

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zontivity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,08 mg vorapaksaari (vorapaksaarsulfaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 66,12 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid suurusega 8,48 mm x 4,76 mm, mille ühel küljel on märgistus „351“ ja teisel MSD logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zontivity on näidustatud aterotrombootiliste tüsistuste vähendamiseks täiskasvanud patsientidele, kellel esineb:

- anamneesis müokardiinfarkt; manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega ja vajadusel koos klopidoogreeliga või
- sümptomaatiline perifeersete arterite haigus; manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega või vajadusel koos klopidoogreeliga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Müokardiinfarkt (MI)

Zontivity soovitatav annus on 2,08 mg üks kord ööpäevas. Ravi Zontivityga tuleb alustada vähemalt 2 nädalat pärast MI-d ja eelistatavalt esimese 12 kuu jooksul pärast ägedat episoodi (vt lõik 5.1). Ravi alustamisel Zontivityga tuleb arvestada toime alguse viibimisega (vähemalt 7 päeva). Zontivity efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel kauem kui 24 kuud on andmeid piiratud hulgal. Pärast selle aja möödumist peab ravi jätkumine põhinema isiku edasise ravi kasu/riski suhte taashindamisel.

Perifeersete arterite haigus (PAH)

Zontivity soovitatav annus on 2,08 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes alustavad Zontivity-ravi sümptomaatilise PAH tõttu, võib ravi alustada igal ajahetkel.

Kui annus jääb manustamata

Patsient, kes unustab Zontivity annuse manustamata, peab jätma unustatud annuse võtmata juhul, kui järgmise plaanilise annuseni on aega alla 12 tunni, ja võtma järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal.

Manustamine koos teiste antiagregantidega

MI

Zontivityt kasutavad patsiendid peavad võtma ka atsetüülsalitsüülhapet koos klopidoogreeliga või ilma vastavalt nende näidustustele või ravijuhistele. III faasi uuringutes on prasugreeli kliinilise kasutamise kogemus piiratud ja tikagreloori kasutamise kogemus puudub. Seetõttu ei tohi vorapaksaari kasutada koos prasugreeli ega tikagrelooriga. Ravi vorapaksaariga ei tohi alustada prasugreeli ega tikagreloori võtvatel patsientidel ja nende ainete täiendava ravi vajadusel tuleb ravi vorapaksaariga lõpetada.

PAH

Zontivityt kasutavad patsiendid peavad võtma ka atsetüülsalitsüülhapet või klopidoogreeli vastavalt nende näidustustele või ravijuhistele.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Kuid neerufunktsiooni langus on verejooksu riskitegur ja sellega tuleb arvestada enne ravi alustamist Zontivityga. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus on piiratud. Seetõttu tuleb Zontivityt sellistel patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni langus on verejooksu riskitegur ja sellega tuleb arvestada enne ravi alustamist Zontivityga. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Zontivityt tuleb mõõduka maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult. Piiratud ravikogemuse ja raske maksakahjustusega kaasneva suurenenud verejooksuohu tõttu on Zontivity nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Zontivity ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne. Tableti võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA) (vt lõik 5.1).
- Anamneesis intrakraniaalne hemorraagia (IKH).
- Aktiivne patoloogiline verejooks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine verejooksurisk

Zontivity toimel suureneb risk verejooksu, sealhulgas IKH ja mõnikord surmaga lõppeva verejooksu tekkeks. Kui seda manustati lisaks standardravile, milleks on üldjuhul atsetüülsalitsüülhape ja tienopüridiin, siis ainult standardraviga võrreldes suurenes Zontivity toimel risk GUSTO (*Global*

Utilization of Streptokinase and tPA for Occluded Arteries, uuring „Streptokinaasi ja koe plasminogeeni aktivaatori üldilmne kasutamine arterisulguste korral“) mõõduka või raske verejooksu tekkeks (vt lõik 4.8).

Zontivity toimet suureneb verejooksurisk võrdeliselt patsiendi olemasoleva verejooksuriskiga. Enne Zontivityga ravi alustamist peab arvestama olemasoleva verejooksuriskiga (nt hiljutine trauma, hiljutine kirurgiline protseduur, hiljutine või korduv seedetrakti verejooks või aktiivne peptiline haavandtõbi). Verejooksu üldised riskitegurid on kõrgem vanus (eakatel ei ole siiski vaja annust kohandada (vt lõik 5.2)), madal kehakaal ning halvenenud neeru- või maksafunktsioon. Nendele erirühmadele võib Zontivityt määrata ainult pärast patsiendi hoolikat hindamist võimaliku kasu/riski suhte ja veelgi verejooksuriski suurendada võiva koosmanustamise vajaduse osas. Veritsushäirete esinemisel anamneesis või teatud ravimite (nt antikoagulant- ja fibrinolüütiline ravi ning pikaajaline mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-de) kasutamine, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid) samaaegsel kasutamisel võib Zontivityga ravi saavatel patsientidel samuti suurendada verejooksurisk.

Vorapaksaari samaaegse kasutamise kogemus koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega on piiratud. Vorapaksaari kombinatsioon varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega võib suurendada verejooksuriski ja seda tuleb vältida.

Vorapaksaariga ravitud patsientidel võib samaaegne hepariini (sh väikese molekulmassiga hepariini) kasutamine olla seotud suurenenud verejooksuriskiga. Soovitav on olla ettevaatlik.

Verejooksu tuleb kahtlustada igal patsiendil, kellel esineb hüpotensioon ja kellele on hiljuti tehtud koronaarangiograafia, perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI), aortokoronaarne šunteerimine (AKŠ) või muud kirurgilised protseduurid, isegi kui patsiendil puuduvad verejooksunähud.

Väikese kehakaaluga (< 60 kg) patsiendid

Üldiselt on kehakaal < 60 kg verejooksu riskitegur. Uuringus TRA 2°P-TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*, aterotrombootiliste isheemiliste tüsistuste teisene ennetamine trombiini retseptori antagonisti abil) täheldati IKH suuremat esinemismäära vorapaksaariga ravitud patsientidel (sh insuldi anamneesis patsiendid), kes kaalusid < 60 kg, võrreldes ≥ 60 kg kaalunud patsientidega. Zontivityt tuleb < 60 kg kehakaaluga patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Kirurgia

Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid arste ja hambaarste ravist Zontivityga enne mis tahes kirurgilise protseduuri kavandamist ja enne mis tahes uue ravimi kasutamist.

Uuringus TRA 2°P-TIMI 50 osalenud patsientidel, kes jätkasid ravi vorapaksaariga AKŠ-i ajal, ei suurenenud platseeboga võrreldes olulise verejooksu risk, kuigi vorapaksaari võtnud patsientidel täheldati AKŠ-iga seotud TIMI olulist verejooksu (vt lõik 4.8). Muude kirurgiliste protseduuride kohta on saadud vähem teavet, kuid üldised andmed ei viita olulise verejooksu ülemäärasele riskile. Patsiendid, kellele tehakse Zontivity-ravi ajal erakorraline AKŠ, PKI, mitte-AKŠ kirurgiline protseduur või mõni muu invasiivne protseduur, võivad jätkata Zontivity kasutamist. Ent kui patsiendile on kavas teha plaaniline operatsioon, siis tuleb kliinilise teostatavuse korral ravi Zontivityga katkestada vähemalt 30 päeva enne operatsiooni.

Zontivity-ravi lühiajalisest katkestamisest ei ole kasu ägeda verejooksu vältimisel või kontrollimisel, sest ravimil on pikk poolväärtusaeg (vt lõik 5.2). Puudub teadaolev ravi Zontivity agregatsioonivastase toime ümber pööramiseks. Prekliinilistest uuringutest, mis uurisid verejooksu esinemist vorapaksaari kasutamisel lisaks atsetüülsalitsüülhappele ja klopidoogreelile, saadud tulemuste põhjal võib olla võimalik taastada hemostaas manustades eksogeenseid trombotsüüte. (Vt lõik 5.3.)

Raske maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral suureneb verejooksuohu, mistõttu on Zontivity kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske neerukahjustus

Neerufunktsiooni langus on verejooksu riskitegur ja sellega tuleb arvestada enne ravi alustamist Zontivityga. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus on piiratud. Seetõttu tuleb Zontivityt sellistel patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Zontivity-ravi katkestamine

Zontivity-ravi katkestamist tuleb vältida. Kui ravi Zontivityga tuleb ajutiselt katkestada, tuleb ravi võimalikult kiiresti uuesti alustada. Ravi tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kellel tekib Zontivity kasutamise ajal insult, TIA või IKH (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Patsiendid, kellel tekib Zontivity-ravi ajal äge koronaarsündroom, võivad jätkata Zontivity kasutamist.

Laktoos

Zontivity sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed vorapaksaarile

Vorapaksaari eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel, milles on oluline roll CYP3A-l. Vorapaksaar on ka CYP2J2 substraat, mistõttu on võimalik, et tugevad CYP2J2 inhibiitorid põhjustavad vorapaksaari ekspositsiooni suurenemist.

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Ketokonasooli (400 mg üks kord ööpäevas) manustamisel koos vorapaksaariga suurenesid oluliselt vorapaksaari keskmine C_{max} ja AUC vastavalt 93% ja 96%. Zontivity samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, ritonaviir, sakvinaaviir, nelfinaviir, indinaviir, botsepreviir, telapreviir, telitromütsiin ja konivaptaan) tuleb vältida.

III faasi andmed näitavad, et nõrga või mõõduka CYP3A inhibiitori manustamisel koos vorapaksaariga ei suurene verejooksurisk ega muutu vorapaksaari efektiivsus. Nõrku kuni mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid kasutataval patsientidel ei ole vaja vorapaksaari annust kohandada.

Tugevad CYP3A indutseerijad

Rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) manustamisel koos vorapaksaariga vähenesid oluliselt vorapaksaari keskmine C_{max} ja AUC vastavalt 39% ja 55%. Zontivity samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin ja fenütoiin) tuleb vältida.

Mao pH-taset tõstvad ravimid

Pärast igapäevast samaaegset manustamist alumiiniumhüdroksiidi ja magneesiumkarbonaati sisaldava antatsiidi või pantoprasooliga (prootonpumba inhibiitoriga) ei täheldatud vorapaksaari farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Vorapaksaari toimed teistele ravimitele

Digoksiin

Vorapaksaar on nõrk soole P-glükoproteiini transporteri inhibiitor. Vorapaksaari (40 mg) ja digoksiini (0,5 mg üksikannus) koosmanustamisel suurenesid digoksiini C_{max} ja AUC vastavalt 54% ja 5%. Digoksiini ega Zontivity annuse kohandamist ei ole soovitatud. Digoksiini saavaid patsiente tuleb jälgida vastavalt kliinilisele näidustusele.

CYP2C8 substraadid

Samaaegsel manustamisel vorapaksaariga ei muutunud rosiglitasooni üksikannuse (8 mg) farmakokineetika. See on CYP2C8 substraat, mida Euroopa Liidus ei turustata.

Antikoagulandid

Zontivity ja varfariini koosmanustamisel ei muutunud varfariini farmakokineetika ega farmakodünaamika. Suukaudsete antikoagulantide ja vorapaksaari koosmanustamise kliiniline kogemus on piiratud ning vorapaksaari III faasi programmis puudub suukaudsete Xa faktori või IIa faktori inhibiitorite manustamise kogemus. Vältida tuleb Zontivity manustamist koos antikoagulantidega (nt varfariin ja uued suukaudsed antikoagulandid). (Vt lõik 4.4.)

Zontivityga ravitud patsientidel võib samaaegne hepariini (sh väikese molekulmassiga hepariini) kasutamine olla seotud suurenenud verejooksuriskiga. Soovitav on olla ettevaatlik. (Vt lõik 4.4.)

Zontivity ja prasugreeli samaaegsel manustamisel ei demonstreeritud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet. Vorapaksaari III faasi uuringutes on prasugreeli kasutamise kogemus piiratud ja tikagrelori kasutamise kogemus puudub. Vorapaksaari ei tohi kasutada koos prasugreeli ega tikagreloriga (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad usaldusväärsed andmed vorapaksaari kasutamise kohta rasedatel. Loomadel ei ole asjakohaseid toimeid täheldatud (vt lõik 5.3). Zontivityt tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu emale õigustab võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas vorapaksaar eritub inimese rinnapiima. Uuringud rottidel on näidanud, et vorapaksaar ja/või selle metaboliidid erituvad piima. Kuna ei ole teada, kas Zontivity põhjustab rinnapiimatoidul imikutel kõrvaltoimeid, tuleb lõpetada imetamine või ravi Zontivityga, võttes arvesse ravimi tähtsust emale.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta Zontivity-ravi saanud inimestel. Loomkatsetes ei täheldatud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zontivityl ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasem ravi ajal teatatud kõrvaltoime on verejooks. Üldiste verejooksu juhtude seas on ninaverejooks kõige sagedasem.

Kõrvaltoimeid hinnati 19 632-l Zontivityga ravitud patsiendil (13 186 patsiendil uuringus TRA 2°P-TIMI 50, sealhulgas 2187 patsiendil, kes said ravi kauem kui 3 aastat ja 6446 patsiendil uuringus TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*, ägeda koronaarsündroomi kliiniliste juhtude vähendamine trombiini retseptori antagonisti abil)). Uuringu TRA 2°P-TIMI 50 verejooksuga seotud kõrvaltoimed on kokku võetud tabelis 1. Mõlema uuringu TRA 2°P-TIMI 50 ja TRACER verejooksuga mitteseotud kõrvaltoimed on kokku võetud tabelis 1. (Vt tabel 1.)

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		aneemia
<i>Silma kahjustused</i>		sidekesta verevalum, kahelinägemine
<i>Vaskulaarsed häired</i>	hematoom	verejooks
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	ninaverejooks	
<i>Seedetrakti häired</i>		gastriit, seedetrakti verejooks, igemete veritsus, veriroe, pärasoole verejooks
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	suurenenud soodumus verevalumite tekkeks	ekhümoos, naha verevalum
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	hematuuria	
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	kontusioon	verejooks haavast

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed vorapaksaariga ravitud (n = 10 059) ja platseebot saanud (n = 10 049) ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel.

Verejooks

Verejooksu kategooria määratlused

GUSTO raske verejooks: surmaga lõppev, intrakraniaalne või hemodünaamika häiretega verejooks, mis vajab sekkumist.

GUSTO mõõdukas verejooks: hemodünaamika häireteta verejooks, mis vajab täisvere või erütrotsüütide massi ülekannet.

TIMI oluline verejooks: kliiniliselt väljendunud verejooks hemoglobiinisalduse vähenemisega rohkem kui 50 g/l või intrakraniaalne hemorraagia.

TIMI vähemoluline verejooks: kliiniliselt väljendunud verejooks hemoglobiinisalduse vähenemisega 30...50 g/l.

Tabelis 2 on toodud andmed verejooksu tulemusnäitajate kohta ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel.

Tabel 2. AKŠ-iga mitteseotud verejooksud ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel

	Platseebo (n = 10 049)		Zontivity (n = 10 059)		Riskitiheduste suhe ^{†, ‡} (95% usaldusvahemik)	p-väärtus [‡]
Tulemusnäitajad	Tüsistustega patsiendid (%)	K-M %*	Tüsistustega patsiendid (%)	K-M %*		
GUSTO verejooksu kategooriad						
Raske	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84...1,43)	0,503
Mõõdukas	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35...2,07)	< 0,001
TIMI verejooksu kategooriad						
Oluline	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99...1,46)	0,069
Vähemoluline	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44...2,47)	< 0,001
IKH	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82...1,91)	0,294
Letaalne verejooks	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51...1,78)	0,872

* Kaplani-Meieri (K-M) hinnang 1080 päeva möödudes.

† Riskitiheduste suhe on Zontivity rühm vs. platseeborühm.

‡ Riskitiheduste suhe ja p-väärtus arvutati Coxi proportsionaalsete riskide mudeli põhjal, kus kaasmuutujateks olid ravi ja stratifikatsiooni tegurid (kvalifitseerub ateroskleroosilise haigusena ja planeeritud tienopüridiini kasutamine).

Zontivity toime GUSTO raskele või mõõduka verejooksule võrreldes platseeboga oli ühesugune uuritud alarühmade lõikes.

Uuringus TRA 2°P-TIMI 50 tehti AKŠ 367-le ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsele või PAH patsiendile. Tabelis 3 on toodud patsientide protsent, kellele tehti AKŠ ja kellel tekkisid sellega seotud verejooksud. Zontivityl ja platseebol oli esinemissagedus sarnane.

Tabel 3. AKŠ-iga seotud verejooksud

MI-järgsed või PAH patsiendid ilma insuldi või TIA anamneesita		
	Platseebo (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Tulemusnäitajad	Tüsistustega patsiendid (%)	Tüsistustega patsiendid (%)
TIMI verejooksu kategooria		
Oluline	10 (5,1%)	11 (6,4%)
Kogu uuringupopulatsioon		
	Platseebo (n = 230)	Zontivity (n = 189)
TIMI verejooksu kategooria		
Oluline	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Verejooksu episoode raviti samamoodi nagu teiste agregatsioonivastaste ravimite korral, sealhulgas lahendades verejooksu põhjust ning rakendades samal ajal toetavat ravi.

Ravi katkestamine

Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsete või PAH patsientide seas oli kõrvaltoimete tõttu uuringuravi katkestamise sagedus 6,8% Zontivityl ja 6,9% platseebol. Verejooks oli kõige sagedasem uuringuravi katkestamiseni viinud kõrvaltoime mõlemas rühmas (3,0% Zontivityl ja 1,8% platseebol).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trombotsüütide inhibeerimine vorapaksaariga on järk-järguline ja pöörduv. Arvatava üleannustamise ravi peab olema sümptomaatiline.

Kuna vorapaksaar seondub ulatuslikult valkudega, ei ole hemodialüüs tõenäoliselt üleannustamise ravis efektiivne.

Inimestele on vorapaksaari manustatud üksikannustes kuni 120 mg ja ööpäevastes annustes 5 mg kuni 4 nädala jooksul ilma annusega seotud kõrvaltoimete tekketa või spetsiifilist riski tuvastamata.

Verejooksu tekkimisel võib toetava ravina kaaluda trombotsüütide ülekannet (vt lõik 5.3).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained; trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin; ATC-kood: B01AC26.

Toimemehhanism

Vorapaksaar on trombotsüütide pinnal paiknevate ja trombiini poolt aktiveeritavate PAR-1 retseptorite selektiivne ja pöörduva toimega inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes inhibeerib vorapaksaar trombiini poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni. Lisaks inhibeerib vorapaksaar trombiini retseptorit aktiveeriva peptiidi (TRAP) poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni mõjutamata hüübimisnäitajaid. Vorapaksaar ei inhibeeri teiste agonistide, näiteks adenosüindifosfaadi (ADP), kollageeni või tromboksaani mimeetikumi poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni.

Manustades ööpäevases annuses 2,5 mg vorapaksaarsulfaati (mis vastab 2,08 mg vorapaksaarile) saavutatakse vorapaksaariga järjekindlalt TRAP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni $\geq 80\%$ inhibeerimine ühe nädala jooksul pärast ravi alustamist. Trombotsüütide inhibeerimise kestus sõltub annusest ja kontsentratsioonist. TRAP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine tasemel $\geq 80\%$ võib kesta 2...4 nädalat pärast vorapaksaarsulfaadi 2,5 mg ööpäevaste annuste kasutamise lõppu. Nende farmakodünaamiliste toimete kestus on kooskõlas ravimi eliminatsiooni poolväärtusajaga.

Kooskõlas ravimi selektiivse molekulaarse sihtmärgiga (PAR-1) ei avalda vorapaksaar toimet ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile tervetel isikutel ja patsiendipopulatsioonides.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringutes ei ilmnunud pärast vorapaksaari ühekordset või korduvat (28 päeva jooksul) manustamist trombotsüütide P-selektiini ja lahustuva CD40 ligandi (sCD40L) ekspressiooni või hüübimisnäitajate (trombiini aeg, protrombiini aeg, aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg, aktiveeritud hüübimisaeg, hüübimisaeg ekariiniga) muutusi. II/III faasi kliinilistes uuringutes vorapaksaariga ravitud patsientidel ei täheldatud P-selektiini, sCD40L ja kõrgtundlikult analüüsitud C-reaktiivse valgu kontsentratsiooni märkimisväärsed muutusi.

Zontivity toime hindamine QTc-intervallile

Vorapaksaari toimet QTc-intervallile hinnati põhjalikus QT-uuringus ja teistes uuringutes. Üksikannustes kuni 120 mg ei olnud vorapaksaaril toimet QTc-intervallile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

On tõestatud, et Zontivity vähendab kombineeritud tulemusnäitaja – kardiovaskulaarse surma, MI, insuldi ja erakorralise koronaarse revaskulariseerimise (*urgent coronary revascularization*, UCR) – esinemissagedust.

Zontivity toime kliinilised andmed MI anamneesiga (määratletud kui spontaanne MI 2 või rohkem nädalat tagasi, kuid mitte enam kui 12 kuud tagasi) patsientidel on saadud uuringust TRA 2°P-TIMI 50, mis oli mitme keskusega randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus osalesid südame, aju või perifeersete veresoonte ateroskleroosi tunnuste või anamneesiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama igapäevast ravi 2,5 mg vorapaksaarsulfaadi (n = 13 225) või platseeboga (n = 13 224) lisaks muule standardravile. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud, hõlmates kardiovaskulaarset surma, MI-d, insulti ja UCR-i. Kardiovaskulaarse surma, MI ja insuldi kombinatsiooni hinnati teisese tulemusnäitajana. Vorapaksaariga ravi kestuse mediaan oli 823 päeva (kvartiilhaare 645...1016 päeva).

Esmase efektiivsuse kombineeritud tulemusnäitaja leiud näitavad Kaplani-Meieri (K-M) järgi hinnatud 3 aasta tüsistuste esinemissagedust 11,2% Zontivity rühmas ja 12,4% platseeborühmas (riskitiheduste suhe: 0,88; 95% usaldusvahemik: 0,82...0,95; p = 0,001) ning demonstreerivad Zontivity paremust võrreldes platseeboga kardiovaskulaarse surma, MI, insuldi või UCR-i vältimisel.

Põhilise teisese efektiivsuse tulemusnäitaja leiud näitavad K-M-i järgi hinnatud 3 aasta tüsistuste esinemissagedust 9,3% Zontivity rühmas ja 10,5% platseeborühmas (riskitiheduste suhe: 0,87; 95% usaldusvahemik: 0,80...0,94; p < 0,001).

Kuigi uuring TRA 2°P - TIMI 50 ei olnud kavandatud hindama Zontivity suhtelist kasulikkust eraldi patsientide alarühmades, ilmnis ravist saadav kasu enim patsientidel, kes kaasati uuringusse hiljuti esinenud MI alusel, mida näitas põetud spontaanne MI ≥ 2 nädalat, kuid ≤ 12 kuud varem (MI-järgsete või PAH patsientide populatsioon) ja kellel puudus insuldi või TIA anamnees. Nendest patsientidest 10 080 said Zontivityt (8458 MI-järgset ja 1622 PAH patsienti) ja 10 090 platseebot (8439 MI-järgset ja 1651 PAH patsienti) lisaks standardravile, mis sisaldas agregatsioonivastast ravi atsetüülsalitsüülhappe ja tienopüridiini. Kõigist MI-järgsetest patsientidest, kellel puudus insuldi või TIA anamnees, sai uuringuga liitumise ajal atsetüülsalitsüülhapet ilma tienopüridiinita 21%, tienopüridiini ilma atsetüülsalitsüülhappeta sai 1% ja nii atsetüülsalitsüülhapet kui ka tienopüridiini sai 77%. Kõigist PAH patsientidest, kellel puudus insuldi või TIA anamnees, sai uuringuga liitumise ajal atsetüülsalitsüülhapet ilma tienopüridiinita 61%, tienopüridiini ilma atsetüülsalitsüülhappeta sai 8% ja nii atsetüülsalitsüülhapet kui ka tienopüridiini sai 27%. MI-järgsetel ja PAH patsientidel oli Zontivity-ravi kestuse mediaan 2,5 aastat (kuni 4 aastat). Seda foonravi jätkati uuringu jooksul vastavalt raviarsti äranägemisele tavapraktika kohaselt.

Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsete patsientide populatsioonis olid 88% valge rassi esindajad, 20% naised ja 29% 65-aastased või vanemad. Vanuse mediaan oli 58 aastat ning uuringusse kaasatud patsientidest 21%-l oli diabeet ja 62%-l hüpertensioon. Kehamassiindeksi mediaan oli 28.

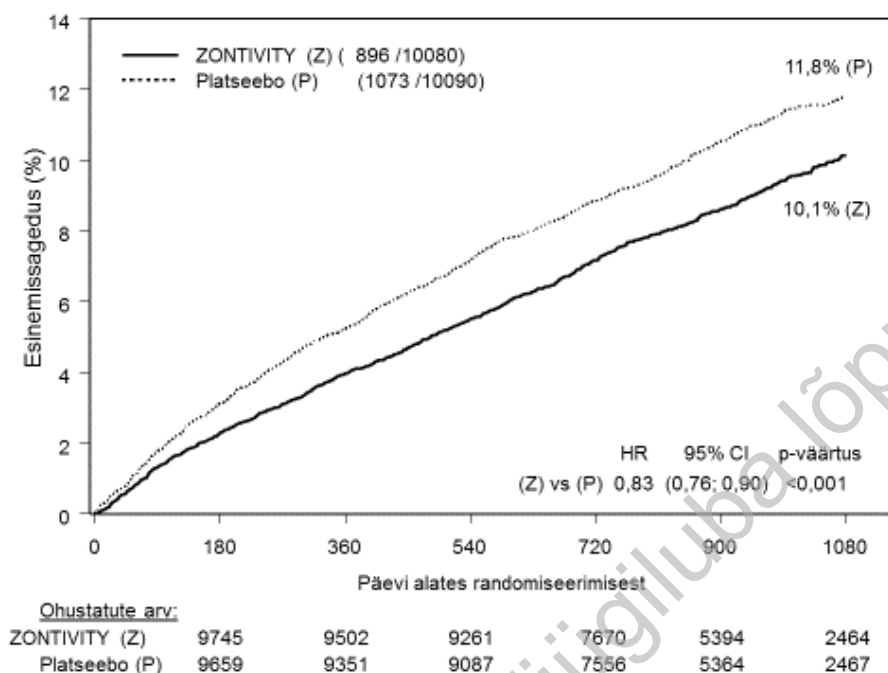
Ilma insuldi või TIA anamneesita PAH patsientide populatsioonis olid 90% valge rassi esindajad, 29% naised ja 57% 65-aastased või vanemad. Vanuse mediaan oli 66 aastat ning uuring hõlmas ka patsiente, kellel oli diabeet (35%) või hüpertensioon (82%). Kehamassiindeksi mediaan oli 27.

Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsete või PAH patsientide kohordis olid esmase ja põhilise teisese kombineeritud tulemusnäitaja leiud vastavuses kogu uuringupopulatsiooniga (vt joonis 1 ja tabel 4).

Määratlusele vastava MI-ga patsientidel alustati ravi Zontivityga vähemalt 2 nädalat pärast MI-d ja 12 kuu jooksul ägedast haigusjuhust. Sellel ajavahemikul oli toime sarnane sõltumata ajast, mis kulus määratlusele vastavast MI-st Zontivity-ravi alustamiseni.

Vorapaksaari ravitoime esmasele ja põhilisele teisele tulemusnäitajale oli pikaajaline ja püsiv kogu TRA 2°P-TIMI 50-uuringu kestel.

Joonis 1. Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, MI, insuldi või UCR-i tekkeni ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel



Tabel 4. Esmane ja põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel

Tulemusnäitajad	Platseebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Riskitiheduste suhe ^{*, §} (95% usaldusvahemik)	p- väärtus [§]
	Tüsistustega patsiendid* (%)	K-M % [†]	Tüsistustega patsiendid* (%)	K-M % [†]		
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm/ MI/ insult/ UCR)	1073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76...0,90)	< 0,001
Kardiovaskulaarne surm	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
MI	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Insult	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
UCR	265 (2,6%)		226 (2,2%)			

	Platseebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Riskitiheduste suhe ^{*, §} (95% usaldusvahemik)	p- väärtus [§]
Tulemusnäitajad	Tüsistustega patsiendid* (%)	K-M % [†]	Tüsistustega patsiendid* (%)	K-M % [†]		
Põhiline teisene efektiivsuse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm/ MI/ insult)[§]	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73...0,89)	< 0,001
Kardiovaskulaarne surm	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
MI	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Insult	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

* Iga patsienti loendati ainult üks kord, kui tekkis esimene tüsistus esmase kombineeritud tulemusnäitaja komponentidest.

[†] K-M hinnang 1080 päeva möödudes.

[‡] Riskisuhe on Zontivity rühm vs. platseeborühm.

[§] Coxi proportsionaalsete riskide mudel, kus kaasmuutujateks on ravi ja stratifikatsiooni tegurid (kvalifitseerub aterosklerootilise haigusena ja plaaniline tienopüridiini kasutamine).

Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsete või PAH patsientide kohordi kliiniline lõpptulemusnäitaja analüüsituna arvestades mitme lõpptulemi (kardiovaskulaarne surm/ MI/ insult/ GUSTO raske verejooks) esinemist on ajas konstantne igal uuritud tsenseerimise korral (12., 18., 24., 30. ja 36. kuul) kumulatiivselt iga 6 kuu järel. (Vt tabel 5.)

Tabel 5. Mitme kliinilise lõpptulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm/ MI/ insult/ GUSTO raske verejooks*) esinemine ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel

	Platseebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Riskitiheduste suhe ^{†, ‡} (95% usaldusvahemik)	p-väärtus [‡]
Randomiseerimisest 12 kuuni				
Juhtude üldarv	474	401	0,83 (0,73...0,95)	0,008
Vaid 1 juhuga patsiendid	337	269		
2 juhuga patsiendid	49	47		
≥ 3 juhuga patsiendid	11	12		
Randomiseerimisest 18 kuuni				
Juhtude üldarv	703	564	0,79 (0,71...0,89)	< 0,001
Vaid 1 juhuga patsiendid	463	361		
2 juhuga patsiendid	82	67		
≥ 3 juhuga patsiendid	21	21		
Randomiseerimisest 24 kuuni				
Juhtude üldarv	903	741	0,81 (0,73...0,89)	< 0,001
Vaid 1 juhuga patsiendid	554	456		
2 juhuga patsiendid	114	80		
≥ 3 juhuga patsiendid	34	38		
Randomiseerimisest 30 kuuni				
Juhtude üldarv	1070	893	0,82 (0,75...0,90)	< 0,001
Vaid 1 juhuga patsiendid	658	524		
2 juhuga patsiendid	121	102		
≥ 3 juhuga patsiendid	46	48		
Randomiseerimisest 36 kuuni				
Juhtude üldarv	1166	987	0,83 (0,76...0,91)	< 0,001
Vaid 1 juhuga patsiendid	700	569		
2 juhuga patsiendid	138	112		
≥ 3 juhuga patsiendid	52	55		

* Sisaldab kõiki kardiovaskulaarse surma, MI, insuldi ja GUSTO raske verejooksu juhte iga tabelis vastavalt näidatud ajani.

[†] Riskitiheduste suhe on Zontivity rühm vs. platseeborühm.

^{*} Riskitiheduste suhe ja p-väärtus arvutati kasutades Anderseni-Gilli mudelit, kus kaasmuutujateks olid ravi ja stratifikatsiooni tegur (tienopüridiini kasutamise kavatsus).

Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel näitab määratud tulemusnäitajate korduva esinemise analüüs, et Zontivity kasutamisel väheneb korduvate tüsistuste esinemissagedus.

Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel vähendas Zontivity tõestatud stendi tromboosi esinemissagedust (riskitiheduste suhe: 0,71 (0,51...0,99) määratluse „tõestatud“ korral) võrreldes platseeboga uuritavate seas, kellele paigaldati stent enne uuringut või uuringu ajal.

Ilma insuldi või TIA anamneesita, kuid anamneesis PAH-ga patsientidel, kes randomiseeriti saama vorapaksaari, oli perifeersete revaskularisatsiooniprotseduuride esinemus väiksem (15,4% vs. 19,3%, 3 aasta KM määrad; riskitiheduste suhe 0,82 (0,71...0,94, 95% CI); P=0,005) ja esines vähem hospitaliseerimisi ägeda jäsemeisheemia tõttu (2,0% vs. 3,3%; riskitiheduste suhe 0,59 (0,40...0,86); P=0,007) võrreldes platseebole randomiseeritud patsientidega.

