

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zontivity 2 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 66,12 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Filmuhúðuðu töflurnar eru gular, sporöskjulaga, 8,48 mm x 4,76 mm að stærð, merktar með „351“ á annarri hliðinni og vörumerki MSD á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zontivity er ætlað til að draga úr tíðni blóðsegamyndunar tengdum æðakölkun (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum með

- sögu um hjartadrep, gefið samhliða asetýlsalisýlsýru og, þar sem það á við, klópidógreli; eða
- útslagæðakvilla (Peripheral Arterial Disease (PAD)) með einkennum, gefið samhliða acetýlsalicýlsýru eða, þar sem það á við, klópidógreli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hjartadrep

Ráðlagður skammtur af Zontivity er 2,08 mg til inntölu einu sinni á sólarhring. Meðferð með Zontivity ætti að hefja a.m.k. 2 vikum eftir hjartadrep og helst innan fyrstu 12 mánaðanna frá bráðatilfellinu (sjá kafla 5.1). Búast má við töfum á upphafi verkunar (að minnsta kosti 7 dagar) þegar meðferð með Zontivity er hafin. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Zontivity umfram 24 mánuði. Áframhaldandi meðferð eftir þennan tíma verður að byggja á endurmati ávinnings og áhættu frekari meðferðar fyrir einstaklinginn.

Útslagæðakvilla

Ráðlagður skammtur af Zontivity er 2,08 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Fyrir sjúklinga sem eru að byrja á Zontivity vegna útslagæðakvilla með einkennum, má hefja meðferð hvenær sem er.

Ef gleymist að taka skammt:

Sjúklingur sem gleymir skammti af Zontivity á að sleppa skammtinum ef minna en 12 klst. eru fram að næsta áætlaða skammti og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Samhliðagjöf með öðrum segavarnarlyfjum

Hjartadrep

Sjúklingar sem taka Zontivity skulu einnig nota asetýlsalisýlsýru með eða án klópidógreis í samræmi við ábendingar þeirra eða hefðbundna meðferð. Í 3. stigs rannsóknum er takmörkuð klínísk reynsla af prasugreli og engin reynsla af ticagrelori. Þar af leiðandi ætti ekki að nota vorapaxar með prasugreli eða ticagrelori. Ekki á að hefja vorapaxar meðferð hjá sjúklingum sem eru að taka prasugrel eða ticagrelor og ef þörf er á viðbótarmeðferð með þessum lyfjum skal stöðva vorapaxar meðferð.

Útslagæðakvilli

Sjúklingar sem taka Zontivity skulu einnig nota asetýlsalisýlsýru eða klópidógreil í samræmi við ábendingar þeirra eða hefðbundna meðferð.

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hins vegar er skert nýrnastarfsemi áhættuþáttur blæðingar og skal hafa það í huga áður en meðferð með Zontivity er hafin. Takmarkörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi. Þar af leiðandi skal nota Zontivity með varúð hjá þeim sjúklingum.

Skert lifr starfsemi

Skert lifr starfsemi er áhættuþáttur blæðingar og skal hafa það í huga áður en meðferð með Zontivity er hafin. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifr starfsemi. Nota skal Zontivity með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi. Vegna takmarkaðrar meðferðarreynslu og aukinnar blæðingarhættu sem er til staðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi, á ekki að nota Zontivity hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zontivity hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töfluna má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Sjúklingar með sögu um heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast (TIA) (sjá kafla 5.1).
- Sjúklingar með sögu um blæðingu innan höfuðkúpu (ICH).
- Sjúklingar með einhverja virka blæðingu af völdum sjúkdóms (sjá kafla 4.4 og 4.8).
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).
- Alvarlega skert lifr starfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almenn blæðingarhætta

Zontivity eykur hættu á blæðingu, þ.m.t. blæðingu innan höfuðkúpu og stundum banvænni blæðingu. Þegar lyfið er gefið til viðbótar hefðbundinni meðferð, vanalega asetýlsalisýlsýru og thienópýridin lyfi, samanborið við hefðbundna meðferð eingöngu, jók Zontivity hættuna á miðlungs alvarlegri og

alvarlegri blæðingu samkvæmt GUSTO viðmiði (Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries) (sjá kafla 4.8).

