

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zontivity 2 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 66,12 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zontivity est indiqué dans la réduction des événements athérothrombotiques chez les patients adultes

- ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM), administré en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) et, si nécessaire, avec du clopidogrel ; ou
- atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (AOMI), administré en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou, si nécessaire, avec du clopidogrel.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

IDM

La dose recommandée de Zontivity est de 2,08 mg par jour en une prise. Le traitement par Zontivity doit être instauré au plus tôt 2 semaines après un IDM et, de préférence, dans les 12 premiers mois suivant l'événement aigu (voir rubrique 5.1). Un délai d'action retardé (au minimum 7 jours) devrait être prévu au début d'un traitement par Zontivity. Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de Zontivity au-delà de 24 mois sont limitées. La poursuite du traitement après ce délai doit être basée sur une réévaluation individuelle des bénéfices/risques pour chaque patient.

AOMI

La dose recommandée de Zontivity est de 2,08 mg par jour en une prise. Le traitement initial par Zontivity dans l'AOMI symptomatique peut être instauré à tout moment.

En cas d'oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose de Zontivity, si la prochaine prise est prévue dans les 12 heures qui suivent, le patient doit sauter la dose oubliée, puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel.

Coadministration avec d'autres antiagrégants plaquettaires

IDM

Les patients traités par Zontivity doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique avec ou sans clopidogrel en fonction des indications et du traitement de référence. L'expérience clinique avec le prasugrel est limitée et il n'y a pas d'expérience avec le ticagrelor dans les études de phase III. Par conséquent, le vorapaxar ne doit pas être administré avec du prasugrel ou du ticagrelor. Le vorapaxar ne doit pas être instauré chez les patients traités par le prasugrel ou le ticagrelor et en cas de nécessité d'un traitement additionnel avec ces agents, le vorapaxar devrait être arrêté.

AOMI

Les patients traités par Zontivity doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique ou du clopidogrel en fonction des indications et du traitement de référence.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2). Cependant, une diminution de la fonction rénale constitue un facteur de risque de saignement et doit être prise en compte avant l'instauration d'un traitement par Zontivity. L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale. Par conséquent, Zontivity doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Une diminution de la fonction hépatique constitue un facteur de risque de saignement et doit être prise en compte avant l'instauration d'un traitement par Zontivity. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient présentant une insuffisance hépatique légère. Zontivity doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. En raison du peu d'expérience thérapeutique et d'un risque hémorragique augmenté chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, Zontivity est contre-indiqué chez de tels patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zontivity chez l'enfant âgé de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé peut être administré avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (voir rubrique 5.1).
- Antécédents d'hémorragie intracrânienne (HIC).
- Lésion hémorragique évolutive (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique général

Zontivity augmente le risque d'hémorragie, notamment d'HIC, voire parfois d'hémorragie fatale. Lors d'une administration en association avec une thérapie standard, le plus souvent de l'acide acétylsalicylique et une thiénoxydine, Zontivity entraîne une majoration du risque d'hémorragie modérée à sévère, telle que définie par les critères du groupe GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries*, utilisation globale de la streptokinase et du t-PA dans le traitement des occlusions artérielles coronaires), comparativement aux traitements de référence seuls (voir rubrique 4.8).

L'augmentation du risque d'hémorragie par Zontivity est proportionnelle au risque d'hémorragie sous-jacent du patient. Le risque d'hémorragie sous-jacent (ex. : traumatisme ou intervention chirurgicale récent[e], hémorragie gastro-intestinale récente ou récurrente, ou bien ulcère peptique évolutif) doit être pris en compte avant l'instauration du traitement par Zontivity. Les facteurs de risque hémorragique généraux comprennent : un âge avancé (toutefois, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé [voir rubrique 5.2]), un poids corporel faible et une diminution de la fonction hépatique ou rénale. Zontivity ne doit être prescrit dans ces sous-groupes qu'après une évaluation approfondie des risques et des bénéfices potentiels individuels et de la nécessité de co-administration avec d'autres médicaments qui peuvent augmenter le risque hémorragique. Les antécédents de troubles hémorragiques et l'utilisation concomitante de certains médicaments (ex. : anticoagulants, traitements fibrinolytiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine) peuvent également accroître le risque hémorragique chez les patients traités par Zontivity.