Zontivity ravitoime oli vastavuses üldiste tulemustega paljude alarühmade lõikes, kaasa arvatud sugu, vanus, neerupuudulikkus, diabeedi anamnees, tubaka kasutamine, uuringueelne kaasnev ravi, sh tienopüridiin, atsetüülsalitsüülhape ja statiinid.

Uuringusse TRA 2°P-TIMI 50 kaasatud patsientide seas oli isheemilise insuldi anamneesiga uuritavatel K-M-i järgi hinnatud IKH 3 aasta esinemissagedus suurem Zontivity ja standardravi kombinatsiooni (2,7%) kui ainult standardravi (0,9%) kasutamisel. Ilma insuldi või TIA anamneesita MI-järgsetel või PAH patsientidel oli K-M-i järgi hinnatud IKH 3 aasta esinemissagedus 0,6% ja 0,5% vastavalt Zontivity ja standardravi kombinatsiooni ja ainult standardravi kasutamisel.

Uuringus TRACER, kus osalesid suures osas agregatsioonivastast ravi mittesaanud ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomiga patsiendid, ei saavutatud vorapaksaari (mida manustati küllastusannuses 40 mg ja edasi 2,5 mg ööpäevas lisaks standardravile, mida alustati 24 tunni jooksul pärast ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomi teket) kasutamisel esmast efektiivsuse tulemusnäitajat (kardiovaskulaarne surm, MI, insult, UCR ja korduv isheemia koos rehospitalseerimisega), samuti oli suurenenud GUSTO mõõduka või raske verejooksu tekkerisk.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zontivityga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta arteriaalse trombemboolia vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast vorapaksaarsulfaadi ühekordse 2,5 mg annuse suukaudset manustamist imendub vorapaksaar kiiresti ja tühja kõhuga manustamisel on maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kuluva aja t_{max} mediaan 1 tund (vahemikus 1...2 tundi). Vorapaksaari keskmine absoluutne biosaadavus vorapaksaarsulfaadi 2,5 mg annuse kasutamisel on 100%.

Vorapaksaari manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud AUC märkimisväärselt; täheldati C_{max} -i vähest (21%) langust ja t_{max} -i pikenemist (45 minutit). Zontivityt võib võtta koos toiduga või ilma. Alumiiniumhüdroksiidi ja magneesiumkarbonaati sisaldava antatsiidi või prootonpumba inhibiitori (pantoprasooli) samaaegne manustamine ei mõjutanud vorapaksaari AUC-i, täheldati vaid C_{max} -i vähest langust. Seetõttu võib Zontivityt manustada sõltumata mao pH-taset tõstvate ainete (antatsiidi või prootonpumba inhibiitori) samaaegsest manustamisest.

Jaotumine

Vorapaksaari keskmine jaotusruumala on ligikaudu 424 liitrit. Vorapaksaar ja põhiline tsirkuleeriv aktiivne metaboliit M20 seonduvad ulatuslikult ($\geq 99\%$) inimese plasmavalkudega. Vorapaksaar seondub suurel määral inimese seerumi albumiiniga ning ei jaotu esmajoones erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon

Vorapaksaari eliminatsioon toimub metabolismi teel ning CYP3A4 ja CYP2J2 vastutavad põhilise aktiivse tsirkuleeriva metaboliidi M20 ja väljaheidetes ülekaalus oleva metaboliidi M19 moodustumise eest. M20 süsteemne ekspositsioon moodustab ligikaudu 20% vorapaksaari ekspositsioonist.

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt roojaga; ligikaudu 91,5% radioaktiivselt märgistatud annusest eritub eeldatavalt roojaga ja 8,5% uriiniga. Vorapaksaar eritub peamiselt metaboliitidena ning uriinis vorapaksaari ei leidu. Vorapaksaari terminaalne poolväärtusaeg on 187 tundi (vahemikus 115...317 tundi) ja aktiivsel metaboliidil on see sarnane.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast vorapaksaarsulfaadi 1...40 mg üksikannuste ja 0,5...2,5 mg korduvate annuste manustamist suureneb vorapaksaari ekspositsioon ligikaudu proportsionaalselt annusega. Vorapaksaari süsteemne farmakokineetika on lineaarne üksik- ja korduvate annuste kasutamisel saadud andmete põhjal prognoositava (6-kordse) akumulatsiooniga. Tasakaaluseisund saavutatakse 21 päeva pärast ravimi üks kord ööpäevas manustamist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse (hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse) ja maksakahjustuse mõju vorapaksaari farmakokineetikale hinnati spetsiifilistes farmakokineetilistes uuringutes ja nende kokkuvõtte on esitatud järgnevalt.

Neerukahjustus

Vorapaksaari farmakokineetika oli sarnane hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ja tervetel isikutel. Tervetelt isikutelt ja ateroskleroetilise haigusega patsientidelt saadud andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on vorapaksaari keskmine AUC hinnanguliselt suurem kerge (17%) ja mõõduka (34%) neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega; neid erinevusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. Neerukahjustusega (sh lõppstaadiumis neeruhaigusega) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus on piiratud. Seetõttu tuleb Zontivityt sellistel patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Vorapaksaari farmakokineetika on sarnane kerge (Childi-Pugh' järgi 5...6 punkti) kuni mõõduka (Childi-Pugh' järgi 7...9 punkti) maksakahjustusega patsientidel ja tervetel patsientidel. Maksafunktsiooni langus on verejooksu riskitegur ja sellega tuleb arvestada enne ravi alustamist Zontivityga. Kerge maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Zontivityt tuleb mõõduka maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult. Raske (Childi-Pugh' järgi 10...15 punkti) maksakahjustusega patsientidel on Zontivity vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vanus, sugu, kehakaal ja rass lisati hinnatavate teguritena populatsiooni farmakokineetilisse mudelisse, et hinnata vorapaksaari farmakokineetikat tervetel isikutel ja patsientidel.

Eakad

Vorapaksaari farmakokineetika on sarnane eakatel (sh 75-aastastel ja vanematel) ning noorematel patsientidel. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Sugu

Vorapaksaari keskmised hinnangulised C_{max} ja AUC olid naistel vastavalt 30% ja 32% suuremad kui meestel. Neid erinevusi ei loeta kliiniliselt olulisteks ja annuse kohandamine ei ole vajalik.

Kehakaal

Vorapaksaari keskmised hinnangulised C_{max} ja AUC olid vastavalt 35% ja 33% suuremad patsientidel kehakaaluga alla 60 kg kui 60...100 kg kaaluvatel patsientidel. Võrdluseks on vorapaksaari ekspositsioon (AUC ja C_{max}) hinnanguliselt 19...21% väiksem patsientidel kehakaaluga üle 100 kg kui 60...100 kg kaaluvatel patsientidel. Üldiselt on kehakaal < 60 kg verejooksu riskitegur. Zontivityt tuleb < 60 kg kehakaaluga patsientidel kasutada ettevaatlikult.

