metu Jums pasireiškia neįprastas kraujavimas, toks kaip kraujavimas į galvos smegenis, skrandį ar žarnyną;
- jeigu yra alergija vorapaksaro sulfatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Zontivity nevartokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zontivity.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zontivity, jeigu:

- praeityje yra buvę kraujavimo sutrikimų;
- neseniai buvote rimtai sužalotas arba operuotas;
- planuojate operuotis, įskaitant dantų operacijas;
- kada nors yra buvę skrandžio opų ar mažų išaugų žarnyne (storosios žarnos polipų);
- neseniai buvo kraujavimas iš skrandžio ar žarnų;
- sergate aktyvia pepsine opa;
- sergate kepenų ar inkstų liga;
- sveriate mažiau nei 60 kg;
- esate vyresnis nei 75 metų amžiaus.

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų būklių Jums yra arba jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zontivity.

Pasakykite visiems savo gydytojams ir odontologams, kad vartojate Zontivity. Prieš numatydami Jums planinę operaciją arba invazinę procedūrą, jie turės pasitarti su Zontivity paskyrusiu gydytoju. Jūsų gydytojas gali patarti prieš operuojantis Zontivity vartojimą nutraukti.

Jeigu vartodami Zontivity susirgote insultu, mikroinsultu arba įvyko kraujavimas į galvos smegenis, gydytojas turi sustabdyti gydymą Zontivity. Laikykitės gydytojo nurodymų, kaip nutraukti gydymą Zontivity.

Įprastai kraujavimo riziką didina antitrombocitinių vaistų vartojimas, vyresnis amžius ir maža kūno masė. Ar šis vaistas Jums tinka, nuspręš Jūsų gydytojas.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams Zontivity skirti nerekomenduojama. Taip yra todėl, kad nėra žinoma, ar vaikams ir paaugliams Zontivity yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Zontivity

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Zontivity gali pakeisti kitų vaistų veikimo būdą, taip pat ir kiti vaistai gali paveikti Zontivity veiklumą. Jeigu jau esate gydomas prasugreliu ar tikagreloru (kitais trombocitų sulipimą slopinančiais vaistais), Zontivity nevartokite. Jeigu gydytojas Jums paskyrė prasugrelio ar tikagreloro, Zontivity nebevartokite ir pasitarkite su savo gydytoju.

Ypač svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate:

- itraconazolo, ketokonazolo, pozakonazolo (vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ritonaviro, nelfinaviro, indinaviro, sakvinaviro (vartojami gydyti ŽIV - AIDS);
- bocepreviro, telapreviro (vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti);
- karbamazepino, fenitoino (prieštraukuliniai vaistai);
- klaritromicino, telitromicino (jais gydomos įvairios infekcinės ligos);
- rifampicino (vartojamas tuberkuliozei ir kai kurioms kitoms infekcinėms ligoms gydyti);
- nefazodono (depresijai gydyti);
- antacidinių vaistų ir pantoprazolo (vartojami skrandžio rūgštingumui mažinti);
- digoksino (širdies nepakankamumui gydyti);

- varfarino, kitų geriamųjų antikoagulantų, heparino ar mažos molekulinės masės heparino (kraują skystinantys vaistai).

Jei nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas yra paminėtas šiame sąraše, pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku.

Žinokite pats, kokius vaistus vartojate. Turėkite jų sąrašą ir parodykite gydytojui ir vaistininkui, jeigu Jums būtų paskirtas naujas vaistas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Ar Zontivity pakenks Jūsų negimusiam kūdikiui, nėra žinoma. Dėl Zontivity vartojimo Jūs nuspręsite kartu su savo gydytoju.

Jeigu maitinate krūtimi, pasitarkite su savo gydytoju. To reikia, nes nėra žinoma, ar Zontivity patenka į motinos pieną. Ar vartosite Zontivity, ar maitinsite krūtimi, nuspręsite Jūs kartu su savo gydytoju. Maitinant krūtimi Zontivity vartoti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Zontivity paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Zontivity sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors rūšių cukraus, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zontivity.

3. Kaip vartoti Zontivity

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė, geriama kiekvieną dieną valgio metu arba nevalgius.

Gali praeiti bent 7 dienos, kol Zontivity pradės veikti. Jūsų gydytojas nustatys, ar Jums reikės Zontivity vartoti ilgiau nei 24 mėnesius.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar, kol vartojate Zontivity, Jums taip pat reikia vartoti aspirino, klopidogrelio, arba abiejų šių vaistų.

Ką daryti pavartojus per didelę Zontivity dozę?

Pavartojus didesnę nei paskirta Zontivity dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę. Jums gali būti padidėjusi kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Zontivity

- Pamiršus pavartoti dozę, išgerkite ją, kai tik prisiminsite. Vis dėlto jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau nei 12 valandų, pamirštąją dozę praleiskite.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zontivity

- Nenustokite vartoję Zontivity prieš tai nepasitarę su jį paskyrusiu gydytoju.
- Vartokite Zontivity reguliariai ir tiek laiko, kiek gydytojas Jums paskyrė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių insulto (jis nėra dažnas) simptomų:

- staiga atsiradęs rankos, kojos arba veido tirpimas ar silpnumas, ypač jeigu tai pasireiškia tik vienoje kūno pusėje;
- netikėtas sumišimas, sunku kalbėti arba suprasti kitus;
- netikėtai tampa sunku vaikščioti, prarandama pusiausvyra arba koordinacija;
- staiga pajuntate apsvaigimą arba netikėtą stiprų galvos skausmą, kurio priežasties nežinote.

Smarkus kraujavimas pasitaiko nedažnai, tačiau gali būti pavojingas gyvybei. Kreipkitės į savo gydytoją, jeigu vartojant Zontivity Jums pasireiškia bet kuris iš šių kraujavimo požymių arba simptomų:

- kraujavimas, kuris yra stiprus arba kurio negalite pats stabdyti;
- netikėtas kraujavimas arba ilgai trunkantis kraujavimas;
- šlapimas tampa rožinės, raudonos arba rudos spalvos;
- vėmimas krauju arba „kavos tirščiais“;
- raudonos arba juodos išmatos (atrodo kaip derva);
- kraujo ar kraujo krešulių atkosėjimas.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- kraujavimas iš nosies;
- mėlynės.

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija);
- kraujavimas iš dantenu;
- kraujavimas į akį;
- stipresnis nei įprastai kraujavimas įsipjovus arba susižeidus;
- dvejinimasis akyse;
- skrandžio uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zontivity

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po Tinka iki/EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zontivity sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vorapaksaro sulfatas. Kiekvienoje tabletėje yra 2,08 mg vorapaksaro (vorapaksaro sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdyje: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), povidonas (E1201), magnio stearatas (E572).

Tabletės plėvelėje: laktozės monohidratas, hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), geltonasis geležies oksidas (E172).

Zontivity išvaizda ir kiekis pakuotėje

Geltonos, ovalios, plėvele dengtos 8,48 mm x 4,76 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje yra skaičius “351”, o kitoje - MSD įmonės logotipas.

Pakuotės dydžiai

Pakuotė, kurioje yra 7, 28, 30 ar 100 plėvele dengtų tablečių aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotė, kurioje yra 10 ar 50 plėvele dengtų tablečių vienadozėse aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas