

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zontivity 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 66,12 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zontivity je indiciran za smanjenje aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s

- infarktom miokarda (IM) u anamnezi, uz istodobnu primjenu acetilsalicilatne kiseline i, gdje je prikladno, klopidozela; ili
- simptomatskom bolešću perifernih arterija (engl. Peripheral Arterial Disease, PAD), uz istodobnu primjenu acetilsalicilatne kiseline ili, gdje je prikladno, klopidozela

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Infarkt miokarda

Preporučena doza lijeka Zontivity je 2,08 mg, a uzima se jedanput na dan. Liječenje lijekom Zontivity treba započeti najmanje 2 tjedna nakon IM-a i, po mogućnosti, unutar prvih 12 mjeseci nakon akutnog događaja (vidjeti dio 5.1). Na početku liječenja lijekom Zontivity treba očekivati odgođeni početak djelovanja (najmanje 7 dana). Podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Zontivity za period dulji od 24 mjeseca su ograničeni. Nastavak liječenja nakon tog perioda mora se temeljiti na ponovnoj procjeni koristi i rizika daljnjeg liječenja za svakog pojedinog bolesnika.

Bolest perifernih arterija

Preporučena doza lijeka Zontivity je 2,08 mg, a uzima se jedanput na dan. Kod bolesnika u kojih se Zontivity uvodi zbog simptomatskog PAD-a, terapija može započeti u bilo koje vrijeme.

Ako se propusti doza:

Bolesnik koji propusti dozu lijeka Zontivity mora preskočiti propuštenu dozu ako je do sljedeće predviđene doze preostalo 12 sati ili manje te uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Istodobna primjena s drugim antitrombotičnim lijekovima

Infarkt miokarda

Bolesnici koji uzimaju Zontivity moraju također uzimati acetilsalicilatnu kiselinu, s klopidogrelom ili bez njega, sukladno indikaciji ili standardima liječenja. Kliničko iskustvo s prasugrelom u ispitivanjima faze 3 je ograničeno, a iskustva s tikagrelorom nema. Stoga se vorapaksar ne smije primjenjivati s prasugrelom ni tikagrelorom. Liječenje vorapaksarom ne smije se započeti u bolesnika koji uzimaju prasugrel ili tikagrelor, a u slučaju potrebe za dodatnom terapijom tim lijekovima, liječenje vorapaksarom mora se prekinuti.

Bolest perifernih arterija

Bolesnici koji uzimaju Zontivity moraju također uzimati acetilsalicilatnu kiselinu ili klopidogrel sukladno indikaciji ili standardima liječenja.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Međutim, smanjena funkcija bubrega faktor je rizika za krvarenje te se mora uzeti u obzir prije početka liječenja lijekom Zontivity. Terapijsko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti je ograničeno. Stoga Zontivity treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Smanjena funkcija jetre je faktor rizika za krvarenje te se mora uzeti u obzir prije početka liječenja lijekom Zontivity. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Zontivity treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Zbog ograničenog terapijskog iskustva i povišenog inherentnog rizika od krvarenja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, Zontivity je u tih bolesnika kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zontivity u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Bolesnici s moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) u anamnezi (vidjeti dio 5.1).
- Bolesnici s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi.
- Bolesnici s bilo kojim aktivnim patološkim krvarenjem (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenit rizik od krvarenja

Zontivity povećava rizik od krvarenja, uključujući intrakranijalno krvarenje te ponekad krvarenje sa smrtnim ishodom. Kada se primjenjivao kao dodatak standardnom liječenju, uglavnom

acetilsalicilatnoj kiselini i tienopiridinu, u usporedbi s primjenom samo standardnoga liječenja, Zontivity je povećao rizik od umjerenog ili teškog krvarenja prema GUSTO kriterijima (engl. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries* - globalna primjena streptokinaze i tkivnog aktivatora plazminogena [TPA] za začepljene arterije) (vidjeti dio 4.8).