Rass

Vorapaksaari keskmised hinnangulised C_{max} ja AUC olid 24% ja 22% suuremad Aasia päritolu patsientidel valge rassi esindajatega võrreldes. Vorapaksaari ekspositsioon (AUC ja C_{max}) on Aafrika päritolu patsientidel hinnanguliselt 17...19% väiksem kui valge rassi esindajatel. Neid erinevusi ei loeta kliiniliselt olulisteks ja annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimite koostoimed

Vorapaksaari toimed teistele ravimitele

In vitro metabolismi uuringud näitavad, et vorapaksaar ei põhjusta tõenäoliselt inimese CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6 kliiniliselt olulist inhibeerimist. Ei ole oodata CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 või CYP2D6 kliiniliselt märkimisväärset inhibeerimist M20 poolt. Lisaks ei ole oodata OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 ja OCT2 kliiniliselt olulist inhibeerimist vorapaksaari või M20 poolt. *In vitro* andmete põhjal ei indutseeri vorapaksaari pikaajaline manustamine tõenäoliselt põhiliste CYP isovormide vahendusel metaboliseeruvate ravimite metabolismi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja fertiilsuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvate annuste suukaudse toksilisuse uuringutes närilistel ja ahvidel olid peamised raviga seotud leiud kusepõie ja kusejuha hüperplaasia hiirtel, maksaveresoonte trombid, lümfikoe nekroos ja võrkkesta vakuolisatsioon rottidel ning fosfolipidoos kõikidel liikidel. Fosfolipidoos tekib inimestel ja loomadel heakskiidetud ohutuspiirides ja oli pöörduv. Selle leiu kliiniline tähtsus on praegu teadmata.

Embrüo/loote arengu uuringutes ei täheldatud häireid rottidel ja küülikutel ekspositsiooni väärtustega, mis ületasid piisaval määral inimesele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi. Rottidega teostatud pre- ja postnataalsetes uuringutes ilmnesisid vaid mõned vastuolulised arenguhäired ekspositsiooni väärtustega, mis ületasid piisaval määral inimesele soovitatava annuse (2,08 mg vorapaksaari) kasutamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi. Üldine pre- ja postnataalsete arenguhäirete mittetekkimise tase oli 5 mg/kg/ööpäevas ((emastel loomadel) 6,8 korda enam kui inimese ekspositsioon püsikontsentratsioonil 2,5 mg ööpäevas).

Vorapaksaari puudus mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele ekspositsiooni väärtustega, mis ületasid piisaval määral inimesele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavaid ekspositsiooni väärtusi.

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei olnud vorapaksaar mutageenne ega genotoksiline.

Vorapaksaar ei pikendanud veritsusaega mitteimprimaatidel manustamisel monoteraapiana annuses 1 mg/kg. Veritsusaeg pikenes vähesel määral ainult atsetüülsalitsüülhappe manustamisel või kombinatsioonis vorapaksaariga. Atsetüülsalitsüülhappe, vorapaksaari ja klopidoogreeli kombineeritud manustamine põhjustas veritsusaja olulist pikenemist. Inimese trombotsüütide rikka plasma ülekanne normaliseeris veritsusaja koos arahhidoonhappe poolt indutseeritud, kuid mitte ADP- või TRAP-indutseeritud *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni osalise taastumisega. Trombotsüütide vaesel plasmal ei olnud toimet veritsusaegadele ega trombotsüütide agregatsioonile. (Vt lõik 4.4.)

Vorapaksaariga seotud kasvaja ei täheldatud 2-aastastes rottide ja hiirte uuringutes, kus rottidele manustati suukaudseid annuseid kuni 30 mg/kg ööpäevas ja hiirtele kuni 15 mg/kg ööpäevas (nende

annuste kasutamisel rottidel ja hiirtel saavutatud vorapaksaari ekspositsiooni väärtused plasmas on vastavalt 8,9 ja 30 korda suuremad kui soovitatavad terapeutilised ekspositsiooni väärtused inimestel).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Povidoon (E1201)
Magneesiumstearaat (E572)

Õhukene polümeerikate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend 7, 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiinium/ alumiinium blistrilehtedes.
Pakend 10 või 50 õhukese polümeerikattega tabletiga alumiinium/ alumiinium üksikannustatavates blistrilehtedes.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

▪ **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

▪ **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zontivity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vorapaksaar

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,08 mg vorapaksaari (vorapaksaarsulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/976/001 7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/976/002 10 x 1 (üksikannustatavat) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/976/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/976/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/976/005 50 x 1 (üksikannustatavat) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/976/006 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

zontivity

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zontivity 2 mg tabletid
Vorapaksaar

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER - üksikannustatav

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zontivity 2 mg tabletid
Vorapaksaar

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zontivity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vorapaksaar

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zontivity ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zontivity võtmist
3. Kuidas Zontivityt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zontivityt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zontivity ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zontivity

Zontivity sisaldab toimeainena vorapaksaari ja kuulub ravimite rühma nimega tromboosivastased ehk vereliistakute kokku kleepumise vastased ravimid.

Vereliistakud on vererakud, mis aitavad verel normaalselt hüübida. Zontivity hoiab ära vereliistakute kokku kleepumise. Selle tulemusena väheneb verehüübe moodustumise ja sellega arterite (nt südamearterite) ummistumise võimalus.

Milleks Zontivityt kasutatakse

Zontivityt kasutatakse täiskasvanutel, kellel on olnud südamelihase infarkt või kellel on seisund, mida nimetatakse perifeersete arterite haiguseks (seda nimetatakse ka jalgade verevarustuse häireks).

Zontivityt kasutatakse selleks, et vähendada:

- uue südamelihase infarkti või insuldi tekkeohtu,
- võimalust surra südamelihase infarkti tagajärjel,
- erakorralise operatsiooni vajadust ummistunud südamearterite avamiseks.

Arst annab teile ka juhised atsetüülsalitsüülhappe või klopidoogreeli kohta (teised tromboosivastased ravimid), mida te peate koos Zontivityga võtma.

2. Mida on vaja teada enne Zontivity võtmist

Ärge võtke Zontivityt:

- kui teil on kunagi olnud insult või mini-insult (nimetatakse ka transitoorseks isheemiliseks atakiks, TIA);
- kui teil on olnud ajuverejooks;
- kui teil esineb praegu ebatavaline verejooks, näiteks aju-, mao- või sooleverejooks;
- kui olete vorapaksaarsulfaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui põete rasket maksahaigust.