Zontivity eykur hættuna á blæðingu í réttu hlutfalli við undirliggjandi blæðingarhættu sjúklingsins. Áður en meðferð með Zontivity er hafin skal hafa í huga undirliggjandi blæðingarhættu (t.d. nýlegir áverkar, nýleg skurðaðgerð, nýleg eða endurtekin blæðing í meltingarvegi eða virkt maga- eða skeifugarnarsár). Almennir áhættuþættir blæðinga eru meðal annars hækkandi aldur (þó er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá öldruðum (sjá kafla 5.2)), lág líkamsþyngd og skert nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hjá þessum undirhópum ætti eingöngu að ávísa Zontivity eftir vandlegt mat á hugsanlegri einstaklingsbundinni áhættu og ávinningi ásamt þörfinni fyrir samhliða lyfjagjöf sem getur aukið blæðingarhættuna enn frekar. Saga um blæðingarkvilla og samhliðanotkun ákveðinna lyfja (t.d. meðferð með segavarnarlyfja og fibrínsundrandi lyfjum og langvarandi notkun bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), sértækra serótónín endurupptökuhempla, serótónín noradrenalín endurupptökuhempla) getur einnig aukið blæðingarhættu hjá sjúklingum sem taka Zontivity.

Takmörkuð reynsla er af samhliðanotkun vorapaxars með warfaríni eða öðrum segavarnarlyfjum til inntöku. Samhliðagjöf vorapaxars og warfaríns eða annara segavarnarlyfja til inntöku, getur aukið blæðingarhættuna og hana ætti því að forðast.

Samhliðagjöf heparíns (þar meða talið heparíns með lágan sameindapunga) hjá sjúklingum sem fá vorapaxar meðferð gæti tengst aukinni hættu á blæðingu og skal því gæta varúðar.

Grunur um blæðingu ætti að vakna hjá sérhverjum sjúklingi sem er með lagþrýsting og hefur nýlega farið í kransæðamyndatöku, hjartaþræðingu með innngripi (PCI), hjáveituaðgerð (CABG) eða aðra skurðaðgerð, jafnvel þó að sjúklingur hafi engin einkenni blæðingar.

Sjúklingar með lága líkamsþyngd (<60 kg)

Almennt er líkamsþyngd <60 kg áhættuþáttur fyrir blæðingu. Hjá sjúklingum sem fengu vorapaxar í TRA 2°P - TIMI 50 rannsókninni, þar með talið þeim sem voru með sögu um heilaslag, var tíðni blæðinga innan höfuðkúpu hærri hjá sjúklingum sem vógu <60 kg samanborið við sjúklinga sem vógu ≥60 kg. Nota skal Zontivity með varúð hjá sjúklingum með líkamsþyngd <60 kg.

Skurðaðgerð

Sjúklingum skal ráðlagt að segja læknum og tannlæknum að þeir taki Zontivity, áður en einhver skurðaðgerð er áformuð og áður en eitthvert nýtt lyf er tekið.

Í TRA 2°P-TIMI 50 rannsókninni voru sjúklingar sem héldu áfram vorapaxar meðferð á meðan þeir fóru í hjáveituaðgerð (CABG) ekki í aukinni hættu á alvarlegri blæðingu samanborið við lyfleysu þó að meiriháttar TIMI blæðingar tengdar hjáveituaðgerðinni hafi komið fram hjá sjúklingum sem tóku vorapaxar (sjá kafla 4.8). Minni upplýsingar eru fyrirbyggjandi um aðrar skurðaðgerðir en heildargögn benda ekki til óhóflegrar hættu á meiriháttar blæðingu. Sjúklingar sem fara í bráða hjáveituaðgerð (CABG), hjartaþræðingu með innngripi (PCI), skurðaðgerð sem ekki er hjáveituaðgerð (non CABG) eða aðrar ífarandi aðgerðir á meðan þeir taka Zontivity geta verið áfram á Zontivity. Hins vegar ef skurðaðgerð er fyrirhuguð hjá sjúklingi skal hætta notkun Zontivity a.m.k. 30 dögum fyrir skurðaðgerð ef það er klínískt framkvæmanlegt.

Vegna langs helmingunartíma (sjá kafla 5.2) er ekki gagnlegt að gera hlé á notkun Zontivity í stuttan tíma til að koma í veg fyrir eða meðhöndla bráða blæðingu. Engin meðferð er þekkt til að snúa við hamlandi áhrifum Zontivity á blóðflögur. Byggt á niðurstöðum úr forklinískum rannsóknum sem rannsökuðu blæðingu þegar vorapaxar var gefið sem viðbót við asetýlsalisýlsýru og klópídógrei, gæti verið mögulegt að endurvirkja blæðingarstöðvun með því að gefa utanaðkomandi blóðflögur. (Sjá kafla 5.3.)