Zontivity povećava rizik od krvarenja proporcionalno bolesnikovu već postojećem riziku od krvarenja. Prije početka liječenja lijekom Zontivity mora se razmotriti već postojeći rizik od krvarenja (npr. nedavna trauma, nedavni kirurški zahvat, nedavno ili rekurentno gastrointestinalno krvarenje ili aktivna peptička ulkusna bolest). Općeniti faktori rizika za krvarenje uključuju stariju dob (međutim, nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba, vidjeti dio 5.2)), nisku tjelesnu težinu te smanjenu funkciju bubrega ili jetre. U tim se podskupinama Zontivity smije propisati samo nakon pažljive procjene mogućih rizika i koristi u pojedinog bolesnika te potrebe za istodobnom primjenom drugih lijekova koji bi dodatno mogli povećati rizik od krvarenja. Poremećaji hemostaze u anamnezi te istodobna primjena određenih lijekova (npr. antikoagulantna i fibrinolitička terapija te trajna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) također mogu povećati rizik od krvarenja u bolesnika koji uzimaju Zontivity.

Iskustvo s istodobnom primjenom vorapaksara s varfarinom ili drugim peroralnim antikoagulansima je ograničeno. Kombinacija vorapaksara s varfarinom ili drugim peroralnim antikoagulansima može povećati rizik od krvarenja i stoga je treba izbjegavati.

U bolesnika liječenih vorapaksarom istodobna primjena heparina (uključujući heparin male molekulske mase) može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja te se savjetuje oprez.

Na krvarenje treba posumnjati u svakog bolesnika koji ima hipotenziju, a nedavno je bio podvrgnut koronarnoj angiografiji, perkutanoj koronarnoj intervenciji (PKI), ugradnji prenosnice koronarnih arterija (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) ili nekom drugom kirurškom zahvatu, čak i ako bolesnik ne pokazuje nikakve znakove krvarenja.

Bolesnici niske tjelesne težine (<60 kg)

Općenito je tjelesna težina <60 kg faktor rizika za krvarenje. Među bolesnicima liječenima vorapaksarom u ispitivanju TRA 2°P - TIMI 50, uključujući one s moždanim udarom u anamnezi, u bolesnika tjelesne težine <60 kg primijećena je viša stopa intrakranijalnog krvarenja nego u bolesnika tjelesne težine ≥60 kg. Zontivity treba primjenjivati uz oprez u bolesnika tjelesne težine <60 kg.

Kirurški zahvati

Bolesnike treba upozoriti da obavijeste liječnike i stomatologe o uzimanju lijeka Zontivity prije nego što dogovore bilo koji kirurški zahvat, odnosno prije nego što uzmu bilo koji novi lijek.

Iako je u ispitivanju TRA 2°P - TIMI 50 u bolesnika liječenih vorapaksarom primijećeno obilno krvarenje vezano uz CABG prema TIMI kriterijima (vidjeti dio 4.8), bolesnici koji su nastavili liječenje vorapaksarom tijekom CABG-a nisu imali povećan rizik od obilnog krvarenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. O drugim vrstama kirurških zahvata dostupno je manje informacija, ali sveukupni dokazi ne ukazuju na prekomjeran rizik od obilnog krvarenja. Bolesnici koji se tijekom liječenja lijekom Zontivity podvrgavaju hitnom CABG-u, PKI-u, odnosno drugom hitnom kirurškom ili invazivnom zahvatu mogu nastaviti uzimati Zontivity. Međutim, u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, primjena lijeka Zontivity mora se prekinuti najkasnije 30 dana prije kirurškoga zahvata, ako je to klinički izvedivo.

Zbog dugog poluvijeka lijeka Zontivity, kratkotrajan prekid njegove primjene neće pridonijeti sprječavanju ni zbrinjavanju događaja akutnoga krvarenja (vidjeti dio 5.2). Nema poznate terapije kojom bi se poništio antitrombotični učinak lijeka Zontivity. S obzirom na rezultate pretkliničkih ispitivanja u kojima se istraživalo krvarenje tijekom primjene vorapaksara uz osnovnu terapiju acetilsalicilatnom kiselinom i klopogrelom, hemostaza bi se možda mogla ponovno uspostaviti primjenom transfuzije koncentrata trombocita (vidjeti dio 5.3.).

Teško oštećenje funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre povećava rizik od krvarenja; stoga je primjena lijeka Zontivity u tih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Smanjena funkcija bubrega faktor je rizika za krvarenje te se mora uzeti u obzir prije početka liječenja lijekom Zontivity. Terapijsko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti je ograničeno. Stoga Zontivity treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

Prekid liječenja lijekom Zontivity

Treba izbjegavati prekidanje liječenja lijekom Zontivity. Ako se primjena lijeka Zontivity mora privremeno prekinuti, ponovno je započnite što je prije moguće. Liječenje lijekom Zontivity mora se trajno obustaviti u bolesnika kod kojih tijekom terapije nastupi moždani udar, TIA ili intrakranijalno krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Bolesnici u kojih se tijekom liječenja lijekom Zontivity razvije akutni koronarni sindrom (AKS) mogu nastaviti uzimati Zontivity.

Laktoza

Zontivity sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na vorapaksar

Vorapaksar se prvenstveno eliminira metabolizmom, kojemu značajno pridonosi CYP3A. Osim toga, vorapaksar je i supstrat za CYP2J2; stoga postoji mogućnost da potentni inhibitori CYP2J2 povećaju izloženost vorapaksaru.

Potentni inhibitori CYP3A

Istodobna primjena ketokonazola (400 mg jedanput na dan) s vorapaksarom značajno je povećala srednju vrijednost C_{max} vorapaksara za 93%, a AUC-a za 96%. Nužno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Zontivity sa potentnim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, klaritromicinom, nefazodonom, ritonaviro, sakvina virom, nelfinavirom, indinavirom, boceprevirom, telaprevirom, telitromicinom i konivaptanom).

Podaci iz ispitivanja faze 3 upućuju na to da istodobna primjena slabog ili umjerenog inhibitora CYP3A s vorapaksarom ne povećava rizik od krvarenja i ne mijenja djelotvornost vorapaksara. Nije potrebno prilagođavati dozu vorapaksara u bolesnika koji uzimaju slabe do umjerene inhibitore CYP3A.

Potentni induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampina (600 mg jedanput na dan) s vorapaksarom značajno je smanjila srednju vrijednost C_{max} vorapaksara za 39%, a AUC-a za 55%. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Zontivity s potentnim induktorima CYP3A (npr. rifampinom, karbamazepinom i fenitoinom).

Lijekovi koji povišu želučani pH

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici vorapaksara nakon istodobne svakodnevne primjene antacida koji sadrži aluminijev hidroksid/magnezijev karbonat ili pantoprazola (inhibitora protonske pumpe).

Učinci vorapaksara na druge lijekove

Digoksin

Vorapaksar je slab inhibitor prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) u crijevima. Istodobna primjena vorapaksara (40 mg) i digoksina (jednokratna doza od 0,5 mg) povišala je C_{max} digoksina za 54%, a njegov AUC za 5%. Ne preporučuje se prilagođavati dozu digoksina ni lijeka Zontivity. Bolesnike koji uzimaju digoksin treba nadzirati sukladno kliničkoj potrebi.

Supstrati za CYP2C8

Istodobna primjena s vorapaksarom nije izmijenila farmakokinetiku jednokratne doze roziglitazona (8 mg), supstrata za CYP2C8 koji se ne nalazi na tržištu u EU.

Antikoagulansi

Kada se Zontivity primjenjivao istodobno s varfarinom, nije bilo promjena u farmakokinetici ili farmakodinamici varfarina. Kliničko iskustvo istodobne primjene peroralnih antikoagulansa s vorapaksarom je ograničeno, a nema iskustva s istodobnom primjenom peroralnih inhibitora faktora Xa ili faktora IIa u programu kliničkih ispitivanja vorapaksara faze 3. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Zontivity s antikoagulansima, npr. varfarinom i novim peroralnim antikoagulansima (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika liječenih lijekom Zontivity istodobna primjena heparina (uključujući heparin male molekulske mase) može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja te se savjetuje oprez (vidjeti dio 4.4.).

Kada se Zontivity primjenjivao istodobno s prasugrelom, nije primijećena klinički značajna farmakokinetička interakcija. Kliničko iskustvo s prasugrelom u ispitivanjima vorapaksara faze 3 je ograničeno, a iskustva s tikagrelorom nema. Vorapaksar se ne smije primjenjivati s prasugrelom ni tikagrelorom (vidjeti dio 4.2.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema pouzdanih podataka o primjeni vorapaksara u trudnica. Nisu primijećeni relevantni učinci u životinja (vidjeti dio 5.3). Zontivity se tijekom trudnoće smije uzimati samo ako moguća korist liječenja za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vorapaksar u majčino mlijeko. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se vorapaksar i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Budući da nije poznato može li Zontivity uzrokovati nuspojave u dojenčadi, potrebno je prekinuti ili dojenje ili primjenu lijeka Zontivity, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi kojima je primijenjen Zontivity. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zontivity ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava prijavljena tijekom liječenja je krvarenje. Među čestim događajima krvarenja, najčešća je epistaksa.

Nuspojave su procijenjene u 19 632 bolesnika liječenih lijekom Zontivity [13 186 bolesnika, uključujući 2187 bolesnika koji su se liječili dulje od 3 godine, iz ispitivanja TRA 2°P - TIMI 50 (engl. *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) i 6446 bolesnika iz ispitivanja TRACER (engl. *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. Nuspojave krvarenja iz ispitivanja TRA 2°P - TIMI 50 sažete su prikazane u Tablici 1. Nuspojave nevezane uz krvarenje iz ispitivanja TRA 2°P - TIMI 50 i TRACER sažete su prikazane u Tablici 1. (Vidjeti Tablicu 1).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		anemija
<i>Poremećaji oka</i>		konjunktivalno krvarenje, diplopija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hematom	krvarenje
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	epistaksa	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		gastritis, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje iz desni, melena, rektalno krvarenje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	pojačana sklonost nastanku modrica	ekhimoz, kožno krvarenje
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	hematurija	
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	kontuzija	krvarenje iz rane

Opis odabranih nuspojava

U nastavku su prikazane nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vorapaksar (n=10 059) ili placebo (n=10 049), a koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, no u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u.

Krvarenje

Definicije kategorija krvarenja:

Teško prema GUSTO kriterijima: sa smrtnim ishodom, intrakranijalno ili krvarenje koje narušava hemodinamiku i zahtijeva intervenciju.

Umjereno prema GUSTO kriterijima: krvarenje koje zahtijeva transfuziju pune krvi ili pakiranih crvenih krvnih stanica, ali ne narušava hemodinamiku.

Značajno prema TIMI kriterijima: klinički značajno krvarenje uz smanjenje hemoglobina za >50 g/l ili intrakranijalno krvarenje

Manje prema TIMI kriterijima: klinički značajno krvarenje uz smanjenje hemoglobina od 30-50 g/l.

Tablica 2 prikazuje rezultate za mjere ishoda povezane s krvarenjem u bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u.

Tablica 2: Krvarenja nevezana uz CABG u bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u

	Placebo (n=10 049)		Zontivity (n=10 059)		Omjer rizika ^{†,‡} (95% CI)	p- vrijednost [‡]
Mjere ishoda	Bolesnici s događajima (%)	K-M % [*]	Bolesnici s događajima (%)	K-M % [*]		
Kategorije krvarenja prema GUSTO kriterijima						
Teško	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Umjereno	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Kategorije krvarenja prema TIMI kriterijima						
Značajno	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Manje	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
Intrakranijalno krvarenje	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Krvarenje sa smrtnim ishodom	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* Kaplan-Meierova procjena nakon 1080 dana.

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

‡ Omjer rizika i p-vrijednost izračunavali su se na temelju Coxova modela proporcionalnog rizika (PH), u kojem su kovarijante bile liječenje i faktori stratifikacije (aterosklerotska bolest koja je bolesnika kvalificirala za ispitivanje i planirana primjena tienopiridina).

Učinak lijeka Zontivity na teško ili umjereno krvarenje prema GUSTO kriterijima u odnosu na placebo pokazao se dosljednim u svim ispitivanim podskupinama.

U ispitivanju TRA 2°P - TIMI 50, CABG-u je bilo podvrgnuto 367 bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u. Postotak bolesnika koji su bili podvrgnuti CABG-u i koji su imali krvarenje vezano uz CABG prikazan je u Tablici 3. Stope su bile slične i za Zontivity i za placebo.

Tablica 3: Krvarenja vezana uz CABG

Bolesnici koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Mjere ishoda	Bolesnici s događajima (%)	Bolesnici s događajima (%)
Kategorija krvarenja prema TIMI kriterijima		
Značajno	10 (5,1%)	11 (6,4%)
Ukupna populacija		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
Kategorija krvarenja prema TIMI kriterijima		
Značajno	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Događaji krvarenja zbrinjavali su se na isti način kao i kod drugih antitrombotičkih lijekova, uključujući uklanjanje izvora krvarenja uz istodobno liječenje.

Prekid primjene lijeka

U bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a nisu imali moždani udar ni TIA-u u anamnezi, stopa prekida primjene ispitivanoga lijeka zbog nuspojava iznosila je 6,8% uz Zontivity te 6,9% uz placebo. Kod oba je liječenja krvarenje bila najčešća nuspojava koja je dovela do prekida primjene ispitivanoga lijeka (3,0% uz Zontivity te 1,8% uz placebo).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Inhibicija trombocita pri liječenju vorapaksarom je postupna i reverzibilna. Liječenje u slučaju pretpostavljenoga predoziranja mora se usredotočiti na znakove i simptome.

Budući da se vorapaksar u velikoj mjeri veže za proteine, nije vjerojatno da će hemodijaliza biti djelotvorna u liječenju predoziranja.

U ljudi se vorapaksar primjenjivao u jednokratnim dozama do 120 mg na dan i dnevnim dozama od 5 mg tijekom najviše 4 tjedna, a da pritom nisu primijećeni štetni događaji povezani s dozom niti je identificiran neki specifičan rizik.

Kao potporna terapija u slučaju krvarenja može se razmotriti transfuzija trombocita (vidjeti dio 5.3).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, inhibitori agregacije trombocita (osim heparina), ATK
oznaka: B01AC26.

Mehanizam djelovanja

Vorapaksar je selektivan i reverzibilan inhibitor PAR-1 receptora na trombocitima koje aktivira trombin.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima *in vitro*, vorapaksar inhibira trombinom induciranu agregaciju trombocita. Osim toga, vorapaksar inhibira agregaciju trombocita induciranu peptidom koji aktivira trombinske receptore (engl. *thrombin receptor agonist peptide*, TRAP), a pritom ne utječe na koagulacijske parametre. Vorapaksar ne inhibira agregaciju trombocita induciranu drugim agonistima kao što su adenosin difosfat (ADP), kolagen ili tromboksanski mimetici.

Pri dozi vorapaksarsulfata od 2,5 mg na dan (što odgovara 2,08 mg vorapaksara), vorapaksar dosljedno ostvaruje inhibiciju TRAP-om inducirane agregacije trombocita od $\geq 80\%$ unutar tjedana dana od početka liječenja. Trajanje inhibicije trombocita ovisi o dozi i koncentraciji. Inhibicija TRAP-om inducirane agregacije trombocita na razini od $\geq 80\%$ može potrajati 2 do 4 tjedna nakon prekida primjene dnevne doze vorapaksarsulfata od 2,5 mg. Trajanje tih farmakodinamičkih učinaka u skladu je s poluvijekom eliminacije lijeka.