Ärge võtke Zontivityt, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Zontivity võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zontivity võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on varem olnud probleeme vere hüübimatusega;
- teil on hiljuti olnud tõsine trauma või operatsioon;
- teile on plaanis teha operatsioon, kaasa arvatud kirurgiline hambaravi protseduur;
- teil on kunagi olnud maohaavandeid või väikeseid vohandeid sooles (jämesoole polüübid);
- teil on hiljuti olnud mao- või sooleverejooks;
- teil on aktiivne mao- või kaksteistsõrmiku haavand;
- teil on maksa- või neeruprobleemid;
- te kehakaal on alla 60 kg,
- te olete üle 75-aastane.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või te ei ole milleski kindel, pidage enne Zontivity võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teavitage Zontivity-ravist kõiki oma arste ja hambaarste. Nad peavad enne mis tahes operatsiooni või invasiivse protseduuri teostamist nõu pidama teile Zontivity-ravi määranud arstiga. Teie arst võib soovitada teil lõpetada Zontivity võtmine enne operatsiooni.

Kui teil tekib Zontivity võtmise ajal insult, mini-insult või ajuverejooks, peab arst lõpetama teie ravi Zontivityga. Järgige arstilt saadud juhiseid Zontivity-ravi lõpetamise kohta.

Üldiselt suurendavad verejooksuohu tromboosivastaste ravimite kasutamine, kõrgem vanus või madal kehakaal. Teie arst otsustab, kas see ravim sobib teile.

Lapsed ja noorukid

Zontivityt ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest ei ole teada, kas ravim on lastel ja noorukitel ohutu ja toimiv.

Muud ravimid ja Zontivity

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Zontivity võib mõjutada teiste ravimite toimet ning teised ravimid võivad mõjutada Zontivity toimet. Ärge võtke Zontivityt, kui teid praegu ravitakse prasugreeli või tikagreloriga (teised tromboosivastased ravimid). Kui teie arst määrab teile prasugreeli või tikagrelori, siis tuleb lõpetada Zontivity võtmine ja rääkida sellest oma arstiga.

Eriti tähtis on teavitada oma arsti, kui te võtate:

- itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli (kasutatakse seennakkuste raviks);
- ritonaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, sakvinaviiri (kasutatakse HIV/AIDS-i raviks);
- botsepreviiri, telapreviiri (kasutatakse C-hepatiidi viirusinfektsioonide raviks);
- karbamasepiini, fenütoiini (krambivastased ravimid);
- klaritromütsiini, telitromütsiini (kasutatakse infektsioonide raviks);
- rifampitsiini (kasutatakse tuberkuloosi ja teatud teiste infektsioonide raviks);

- nefasodooni (kasutatakse depressiooni raviks);
- antatsiide ja pantoprasooli (kasutatakse maoärrituse raviks);
- digoksiini (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks);
- varfariini, teisi suukaudseid tromboosivastaseid ravimeid, hepariini või väikese molekulmassiga hepariini (verd vedeldavad ravimid).

Kui te ei ole kindel, kas teie ravim on eespool loetletud, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Olge teadlik, milliseid ravimeid te võtate. Pidage nende nimekirja, et saaksite seda näidata oma arstile või apteekrile, kui teile määratakse uus ravim.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ei ole teada, kas Zontivity kahjustab teie sündimata last. Te otsustate koos oma arstiga, kas te võtate Zontivityt.

Kui te toidate last rinnaga, teavitage sellest oma arsti, sest ei ole teada, kas Zontivity eritub teie rinnapiima. Te otsustate koos oma arstiga, kas võtate Zontivityt või imetate. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Zontivity teie autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet.

Zontivity ja laktoos

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne Zontivity võtmist nõu pidama oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

3. Kuidas Zontivityt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett suu kaudu iga päev koos toiduga või ilma.

Kuluda võib vähemalt 7 päeva, enne kui Zontivity hakkab mõjuma. Teie arst otsustab, kas te peaksite Zontivityt võtma kauem kui 24 kuud.

Teie arst määrab, kas te peate Zontivity võtmise ajal võtma ka aspiriini, klopidooreeli või mõlemat.

Kui te võtate Zontivityt rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Zontivityt rohkem kui ette nähtud, siis võtke kohe ühendust arstiga või minge haiglasse. Võtke ravimi karp endaga kaasa. Teil võib olla suurenenud verejooksuohu.

Kui te unustate Zontivityt võtta

- Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see kohe, kui meelde tuleb. Ent kui järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, jätke unustatud annus võtmata.
- Ärge võtke kahekordset annust (korraga kahte annust), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zontivity võtmise

- Ärge lõpetage Zontivity võtmist ilma kõigepealt seda määranud arstiga nõu pidamata.
- Võtke Zontivityt regulaarselt seni, kuni teie arst teile seda määrab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Helistage kohe oma arstile, kui teil tekib järgnevast mis tahes insuldi sümptom, mis esineb aeg-ajalt:

- järsku tekkiv käe, jala või näo tuimus või nõrkus, eriti kui see esineb ainult ühel kehapoolel;
- järsku tekkiv segasus, raskendatud rääkimine või teistest arusaamine;
- järsku tekkiv kõndimisraskus või tasakaalu- või koordineerimisvõimehäire;
- järsku tekkiv pearinglus või tugev peavalu teadmata põhjusel.

Tugev verejooks on ebatavaline, kuid see võib olla eluohtlik. Helistage kohe oma arstile, kui teil tekib Zontivity võtmise ajal mõni järgnevatest verejooksu nähtudest või sümptomitest:

- rohke või peatumatu verejooks;
- ootamatu või kauakestev verejooks;
- uriini värvumine roosaks, punaseks või pruuniks;
- veriokse või kohvipaksu meenutav okse;
- punane või must (tõrvataoline) väljaheide;
- vere või verehüüvete köhimine.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage: võivad tekkida kuni ühel kasutajal 10-st

- ninaverejooksud,
- verevalumid.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel kasutajal 100-st

- madal punaste vereliblede arv (aneemia),
- igemete veritsemine,
- verevalum silmas,
- tavalisest suurem verejooks sisselõigetest või haavadest,
- kahelinägemine,
- maopõletik.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zontivityt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zontivity sisaldab

- Toimeaine on vorapaksaarsulfaat. Üks tablett sisaldab 2,08 mg vorapaksaari (vorapaksaarsulfaadina).
- Teised koostisosad
Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos (E468), povidoon (E1201), magneesiumstearaat (E572).
Õhukene polümeerikate: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Zontivity välja näeb ja pakendi sisu

Tabletid on kollased ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid suurusega 8,48 mm x 4,76 mm, mille ühel küljel on märgistus „351“ ja teisel MSD logo.

Pakendi suurused

Pakend 7, 28, 30 või 100 tabletiga alumiiniumist blistrilehtedes.

Pakend 10 või 50 tabletiga alumiiniumist üksikannustatavates blistrilehtedes.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Nederland

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.