L'expérience concernant l'utilisation concomitante du vorapaxar avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux est limitée. L'administration concomitante de vorapaxar avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux peut augmenter le risque hémorragique et doit être évitée.

L'utilisation concomitante d'héparine (y compris d'héparine de bas poids moléculaire [HBPM]) peut être associée à un risque accru de saignement, la prudence est donc recommandée chez les patients traités avec vorapaxar.

Une hémorragie doit être suspectée chez tout patient hypotendu ayant récemment subi une coronarographie, une intervention coronarienne percutanée (ICP), un pontage aorto-coronarien (PAC), ou d'autres interventions chirurgicales, même en l'absence de tout signe d'hémorragie.

Patients avec un faible poids corporel (<60 kg)

En général, un poids <60 kg est un facteur de risque hémorragique. Dans l'essai clinique TRA 2°P – TIMI 50, un taux d'HIC plus élevé a été observé chez les patients traités par vorapaxar pesant <60 kg par rapport aux patients pesant ≥60 kg, y compris chez ceux ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux. Zontivity doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un poids corporel <60 kg.

Chirurgie

Le patient doit être averti de la nécessité d'informer les médecins et dentistes de son traitement par Zontivity préalablement à la planification de toute intervention chirurgicale ou à l'instauration de tout traitement par un nouveau médicament.

Dans l'essai clinique TRA 2°P-TIMI 50, bien que des saignements TIMI majeurs liés au pontage aorto-coronarien (PAC) aient été observés chez des patients traités par vorapaxar (voir rubrique 4.8), les patients ayant poursuivi leur traitement par vorapaxar lors d'un PAC n'ont pas montré de risque accru d'hémorragie majeure comparativement aux patients sous placebo. Les données concernant d'autres types d'intervention chirurgicale sont moins nombreuses, mais les données globales n'indiquent pas de risque excessif d'hémorragie majeure. Les patients subissant un PAC en urgence, une ICP, des interventions autres qu'un PAC, ou d'autres interventions invasives lors du traitement par Zontivity peuvent poursuivre le traitement. Toutefois, si un patient doit subir une intervention chirurgicale non

urgente, le traitement par Zontivity doit être interrompu au moins 30 jours avant l'intervention, si cela est cliniquement possible.

En raison de la longue demi-vie de Zontivity, l'interruption du traitement durant une brève période ne permet pas la prévention ou le contrôle d'un événement hémorragique aigu (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucun traitement connu permettant de supprimer l'effet antiagrégant de Zontivity. D'après les résultats des études précliniques des hémorragies lors du traitement par vorapaxar en addition à un traitement de fond associant acide acétylsalicylique et clopidogrel, l'hémostase pourrait éventuellement être restaurée par l'administration de plaquettes d'origine exogène. (voir rubrique 5.3).

Insuffisance hépatique sévère

Une insuffisance hépatique sévère accroît le risque hémorragique ; par conséquent, l'utilisation de Zontivity chez les patients concernés est contre-indiquée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale sévère

Une fonction rénale diminuée est un facteur de risque hémorragique et doit donc être pris en compte avant d'instaurer Zontivity. L'expérience thérapeutique est limitée chez les insuffisants rénaux sévères ou chez les patients présentant une maladie rénale en phase terminale. Par conséquent, Zontivity doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Arrêt du traitement par Zontivity

L'interruption du traitement par Zontivity doit être évitée. En cas de nécessité d'interruption temporaire du traitement par Zontivity, le traitement doit être repris dès que possible. En cas d'AVC, d'AIT ou d'HIC lors du traitement par Zontivity, le traitement doit être arrêté définitivement (voir rubriques 4.8 et 5.1). En cas de syndrome coronarien aigu (SCA) au cours du traitement par Zontivity, le traitement peut être poursuivi.

Lactose

Zontivity contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le vorapaxar

Le vorapaxar est principalement éliminé par métabolisation, notamment par le CYP3A. En outre, le vorapaxar est un substrat du CYP2J2 ; par conséquent, les inhibiteurs puissants du CYP2J2 peuvent potentiellement entraîner une augmentation de l'exposition au vorapaxar.

Inhibiteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante de kétoconazole (400 mg par jour en une prise) et de vorapaxar a significativement augmenté la C_{max} et l'ASC moyennes du vorapaxar, respectivement de 93 % et 96 %. L'utilisation concomitante de Zontivity avec de puissants inhibiteurs du CYP3A (ex. : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, clarithromycine, nefazodone, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, bocéprévir, télaprévir, téli-thromycine et conivaptan) doit être évitée.

Des données d'essais de phase III suggèrent que l'administration concomitante d'un inhibiteur faible à modéré du CYP3A lors du traitement par vorapaxar n'augmente pas le risque hémorragique et n'altère pas l'efficacité du vorapaxar. Aucune adaptation posologique du vorapaxar n'est nécessaire en cas d'administration d'inhibiteurs du CYP3A faibles à modérés.

Inducteurs puissants du CYP3A

L'administration concomitante de rifampicine (600 mg par jour en une prise) et de vorapaxar a entraîné une diminution sensible de la C_{max} et l'ASC moyennes du vorapaxar, respectivement de 39 % et 55 %. L'utilisation concomitante de Zontivity avec des inducteurs puissants (forts) du CYP3A (ex. : rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) doit être évitée.

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du vorapaxar n'a été observée suite à la coadministration quotidienne d'un antiacide à base d'hydroxyde d'aluminium/carbonate de magnésium, ou bien de pantoprazole (un inhibiteur de la pompe à protons).

Effets de vorapaxar sur d'autres médicaments

Digoxine

Le vorapaxar est un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), transporteur intestinal. L'administration concomitante de vorapaxar (40 mg) et de digoxine (0,5 mg en dose unique) a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la digoxine, respectivement de 54 % et 5 %. Aucune adaptation posologique de la digoxine ou de Zontivity n'est recommandée. Les patients traités par digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance si c'est cliniquement pertinent.

Substrats du CYP2C8

L'administration concomitante du vorapaxar n'a pas altéré la pharmacocinétique d'une dose unique de rosiglitazone (8 mg), substrat du CYP2C8 non commercialisé dans l'UE.

Anticoagulants

Lors de l'administration concomitante de Zontivity et de warfarine, aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie de la warfarine n'a été observée. L'expérience clinique concernant l'administration concomitante d'anticoagulants oraux et de vorapaxar est limitée ; en outre, aucune expérience concernant la coadministration avec des inhibiteurs oraux du facteur Xa ou du facteur IIa n'est disponible dans les essais de phase III du vorapaxar. L'administration concomitante de Zontivity et d'anticoagulants, par exemple la warfarine, et les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) doit être évitée (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'héparine (y compris HBPM) pourrait être associée à un risque accru de saignement, la prudence est donc recommandée chez les patients traités par Zontivity. (voir rubrique 4.4.)

Lors de l'administration concomitante de Zontivity et de prasugrel, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été mise en évidence. L'expérience avec le prasugrel est limitée et il n'y a pas d'expérience avec le ticagrelor dans les études de phase III du vorapaxar. Le vorapaxar ne doit pas être utilisé avec le prasugrel et le ticagrelor (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données fiables concernant l'utilisation du vorapaxar chez la femme enceinte. Aucun effet notable n'a été observé chez l'animal (voir rubrique 5.3). Zontivity ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'est pas établi que le vorapaxar soit excrété dans le lait maternel humain. Lors d'études chez le rat, l'excrétion du vorapaxar et/ou de ses métabolites dans le lait a été démontrée. En raison du potentiel inconnu d'effets indésirables chez l'enfant allaité, il convient d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Zontivity, en fonction de l'importance du médicament pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée concernant la fertilité chez le patient traité par Zontivity n'est disponible. Lors des essais chez l'animal, aucun effet sur la fertilité n'a été observé (voir section 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zontivity n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du traitement est l'hémorragie. Parmi les événements hémorragiques, l'épistaxis est la plus fréquente.

Les effets indésirables ont été évalués chez 19 632 patients traités par Zontivity [13 186 patients, dont 2 187 traités pendant plus de 3 ans, au cours de l'étude TRA 2°P TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) et 6 446 patients au cours de l'étude TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)]. Les effets indésirables d'hémorragie résumés dans le tableau 1 sont issus de l'étude TRA 2 P TIMI 50. Les effets indésirables non liés à l'hémorragie résumés dans le tableau 1 sont issus des deux études : TRA 2°P TIMI 50 et TRACER. (Voir Tableau 1)

Tableau résumant les effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organe.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Tableau résumant les effets indésirables

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Anémie
<i>Affections oculaires</i>		Hémorragie conjonctivale, diplopie
<i>Affections vasculaires</i>	Hématome	Hémorragie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Épistaxis	
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, méléna, hémorragie rectale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Tendance ecchymotique	Ecchymose, hémorragie cutanée
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Hématurie	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Contusion	Hémorragie due à une plaie

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables observés chez les patients en post-IDM ou dans l'AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT et traités par vorapaxar (n = 10 059) ou par placebo (n = 10 049) sont présentés ci-dessous.

Saignements

Définitions des catégories de saignement :

Critères GUSTO Sévères : hémorragie fatale, intracrânienne, ou accompagnée de troubles hémodynamiques nécessitant une intervention ;

Critères GUSTO Modérés : hémorragie nécessitant une transfusion de sang total ou de concentrés érythrocytaires, mais sans troubles hémodynamiques.

Critères TIMI Majeurs : hémorragie cliniquement apparente associée à une chute de l'hémoglobine > 50 g/l, ou une hémorragie intracrânienne.

Critères TIMI Mineurs : saignement cliniquement apparent associé à une chute de l'hémoglobine de 30 à 50 g/l.

Les résultats des critères d'évaluation des saignements chez les patients en post-IDM ou dans l'AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Saignements non liés à un PAC chez les patients en post-IDM ou dans l'AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT

	Placebo (n = 10 049)		Zontivity (n = 10 059)		Rapport de risque (HR) ^{†,‡} (IC à 95 %)	Valeur p [‡]
Critères d'évaluation	Patients présentant des événements (%)	% K-M*	Patients présentant des événements (%)	% K-M*		
Catégories de saignement GUSTO						
Sévère	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Modéré	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Catégories de saignement TIMI						
Majeur	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Mineur	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
HIC	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Hémorragie fatale	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* Estimations K-M à 1 080 jours

† Le rapport de risque est basé sur le groupe Zontivity vs le groupe placebo

‡ Le rapport de risque et la valeur p ont été calculés sur la base du modèle à risques proportionnels de Cox avec des covariables de traitement et des facteurs de stratification (maladie athérosclérotique qualifiante et utilisation prévue d'une thiénopyridine)

L'effet de Zontivity, comparativement au placebo, sur les hémorragies sévères ou modérées (critères GUSTO) a été cohérent sur l'ensemble des sous-groupes examinés.

Dans l'essai TRA 2°P - TIMI 50, 367 patients en post-IDM ou dans l'AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT ont subi un PAC. Les proportions de patients ayant subi un PAC et présenté des saignements liés au PAC sont précisées dans le Tableau 3. Ces proportions ont été similaires pour Zontivity et le placebo.

Tableau 3 : Saignements liés à un PAC

Patients en post-IDM ou dans l'AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Critères d'évaluation	Patients présentant des événements (%)	Patients présentant des événements (%)
Catégorie de saignement TIMI		
Majeur	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Population globale		
	Placebo (n = 230)	Zontivity (n=189)
Catégorie de saignement TIMI		
Majeur	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Les événements hémorragiques ont été traités de la même manière qu'avec d'autres antiagrégants plaquettaires, notamment en traitant la source de l'hémorragie tout en réalisant des soins de soutien.

Arrêt du médicament

Chez les patients en post-IDM ou dans l'AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, le taux d'arrêt du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables a été de 6,8 % dans le groupe Zontivity et de 6,9 % dans le groupe placebo. Le saignement a été l'effet indésirable qui a le plus fréquemment entraîné un arrêt du médicament à l'étude dans les deux groupes (3,0 % pour Zontivity et 1,8 % pour le placebo).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'inhibition plaquettaire par vorapaxar est progressive et réversible. Le traitement d'un surdosage suspecté doit prendre en charge les signes et les symptômes.

Le vorapaxar ayant une forte affinité pour les protéines, l'hémodialyse est peu susceptible d'être efficace dans le traitement d'un surdosage.

Chez l'homme, le vorapaxar a été administré par doses uniques allant jusqu'à 120 mg et doses quotidiennes de 5 mg pendant une durée allant jusqu'à 4 semaines sans que des effets indésirables dépendant de la dose aient été observés ou qu'un risque spécifique ait été identifié.

La transfusion de plaquettes peut être envisagée comme soin de soutien en cas d'hémorragie (voir rubrique 5.3).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, code ATC : B01AC26.

Mécanisme d'action

Le vorapaxar est un inhibiteur sélectif et réversible des récepteurs plaquettaires PAR-1 qui sont activés par la thrombine.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études *in vitro*, le vorapaxar inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Le vorapaxar inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par le peptide agoniste du récepteur de la thrombine (TRAP) sans altérer les paramètres de coagulation. Le vorapaxar n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire induite par d'autres agonistes tels que l'adénosine diphosphate (ADP), le collagène ou un mimétique du thromboxane.

Avec une dose de 2,5 mg de sulfate de vorapaxar (équivalent de 2,08 mg de vorapaxar) par jour, le vorapaxar entraîne systématiquement une inhibition ≥ 80 % de l'agrégation plaquettaire induite par le TRAP dans la semaine suivant l'instauration du traitement. La durée de l'inhibition plaquettaire est dose/concentration-dépendante. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le TRAP à un taux ≥ 80 % peut persister 2 à 4 semaines après l'arrêt de l'administration de doses de 2,5 mg de sulfate de vorapaxar. La durée de ces effets pharmacodynamiques est cohérente avec la demi-vie d'élimination du produit.

Le vorapaxar ayant une cible spécifique (PAR-1), le médicament n'a pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez le sujet sain et les populations de patients.

Dans des études chez le volontaire sain, aucune modification de l'expression de la forme soluble du ligand du CD40 (sCD40L) et de la sélectine P (plaquettaire), ou des paramètres des tests de coagulation (TT, TP, TCA, temps de thromboplastine partielle activé (aPTT), temps de coagulation par l'écarine) n'a été relevée après administration de doses uniques ou répétées (28 jours) de vorapaxar. Aucune modification significative des concentrations de la sélectine P, du sCD40L ou de la protéine C réactive à haute sensibilité (hsCRP) n'a été observée chez les patients traités par vorapaxar lors d'essais de phase 2/3.

Évaluation de l'effet de Zontivity sur l'intervalle QTc

L'effet du vorapaxar sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT et d'autres études. Le vorapaxar n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QTc à des doses uniques allant jusqu'à 120 mg.

Efficacité et sécurité clinique

Une diminution du taux du critère d'évaluation associant décès d'origine cardiovasculaire (CV), IDM, accident vasculaire cérébral et revascularisation coronarienne en urgence (RCU) a été mise en évidence avec Zontivity.

Les données cliniques prouvant l'efficacité de Zontivity chez les patients ayant des antécédents d'infarctus de myocarde, défini comme IDM spontané ≥ 2 semaines mais ≤ 12 mois proviennent de l'étude TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle menée chez des patients présentant des signes ou des antécédents d'athérosclérose impliquant le système vasculaire coronarien, cérébral ou périphérique. Les patients ont été randomisés dans des groupes recevant soit un traitement de 2,5 mg de vorapaxar par jour ($n = 13\,225$), soit un placebo ($n = 13\,224$) en association à un autre traitement standard. Le critère d'évaluation principal de l'étude était un critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC et RCU. Le critère d'évaluation secondaire était un critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC. La durée médiane de traitement par vorapaxar était de 823 jours (intervalle interquartile : 645 – 1 016 jours)

Les résultats obtenus pour le critère composite principal montrent un taux d'événements basés sur les estimations de Kaplan-Meier (K-M) à 3 ans de 11,2 % dans le groupe Zontivity versus 12,4 % dans le groupe placebo (rapport de risque [HR] : 0,88 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,82 à 0,95 ; $p = 0,001$) et démontrent la supériorité de Zontivity sur le placebo dans la prévention du décès CV, IDM, AVC et RCU.

Les résultats obtenus pour le critère secondaire clé d'efficacité montrent un taux d'événements basés sur les estimations de K-M à 3 ans de 9,3% dans le groupe Zontivity versus 10,5% dans le groupe placebo (HR : 0,87 ; IC à 95 % : 0,80 à 0,94 ; $p < 0,001$).

Bien que l'étude TRA 2°P - TIMI 50 n'ait pas été conçue en vue d'évaluer le bénéfice relatif de Zontivity dans des sous-groupes spécifiques de patients, le bénéfice clinique a été observé chez les patients recrutés après un récent IDM avéré par des antécédents d'IDM spontané datant de ≥ 2 semaines mais de ≤ 12 mois (population de patients en post-IDM ou en AOMI), sans antécédents d'AVC ou d'AIT. Parmi ces patients, 10 080 ont reçu Zontivity (8 458 en post-IDM et 1 622 en AOMI) et 10 090 ont reçu un placebo (8 439 en post-IDM et 1 651 en AOMI) en association avec le traitement standard de référence, à savoir une thérapie antiagrégante avec de l'acide acétylsalicylique et une thiénoopyridine. Parmi les patients qualifiés pour l'étude, présentant un IDM sans antécédents d'AVC ou d'AIT, 21% recevaient de l'acide acétylsalicylique sans thiénoopyridine, 1% recevaient une thiénoopyridine sans acide acétylsalicylique, et 77% recevaient à la fois de l'acide acétylsalicylique et une thiénoopyridine lors de leur inclusion dans l'étude. Parmi les patients qualifiés pour l'étude présentant une AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, 61% recevaient de l'acide acétylsalicylique sans thiénoopyridine, 8% recevaient une thiénoopyridine sans acide acétylsalicylique, et 27% recevaient à la fois l'acide acétylsalicylique et une thiénoopyridine lors de leur inclusion. Chez les patients en post-IDM et en AOMI, la durée médiane du traitement par Zontivity a été de 2,5 années (ne dépassant pas 4 années). La poursuite de ce traitement de fond lors de l'étude était soumise à la discrétion du médecin traitant, selon le protocole de soin standard.

La population de patients en post-IDM sans antécédents d'AVC ou d'AIT était composée à 88 % de Caucasiens, à 20 % de femmes et à 29 % de patients âgés d'au moins 65 ans, avec un âge médian de 58 ans et comprenait 21 % de diabétiques et 62 % de patients hypertendus. L'indice de masse corporelle médian était de 28.

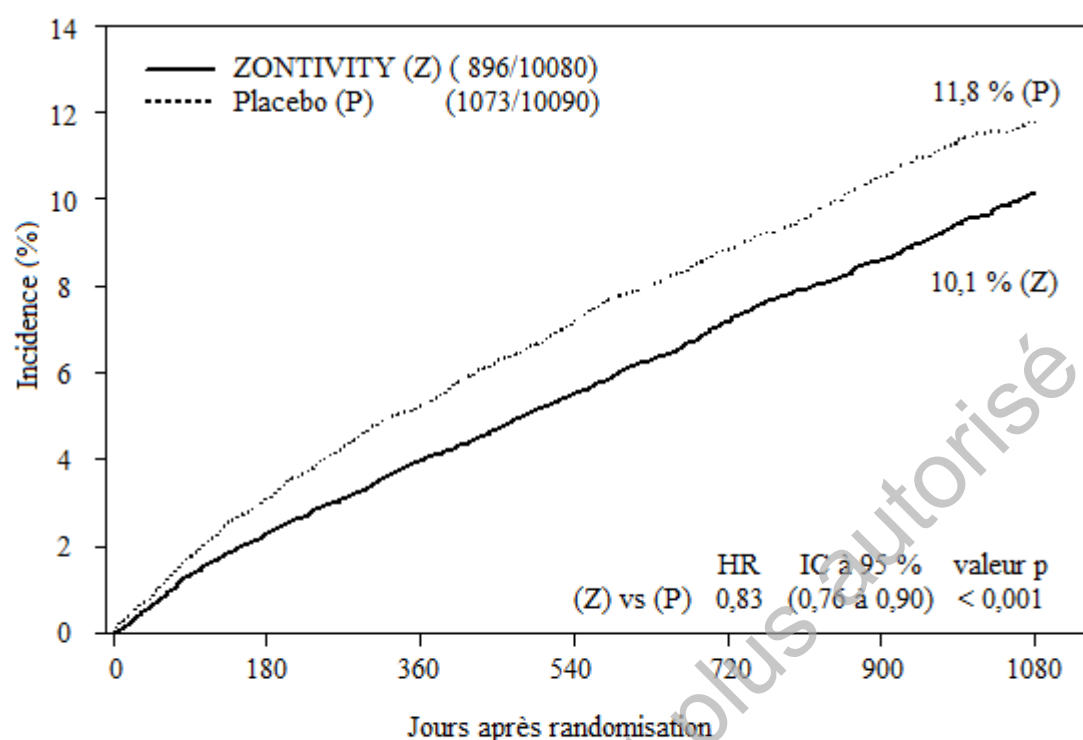
La population de patients en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT était composée à 90 % de Caucasiens, à 29 % de femmes et à 57 % de patients âgés d'au moins 65 ans ou plus, avec un âge médian de 66 ans et comprenait 35 % de diabétiques et 82 % de patients hypertendus. L'indice de masse corporelle médian était de 27.

Dans la cohorte de patients en post-IDM ou en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, les résultats observés pour les critères composites d'évaluation principal et secondaire clé sont cohérents à l'échelle de la population globale (voir Figure 1 et Tableau 4).

Parmi les patients présentant un IDM qualifiant, Zontivity a été instauré au plus tôt 2 semaines après l'IDM et dans les 12 premiers mois suivant l'événement aigu. Durant cette période, l'effet a été similaire quel que soit le laps de temps écoulé entre l'IDM permettant l'inclusion et l'instauration du traitement par Zontivity.

L'effet thérapeutique du vorapaxar au regard des critères d'évaluation principal et secondaire clé a été durable et persistant tout au long de l'étude TRA 2°P - TIMI 50.

Figure 1 : Délai avant la première survenue d'un décès CV, d'un IDM, d'un AVC ou d'une RCU chez les patients en post-IDM ou en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT



Nombre à risque :

ZONTIVITY (Z)	9745	9502	9261	7670	5394	2464
Placebo (P)	9659	9351	9087	7556	5364	2467

Tableau 4 : Critères d'évaluation de l'efficacité principal et secondaire clé chez les patients en post-IDM ou en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT

Critères d'évaluation	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Rapport de risque ^{†,§} (IC à 95 %)	Valeur p [§]
	Patients présentant des événements* (%)	% K-M [†]	Patients présentant des événements* (%)	% K-M [†]		
Critère principal d'évaluation de l'efficacité (décès CV/IDM/AVC/R CU)	1 073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 – 0,90)	<0,001
Décès CV	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
IDM	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
AVC	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
RCU	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			

	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Rapport de risque ^{†,§} (IC à 95 %)	Valeur p [§]
Critères d'évaluation	Patients présentant des événements* (%)	% K-M [†]	Patients présentant des événements* (%)	% K-M [†]		
Critère secondaire clé d'évaluation de l'efficacité (décès CV/IDM/AVC)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
Décès CV	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
IDM	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
AVC	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Chaque patient n'a été pris en compte qu'une seule fois (à la première survenue d'un événement) dans la synthèse de données utilisée pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité

[†] Estimations de K-M à 1 080 jours

[‡] Le rapport de risque est calculé à partir du groupe Zontivity vs le groupe placebo

[§] Modèle à risques proportionnels de Cox avec covariables de traitement et facteurs de stratification (maladie athérosclérotique qualifiante et utilisation prévue d'une thiényridine)

Dans la cohorte des patients en post-IDM ou en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT, l'analyse de l'évolution clinique net sur la base de multiples occurrences des critères d'évaluation (décès CV / MI / AVC / GUSTO sévère) est constante dans le temps à chaque mesure de contrôle (12, 18, 24, 30, et 36 mois) à des intervalles de 6 mois cumulatifs. (voir le tableau 5.)

Table 5: Multiples occurrences de résultats cliniques net (décès CV / MI / AVC / GUSTO sévère *) chez les patients en post-IDM ou en AOMI sans antécédents d'AVC ou d'AIT

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Rapport de risque ^{†,‡} (IC 95%)	Valeur p [‡]
Randomisation à 12 mois				
Total des événements	474	401	0,83 (0,73 - 0,95)	0,008
Patients avec un seul événement	337	269		
Patients avec deux événements	49	47		
Patients avec ≥3 événements	11	12		
Randomisation à 18 mois				
Total des événements	703	564	0,79 (0,71 - 0,89)	<0,001
Patients avec un seul événement	463	361		
Patients avec deux événements	82	67		
Patients avec ≥3 événements	21	21		
Randomisation à 24 mois				
Total des événements	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Patients avec un seul événement	554	456		
Patients avec deux événements	114	80		
Patients avec ≥3 événements	34	38		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Population spécifiques

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

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

Sujets âgés

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

Sexe

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

Poids

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

Type ethnique

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

Interactions médicamenteuses

Effets du vorapaxar sur d'autres médicaments

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique (E468)

Povidone (E1201)

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Lactose monohydré

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine (E1518)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 7, 28, 30, et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).

Boîte de 10 et 50 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformées unitaires (aluminium/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/14/976/001

EU/1/14/976/002

EU/1/14/976/003

EU/1/14/976/004

EU/1/14/976/005

EU/1/14/976/006

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

Date de première autorisation : 19 janvier 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zontivity 2 mg comprimés pelliculés
Vorapaxar

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie oral

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

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

Zontivity

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zontivity 2 mg comprimé
Vorapaxar

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

MSD

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Zontivity 2 mg, comprimé pelliculé vorapaxar

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

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

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

Que contient cette notice

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

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

Qu'est-ce que Zontivity

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

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

Dans quel cas Zontivity est-il utilisé

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

Zontivity est utilisé en vue de diminuer les risques suivants :

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

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

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

Ne prenez jamais Zontivity :

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

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

Avertissements et précautions

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

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

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

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

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Zontivity

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

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

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

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

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

Grossesse et allaitement

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Zontivity et le lactose

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

3. Comment prendre Zontivity

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

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

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Zontivity

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

Si vous arrêtez de prendre Zontivity

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

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

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

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

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

Autres effets indésirables éventuels

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- saignements de nez
- formation de bleus

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Zontivity

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

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

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zontivity

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

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

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

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

Présentations :

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'AMM

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

Fabricant

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

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

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinsinfo@merck.com

United Kingdom

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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