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Alvarlega skert lifrarstarfsemi eykur blæðingarhættu, því á ekki að nota Zontivity hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi er áhættuþáttur blæðingar og skal hafa það í huga áður en meðferð með Zontivity er hafin. Takmarkörkuð klínísk reynsla er hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnabilun á lokastigi. Þar af leiðandi skal nota Zontivity með varúð hjá þeim sjúklingum.

Notkun Zontivity hætt

Forðast skal að gera hlé á meðferð með Zontivity. Ef hætta verður notkun Zontivity tímabundið skal hefja meðferð aftur eins fljótt og auðið er. Hætta skal varanlega Zontivity meðferð hjá sjúklingum sem fá heilaslag, skammvinnt blóðþurrðarkast eða blæðingu innan höfuðkúpu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Sjúklingar sem fá bráða kransæðastíflu (ACS) á meðan Zontivity meðferð stendur geta haldið Zontivity meðferð áfram.

Laktósi

Zontivity inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Verkun annarra lyfja á vorapaxar

Brotthvarf vorapaxars verður aðallega vegna umbrots, með töluverðu framlagi frá CYP3A. Vorapaxar er einnig CYP2J2 hvarfefni, því er hugsanlegt að öflugir CYP2J2 hemlar leiði til aukinnar útsetningar fyrir vorapaxar.

Öflugir CYP3A hemlar

Samhliðagjöf ketocónazóls (400 mg einu sinni á sólarhring) og vorapaxars jók marktækt meðal C_{max} og AUC hjá vorapaxar um 93% og 96%, í þeirri röð. Forðast skal samhliðanotkun Zontivity með öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketocónazóli, itracónazóli, posacónazóli, clarithromýcín, nefazodoni, rítonavíri, saquinavíri, nelfinavíri, indinavíri, boceprevíri, telaprevíri, telithromícín og conivaptani).

Upplýsingar úr 3. stigs rannsóknnum benda til að samhliðagjöf veiks eða í meðallagi öflugs CYP3A hemils með vorapaxari auki ekki blæðingarhættu eða breyti verkun vorapaxars. Ekki þarf að aðlaga skammta vorapaxars hjá sjúklingum sem taka veika eða í meðallagi öfluga CYP3A hemla.

Öflugir CYP3A örvar

Samhliðagjöf rifampíns (600 mg einu sinni á sólarhring) og vorapaxars dró verulega úr meðal C_{max} og AUC hjá vorapaxar um 39% og 55%, í þeirri röð. Forðast skal samhliðanotkun Zontivity með (öflugum) CYP3A örvum (t.d. rifampín, carbamazepín og phenytóín).

Lyf sem auka sýrustig (pH) magans

Enginn munur sem klínískt skiptir máli kom fram í lyfjahlvörfum vorapaxars við daglega samhliðagjöf álhydrioxíðs/magnesíumkarbónats sýrubindandi lyfja eða pantoprazóls (prótón-pumpu hemill).

Áhrif vorapaxars á önnur lyf

Digoxín

Vorapaxar er veikur hemill á þarfa P-glýkóprótein (P-gp) flutningsprótein. Samhliðagjöf vorapaxars (40 mg) og digoxíns (0,5 mg stakskammtur) jók C_{max} og AUC hjá digoxíni um 54% og 5%, í þeirri röð. Skammtaæðlögum fyrir digoxín og Zontivity er ekki ráðlögð. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá digoxín eftir klínískum ábendingum.

CYP2C8 hvarfefni

Samhliðagjöf með vorapaxar breytti ekki lyfjahlvörfum rosiglitazón stakskammts (8 mg), sem er CYP2C8 hvarfefni sem ekki er markaðsett á evrópska efnahagssvæðinu (EU).