Budući da djeluje selektivno na ciljnu molekulu (PAR-1), vorapaksar ne utječe na ADP-om induciranu agregaciju trombocita u zdravih ispitanika ni u populacijama bolesnika.

Nakon primjene jednokratnih ili višekratnih (28 dana) doza vorapaksara u ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima, nisu zabilježene promjene u ekspresiji trombocitnog P-selektina i topljivog CD40

liganda (sCD40L) niti parametrima testova koagulacije (TV, PV, APTV, VK, VZ). U bolesnika liječenih vorapaksarom u kliničkim ispitivanjima faze 2/3 nisu primijećene značajne promjene koncentracija P-selektina, sCD40L i hs-CRP.

Ocjena učinka lijeka Zontivity na QTc interval

Učinak vorapaksara na QTc interval ocijenjen je u temeljitom ispitivanju QT intervala i drugim ispitivanjima. Vorapaksar nije imao nikakav učinak na QTc interval kada se primjenjivao u jednokratnim dozama do 120 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Pokazalo se da Zontivity smanjuje stopu mjere kombiniranog ishoda - smrti zbog kardiovaskularnog uzroka te nastupa IM-a, moždanog udara i hitne koronarne revaskularizacije (engl. *urgent coronary revascularization*, UCR).

Klinički dokazi o učinku lijeka Zontivity u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi, koji se definira kao spontani IM ≥ 2 tjedna, ali ≤ 12 mjeseci prije početka ispitivanja, proizlaze iz ispitivanja TRA 2°P - TIMI 50 (engl. *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*). Ispitivanje TRA 2°P - TIMI 50 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno u bolesnika koji su pokazivali znakove ili su u anamnezi imali aterosklerozu koja je zahvaćala srčani, moždani ili periferni vaskularni sustav. Bolesnici su bili randomizirani za primanje dnevne terapije vorapaksarsulfatom u dozi od 2,5 mg (n=13 225) ili placebom (n=13 224), kao dodatka drugoj standardnoj terapiji. Mjera primarnog ishoda ispitivanja objedinjavala je smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, IM, moždani udar i UCR. Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, IM i moždani udar objedinjeno su procjenjivani kao mjera sekundarnog ishoda. Medijan trajanja liječenja vorapaksarom iznosio je 823 dana (interkvartilni raspon: 645-1016 dana).

Rezultati mjere primarnog objedinjenog ishoda za djelotvornost pokazuju da je 3-godišnja stopa događaja po Kaplan-Meieru (K-M) iznosila 11,2% u skupini liječenoj lijekom Zontivity naspram 12,4% u skupini koja je primala placebo (omjer rizika [HR]: 0,88; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,82 do 0,95; p=0,001) te su pokazali da je Zontivity superioran u odnosu na placebo u prevenciji smrti zbog KV uzroka te IM-a, moždanog udara ili UCR-a.

Rezultati ključne mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost pokazuju da je 3-godišnja stopa događaja po Kaplan-Meieru iznosila 9,3% u skupini liječenoj lijekom Zontivity naspram 10,5% u skupini koja je primala placebo (HR: 0,87; 95% CI, 0,80 do 0,94; p <0,001).