Segavarnarlyf

Það voru engar breytingar á lyfjahlvörfum eða lyfhrifum warfaríns þegar Zontivity var gefið samhliða warfaríni. Takmörkuð klínísk reynsla er af samhliðagjöf segavarnarlyfja til inntöku og vorapaxars og engin reynsla er af inntöku hemla fyrir storkubátt Xa- eða storkubátt IIa í 3. stigs rannsóknnum

vorapaxars. Forðast skal samhliðagjöf Zontivity og segavarnarlyfja t.d. warfaríns og nýrra segavarnarlyfja til inntöku. (Sjá kafla 4.4)

Samhliðagjöf heparíns (þar meða talið heparíns með lágan sameindapunga) hjá sjúklingum sem fá Zontivity meðferð gæti tengst aukinni hættu á blæðingu og skal því gæta varúðar. (Sjá kafla 4.4)

Ekki komu fram neinar klínískt mikilvægar milliverkanir lyfjahvarfa þegar Zontivity var gefið samhliða prasugreli. Í 3. stigs rannsóknum vorapaxars er takmörkuð reynsla af prasugreli og engin reynsla af ticagrelori. Ekki má nota vorapaxar með prasugreli eða ticagrelori (sjá kafla 4.2.).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar áreiðanlegar upplýsingar liggja fyrir um notkun vorapaxar á meðgöngu. Engin áhrif sem skipta máli komu fram hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Zontivity skal aðeins nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort vorapaxar skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Tilraunir á rottum hafa sýnt að vorapaxar og/eða umbrotsefni þess skiljast út í mjólk. Vegna óvissu um hugsanlegar aukaverkanir Zontivity hjá ungbörnum á brjósti skal hætta brjóstagjöf eða hætta notkun Zontivity með mikilvægi lyfsins fyrir móðurina í huga.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um frjósemi manna sem fá Zontivity. Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýratilraunum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zontivity hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá meðan á meðferð stendur er blæðing. Á meðal algengu blæðingartilvikanna eru blóðnasir sú algengasta.

Aukaverkanir voru metnar hjá 19.632 sjúklingum sem fengu Zontivity [13.186 sjúklingar úr TRA 2°P TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) rannsókninni, þar af 2.187 sjúklingar sem voru meðhöndlaðir í meira en 3 ár og 6.446 sjúklingar úr TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) rannsókninni]. Blæðingaraukaverkanirnar í töflu 1 eru teknar saman úr TRA 2°P TIMI 50 rannsókninni. Aukaverknirnar í töflu 1 sem ekki eru blæðingar eru teknar saman úr bæði TRA 2°P TIMI 50 and TRACER rannsókninni. (Sjá töflu 1.)

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Table 1: Tafla yfir aukaverkanir

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Blóðleysi
Augu		Blæðing í táru, tvísýni

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar
<i>Æðar</i>	Margúll	Blæðing
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Blóðnasir	
<i>Meltingarfæri</i>		Magabólga, blæðing í meltingarvegi, blæðing úr tannholdi, svartar hægðir, blæðing í endaparmi
<i>Húð og undirhúð</i>	Aukin tilhneiging fyrir marblettum	Flekkblæðingar, húðblæðingar
<i>Nýru og þvagfæri</i>	Blóðmiga	
<i>Averkar og eitranir</i>	Mar	Sárablæðingar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu vorapaxar meðferð (n=10.059) og lyfleysumeðferð (n=10.049) og höfðu fengið hjartadrep (post-MI) eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA), eru taldar upp hér á eftir.

Blæðing

Skilgreiningar á flokkun blæðingar:

GUSTO alvarleg: Banvæn, innan höfuðkúpu eða blæðing sem veldur blóðaflfræðilegri hættu og kallar á inngrip;

GUSTO í meðallagi alvarleg: Blæðing sem kallar á blóðgjöf heilblóðs eða gjöf rauðkornaþykknis, án blóðaflfræðilegrar hættu.

TIMI meiriháttar: Klínískt greinanleg sem minnkun blóðrauða um >50 g/l eða blæðing innan höfuðkúpu.

TIMI minniháttar: Klínískt greinanleg sem minnkun blóðrauða um 30-50 g/l.

Niðurstöður fyrir endapunkta blæðingar hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep (post-MI) eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA) eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Blæðingar sem ekki tengjast hjáveituaðgerð (non-CABG) hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA)

	Lyfleysa (n=10.049)		Zontivity (n=10.059)		Áhættuhlutfall ^{†,‡} (95% CI)	p-gildi [‡]
Endapunktur	Sjúklingar með tilvik (%)	K-M %*	Sjúklingar með tilvik (%)	K-M %*		
GUSTO blæðingaflokkun						
Alvarleg	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Í meðallagi alvarleg	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
TIMI blæðingaflokkun						
Meiriháttar	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Minniháttar	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
Blæðing innan höfuðkúpu (ICH)	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Banvæn blæðing	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* K-M (Kaplan-Meier) mat eftir 1.080 daga

† Áhættuhlutfall er Zontivity hópurinn á móti lyfleysuhópnum

‡ Áhættuhlutfall og p-gildi voru reiknuð út frá Cox PH líkani með meðferðarbreytum og lagskiptingarþáttum (skilmerki æðakölkunarsjúkdóms uppfyllt og notkun thienópýridín lyfja fyrirhuguð)

Verkun Zontivity á GUSTO alvarlega eða í meðallagi alvarlega blæðingu miðað við lyfleysu var sambærileg hjá undirflokkum sem voru rannsakaðir.

Í TRA 2°P - TIMI 50 rannsókninni gengust 367 sjúklingar sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila undir hjáveituaðgerð (CABG). Hlutfall sjúklinga sem gekkst undir hjáveituaðgerð og fengu blæðingu tengda aðgerðinni er sýnt í töflu 3. Tíðni var svipuð hjá Zontivity og lyfleysu.

Tafla 3: Blæðingar tengdar hjáveituaðgerðum (CABG)

Sjúklingar sem hafa fengið hjartadrep eða eru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA)		
	Lyfleysa (n=196)	Zontivity (n=171)
Endapunktur	Sjúklingar með tilvik (%)	Sjúklingar með tilvik (%)
TIMI blæðingaflokkun		
Meiriháttar	10 (5,1%)	11 (6,4%)
Heildarþýði		
	Lyfleysa (n=230)	Zontivity (n=189)
TIMI blæðingaflokkun		
Meiriháttar	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Blæðingartilvik voru meðhöndluð á sama hátt og hjá öðrum segavarnarlyfjum, þar með talið að bregðast við orsök blæðingarinnar á meðan stuðningsmeðferð var veitt.

Notkun lyfs hætt

Hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA) var tíðni þeirra sem hætti á rannsóknarlyfinu vegna aukaverkana 6,8% í Zontivity-hópnum og 6,9% hjá lyfleysuhópnum. Blæðing var algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að hætt var notkun rannsóknarlyfs í báðum meðferðarhópum (3,0% hjá Zontivity og 1,8% hjá lyfleysu).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Bæling blóðflagna með vorapaxari er stigvaxandi og afturkræf. Meðferð við ætlaðri ofskömmtnun skal miðuð út frá einkennum.

Þar sem vorapaxar er að verulegu leyti próteinbundið er ólíklegt að blóðskilun sé gagnleg sem meðferð við ofskömmtnun.

Vorapaxar hefur verið gefið mönnum í allt að 120 mg stökum skammti og í 5 mg sólarhringsskammti í allt að 4 vikur án þess að skammtaháðar aukaverkanir hafi komið fram eða sérstök áhætta.

Íhuga má blóðflögugjöf sem stuðningsmeðferð ef blæðing kemur fram (sjá kafla 5.3).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, lyf sem hindra samloðun blóðflagna önnur en heparín, ATC-flokkur: B01AC26.

Verkunarháttur

Vorapaxar er sértækur og afturkræfur hemill á PAR-1 viðtaka á blóðflögum sem virkjast af trombíni.

Lyfhrif

Vorapaxar hindrar samloðun blóðflagna af völdum trombíns í *in vitro* rannsóknum. Auk þess hindrar vorapaxar samloðun blóðflagna af völdum trombínviðtaka örvunarpeptíðs (TRAP), án þess að hafa áhrif á storkupætti. Vorapaxar hindrar ekki samloðun blóðflagna af völdum annarra örva svo sem adenosín dífosfats (ADP), kollagens eða thromboxan hermís (thromboxane mimetic).

Við daglegan skammt af 2,5 mg af vorapaxar súlfati (sem jafngildir 2,08 mg af vorapaxari) nær vorapaxar jafnan $\geq 80\%$ hindrun á TRAP-örvaðri blóðflögusamloðun á innan við viku eftir að meðferð er hafin. Tímalengd hindrunar á samloðun blóðflagna er háð skammti og þéttni. Hindrun á TRAP-örvaðri blóðflögusamloðun sem nemur $\geq 80\%$ getur varað í 2 til 4 vikur eftir að hætt er að taka daglegan 2,5 mg skammt af vorapaxar súlfati. Tímalengd þessara lyfhrifa er í samræmi við helmingunartíma útskilnaðar lyfsins.

Í samræmi við að vorapaxar hefur sértæka verkun á ákveðna sameind (PAR-1), hefur vorapaxar engin áhrif á ADP-örvaða samloðun blóðflagna hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum.

Í rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum voru engar breytingar á tjáningu P-selectíns og leysanlegs CD40 bindils (ligand) (sCD40L) í blóðflögum eða gildum storkuprófa (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) eftir gjöf staks skammts af vorapaxar eða gjöf endurtekinna skammta (í 28 daga). Engar

breytingar sem hafa þýðingu komu fram á þéttni P-selectíns, sCD40L og hs-CRP hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vorapaxari í 2. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum.

Mat á áhrifum Zontivity á QTc bil

Áhrif vorapaxars á QTc bilið var metið í ítarlegri QT-rannsókn og öðrum rannsóknum. Vorapaxar hefði engin áhrif á QTc bilið við staka skammta sem voru allt að 120 mg.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á að Zontivity dregur úr tíðni samsetts endapunkts sem samanstendur af hjartadaða, hjartadrep (MI), heillaslagi og bráðri hjáveituaðgerð á kransæðum (urgent coronary revascularization (UCR)).

Klínísk rök fyrir verkun Zontivity hjá sjúklingum með sögu um hjartadrep, skilgreint sem fyrirvaralaust hjartadrep ≥ 2 vikum en ≤ 12 mánuðum áður, er fengin frá TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) rannsókninni. TRA 2°P –TIMI 50 var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með vísbendingar eða sögu um æðakölkun í kransæðum, heilæðum eða útæðakerfinu. Sjúklingum var slembiraðað til að fá daglega meðferð með 2,5 mg af vorapaxar súlfati ($n=13.225$) eða lyfleysu ($n=13.224$) sem viðbót við aðra hefðbundna meðferð. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var samsettur af hjartadaða, hjartadrep (MI), heillaslagi og bráðri hjáveituaðgerð á kransæðum. Samsetning hjartadaða, hjartadreps og heillaslags var metið sem annar endapunktur. Miðgildi meðferðarlengdar vorapaxars var 823 dagar (millifjórðungsbil: 645-1.016 dagar).

Niðurstöðurnar fyrir samsettan aðalendapunkt til að sýna verkun sýndu tíðni tilvika samkvæmt Kaplan-Meier (K-M) í 3 ár sem 11,2% hjá Zontivity hópnum samanborið við 12,4% í lyfleysuhópnum (Áhættuhlutfall [HR]: 0,88; 95% öryggisbil [CI], 0,82 til 0,95; $p=0,001$) og sýndu yfirburði Zontivity umfram lyfleysu í að fyrirbyggja hjartadaða, hjartadrep, heillaslag eða bráða hjáveituaðgerð á kransæðum.

Niðurstöðurnar fyrir annan meginendapunkt til að sýna verkun, samkvæmt K-M í 3 ár sýna tíðni tilvika sem 9,3% hjá Zontivity hópnum samanborið við 10,5% hjá lyfleysuhópnum (HR: 0,87; 95% CI, 0,80 til 0,94; $p < 0,001$).

Þó að TRA 2°P – TIMI 50 rannsóknin hafi ekki verið hönnuð til að meta hlutfallslegan ávinning af Zontivity hjá einstökum undirhópum sjúklinga var ávinningurinn mest áberandi hjá sjúklingum sem voru teknir með í rannsóknina á grundvelli nýlegs hjartadreps samkvæmt sögu um skyndilegt hjartadrep ≥ 2 vikum, en ≤ 12 mánuðum áður (sjúklingar sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla), án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA). Af þessum sjúklingum fengu 10.080 Zontivity (8.458 sem höfðu fengið hjartadrep og 1.622 með útslagæðakvilla) og 10.090 fengu lyfleysu (8.439 sem höfðu fengið hjartadrep og 1.651 með útslagæðakvilla) í viðbót við hefðbundna meðferð, þ.m.t. segavarnarmedferð með asetýlsalisýlsýru og thienópýridín lyf. Af þeim sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, var 21% sjúklinganna að nota asetýlsalisýlsýru án thienópýridín lyfja, 1% var að nota thienópýridín lyf án asetýlsalisýlsýru og 77% voru að nota bæði asetýlsalisýlsýru og thienópýridín lyf þegar þeir voru teknir inn í rannsóknina. Af þeim sjúklingum sem höfðu útslagæðakvilla án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, var 61% sjúklinganna að nota asetýlsalisýlsýru án thienópýridín lyfja, 8% voru að nota thienópýridín lyf án asetýlsalisýlsýru og 27% voru að nota bæði asetýlsalisýlsýru og thienópýridín lyf þegar þeir voru teknir inn í rannsóknina. Hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep og þeim sem voru með útslagæðakvilla var miðgildi meðferðarlengdar með Zontivity 2,5 ár (allt að 4 ár). Þessari grunnmedferð átti að halda áfram meðan á rannsókninni stóð samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis í samræmi við hefðbundna meðhöndlun.