Iako ispitivanje TRA 2°P - TIMI 50 nije bilo dizajnirano da ocijeni relativnu korist lijeka Zontivity u pojedinačnim podskupinama bolesnika, korist je bila najizraženija u bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje na temelju nedavnog IM-a, definiranog kao spontani IM ≥ 2 tjedna, ali ≤ 12 mjeseci prije početka ispitivanja (populacija bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD), a koji u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u. Među tim je bolesnicima njih 10 080 primalo Zontivity (8458 pretrpjelo IM, a 1622 ima PAD), a njih 10 090 placebo (8439 pretrpjelo IM, a 1651 ima PAD) kao dodatak standardnoj terapiji, uključujući antitrombocitnu terapiju acetilsalicilatnom kiselinom i tienopiridinom. Među bolesnicima s IM-om koji u anamnezi nisu imali moždani udar ili TIA-u, njih 21% primalo je acetilsalicilatnu kiselinu bez tienopiridina, 1% primalo je tienopiridin bez acetilsalicilatne kiseline, a 77% primalo je i acetilsalicilatnu kiselinu i tienopiridin, kada su bili uključeni u ovo ispitivanje. Među bolesnicima s PAD-om koji u anamnezi nisu imali moždani udar ili TIA-u, njih 61% primalo je acetilsalicilatnu kiselinu bez tienopiridina, 8% primalo je tienopiridin bez acetilsalicilatne kiseline, a 27% primalo je i acetilsalicilatnu kiselinu i tienopiridin kada su bili uključeni u ispitivanje. U bolesnika koji su pretrpjeli IM i bolesnika s PAD-om, medijan trajanja liječenja lijekom Zontivity iznosio je 2,5 godine (najviše 4 godine). Ta se osnovna terapija trebala nastaviti i tijekom ispitivanja prema odluci liječnika, sukladno standardnom liječenju.

Među populacijom bolesnika koji su pretrpjeli IM, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, njih 88% bili su bijelci, 20% bile su žene, a 29% ih je bilo u dobi od ≥ 65 godina, dok je medijan dobi

iznosio 58 godina; populacija je uključivala bolesnike s dijabetesom (21%) i bolesnike s hipertenzijom (62%). Medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 28.

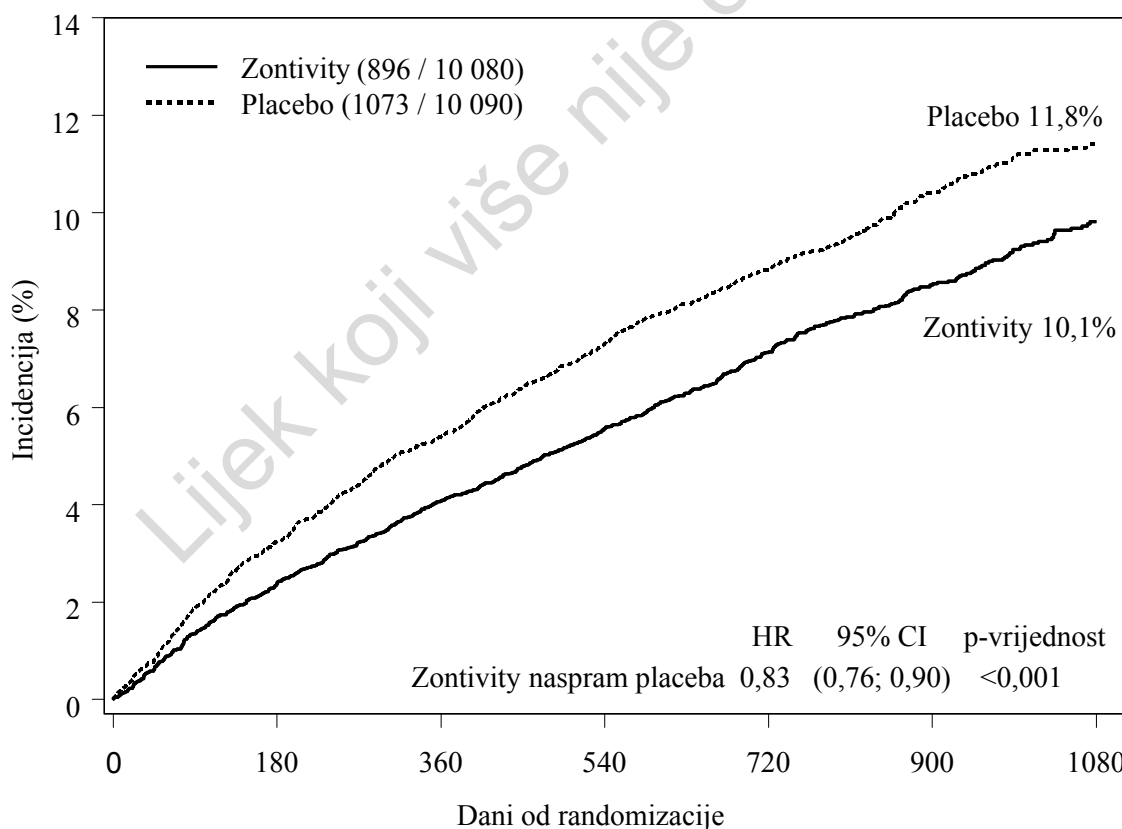
Među populacijom bolesnika s PAD-om koji u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, njih 90% bili su bijelci, 29% bile su žene, a 57% ih je bilo u dobi od ≥ 65 godina, dok je medijan dobi iznosio 66 godina; populacija je uključivala bolesnike s dijabetesom (35%) i bolesnike s hipertenzijom (82%). Medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 27.

U kohorti bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u, rezultati mjere primarnog ishoda i ključne mjere sekundarnog kompozitnog ishoda bili su sukladni onima u cjelokupnoj populaciji (vidjeti Sliku 1 i Tablicu 4).

Liječenje lijekom Zontivity započeto je najranije 2 tjedna nakon IM-a u bolesnika koje je IM kvalificirao za ispitivanje, a unutar prvih 12 mjeseci od akutnoga događaja. U tom je razdoblju učinak bio sličan neovisno o vremenu od IM-a koji je bolesnika kvalificirao za ispitivanje do početka terapije lijekom Zontivity.

Terapijski učinak vorapaksara na mjere primarnog ishoda i ključne mjere sekundarnog ishoda pokazao se dugotrajnim i održao se tijekom čitavog trajanja ispitivanja TRA 2°P - TIMI 50.

Slika 1: Vrijeme do prvoga nastupa smrti zbog KV uzroka te nastupa IM-a, moždanog udara ili UCR-a u bolesnika koji su pretrpjeli IM ili imaju PAD, a u anamnezi nisu imali moždani udar ni TIA-u



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

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

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

[†] K-M procjena nakon 1080 dana.

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

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

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

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

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Omjer rizika ^{†,‡} (95% CI)	p-vrijednost [‡]
Randomizirano do 12 mjeseci				
Ukupni događaji	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008

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

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

[†] Omjer rizika je vorapaksar skupina naspram placebo skupini.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Starije osobe

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

Spol

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

Tjelesna težina

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

Rasa

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

Učinci vorapaksara na druge lijekove

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

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

Film ovojnica

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/14/976/001
EU/1/14/976/002
EU/1/14/976/003
EU/1/14/976/004

EU/1/14/976/005
EU/1/14/976/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

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

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

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zontivity 2 mg filmom obložene tablete
vorapaksar

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

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

Zontivity

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Zontivity 2 mg tablete
vorapaksar

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – djeljiv na jedinične doze

1. NAZIV LIJEKA

Zontivity 2 mg tablete
vorapaksar

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zontivity 2 mg filmom obložene tablete vorapaksar

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Zontivity i za što se koristi

Što je Zontivity

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

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

Za što se koristi Zontivity

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

Zontivity se koristi kako bi se smanjila vjerojatnost:

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zontivity

Nemojte uzimati Zontivity:

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

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

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

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

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

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Zontivity

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

Osobito je važno je da obavijestite liječnika ako uzimate:

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

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

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

Trudnoća i dojenje

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

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Zontivity i laktoza

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

3. Kako uzimati Zontivity

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

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

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

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

Ako uzmete više lijeka Zontivity nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Zontivity

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

Ako prestanete uzimati Zontivity

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

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

4. **Moguće nuspojave**

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

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

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

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

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

Druge moguće nuspojave

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- krvarenje iz nosa,
- nastanak modrica.

Manje česte: javljaju se u do 1 na 100 osoba

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. **Kako čuvati Zontivity**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zontivity sadrži

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

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

Kako Zontivity izgleda i sadržaj pakiranja

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

Veličine pakiranja

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

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

Lijek koji više nije odobren