Sjúklingahópurinn sem hafði fengið hjartadrep, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila var 88% af hvítum kynstofni, 20% voru konur og 29% ≥ 65 ára með miðgildi aldurs 58 ár. Meðtaldir eru sjúklingar með sykursýki (21%) og sjúklingar með háþrýsting (62%). Miðgildi líkamspygndarstuðuls (BMI) var 28.

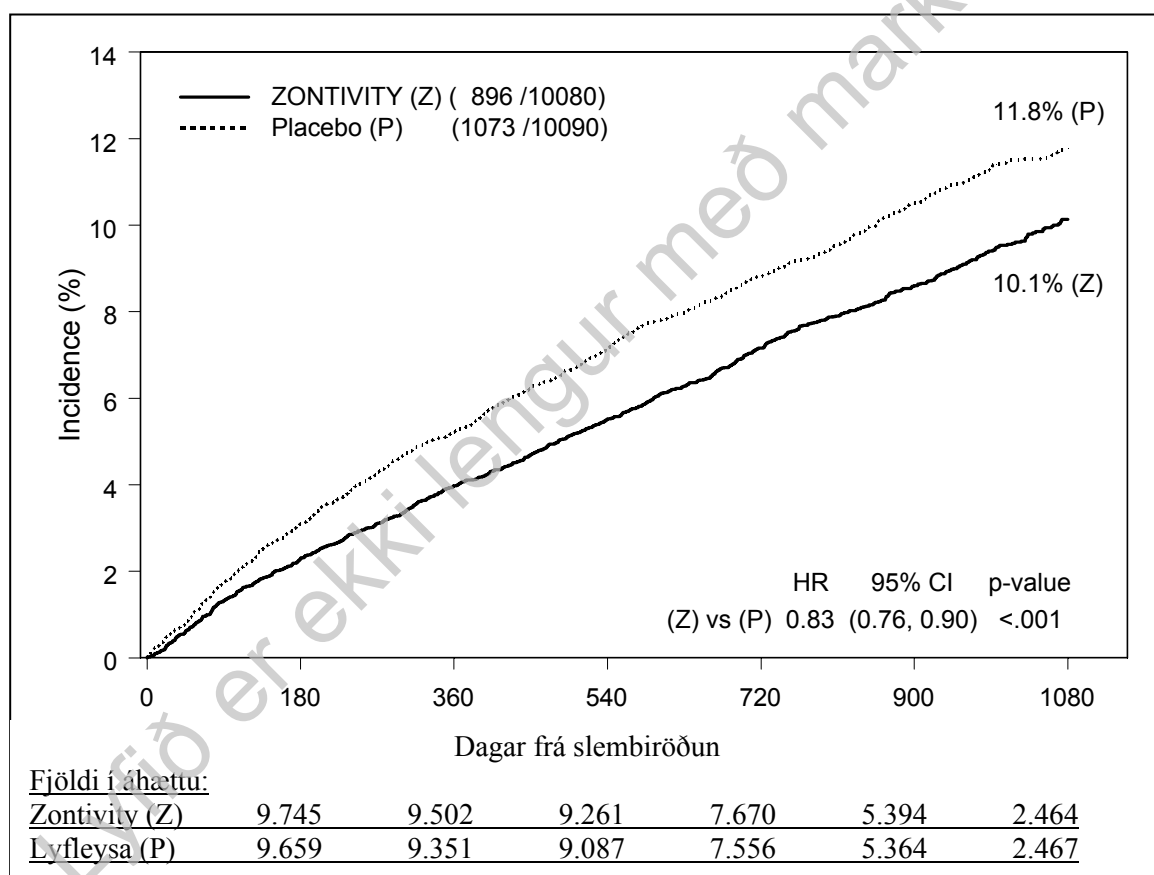
Sjúklingahópurinn sem var með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila var 90% af hvítum kynstofni, 29% voru konur og 57% ≥ 65 ára með miðgildi aldurs 66 ár. Meðtaldir eru sjúklingar með sykursýki (35%) og sjúklingar með háþrýsting (82%). Miðgildi líkamsþyngdarstuðuls (BMI) var 27.

Hjá rannsóknarhópi sjúklinga sem höfðu fengið hjartadrep eða útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila voru niðurstöður fyrir samsettan aðalendapunkt og samsetts annars meginendapunkts í samræmi við heildarþýðið (sjá mynd 1 og töflu 4).

Meðal sjúklinga með skilmerki hjartadreps uppfyllt var meðferð með Zontivity hafin að minnsta kosti 2 vikum eftir hjartadrep og innan 12 mánaða frá bráðatilvikinu. Verkunin var svipuð óháð tíma frá því skilmerki hjartadreps voru uppfyllt fram að upphafi meðferðar með Zontivity.

Sýnt var fram á að verkun meðferðar með vorapaxari á aðalendapunkt og annars meginendapunkts var varanleg og stöðug allan tímann í TRA 2°P - TIMI 50 rannsókninni.

Mynd 1: Tími fram að fyrsta tilfelli hjartadauða (CV dauði), hjartadreps, heillaslags eða bráðrar hjáveituaðgerðar á kransæðum hjá sjúklingum sem höfðu fengið hjartadrep eða voru með útslagæðakvilla, án sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila



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

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

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

[†] Mat samkvæmt K-M eftir 1.080 daga

[‡] Áhættuhlutfallið er Zontivity hópurinn á móti lyfleysuhópnum

[§] Cox fjölþáttagreining (Cox proportional hazard model) með stýribreytum meðferð (covariates treatment) og lagskiptingarþáttum (stratification factors) (skilmerki æðakölkunarsjúkdóms uppfyllt og notkun thienópýridín lyfja fyrirhuguð).

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

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

	Lyfleysa n=10.049	Zontivity n=10.059	Áhættuhlutfall ^{‡,§} (95% CI)	p-gildi [‡]
Slembiröðun í 12 mánuði				
Heildarfjöldi tilvika	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Sjúklingar með aðeins eitt tilvik	337	269		

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

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

[†] Áhættuhlutfallið er Zontivity hópurinn á móti lyfleysuhópnum

[‡] Áhættuhlutfallið og p-gildi voru reiknuð á grundvelli Andersen-Gill líkans með stýribreytumeðferð (covariates treatment) og lagskiptingarhætti (stratification factor) (notkun thíenópýridín lyfja fyrirhuguð)

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

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

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

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

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

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

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

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Línulegt/ólínulegt samband

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

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

Aldraðir

Lyfjahvörf vorapaxars er svipuð hjá öldruðum, þar með talið hjá ≥ 75 ára og yngri sjúklingum. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg (sjá kafla 4.4).

Kyn

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

Líkamsþyngd

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

Kynþáttur

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

Milliverkanir lyfja

Áhrif vorapaxars á önnur lyf

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Kroskarmellósanatríum (E468)

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E572)

Filmuhúð

Laktósa einhýdrat

Hýprómellósi (E464)

Títan tvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)

Gult járnnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/976/001
EU/1/14/976/002
EU/1/14/976/003
EU/1/14/976/004
EU/1/14/976/005
EU/1/14/976/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. janúar 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Zontivity 2 mg filmuhúðaðar töflur
Vorapaxar

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Zontivity

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

1. HEITI LYFS

Zontivity 2 mg töflur
Vorapaxar

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR - stakskammta****1. HEITI LYFS**

Zontivity 2 mg töflur
Vorapaxar

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zontivity 2 mg filmuhúðaðar töflur vorapaxar

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

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Zontivity og við hverju það er notað

Hvað er Zontivity

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

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

Við hverju Zontivity er notað

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

Zontivity er notað til að minnka líkurnar á því:

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Zontivity

Ekki má nota Zontivity:

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

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

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

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

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

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Zontivity

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

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

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

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

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

Meðganga og brjóstagið

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

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

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

Akstur og notkun véla

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

Zontivity inniheldur laktósa

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

3. Hvernig nota á Zontivity

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

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

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

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Zontivity

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

Ef hætt er að nota Zontivity

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

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

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

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

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

- blóðnasir
- marblettir

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Zontivity

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zontivity inniheldur

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

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

Lýsing á útliti Zontivity og pakkningastærðir

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

Pakkningastærðir

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi