

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zontivity 2 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2,08 mg vorapaksāra (vorapaksāra sulfāta veidā) (Vorapaxarum).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

viena apvalkotā tablete satur 66,12 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, izmērs 8,48 x 4,76 mm. Vienā pusē iespiests “351”, otrā – MSD logotips.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zontivity ir indicēts aterotrombotisku notikumu samazināšanai pieaugušiem pacientiem,

kam anamnēzē ir miokarda infarkts (MI), lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASA) un, ja nepieciešams, ar klopidogrelu; vai

kam ir simptomātiska perifēro artēriju slimība (PAS), lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASA) vai, ja nepieciešams, ar klopidogrelu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

MI

Zontivity ieteicamā deva ir 2,08 mg vienu reizi dienā. Zontivity lietošana jāsāk vismaz divas nedēļas pēc MI, vislabāk pirmajos 12 mēnešos pēc akūtā notikuma (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kad tiek sākta Zontivity lietošana, ir paredzams, ka iedarbība sāksies vēlāk (vismaz pēc septiņām dienām). Dati par Zontivity efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par 24 mēnešiem, ir ierobežoti. Terapijas turpināšana pēc šī laika jāpamato, atkārtoti izvērtējot konkrētā pacienta ieguvumu un risku saistībā ar turpmāku terapiju.

PAS

Zontivity ieteicamā deva ir 2,08 mg vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem uzsāk Zontivity simptomātiskas PAS dēļ, var sākt terapiju jebkurā laikā.

Ja ir izlaista deva:

pacientam, kas par izlaistu Zontivity devu ir atcerējies 12 stundu laikā pirms nākamās plānotās devas lietošanas, aizmirstā deva jāizlaiž un parastajā plānotajā laikā jālieto nākamā deva.

Lietošana vienlaikus ar citiem antitrombotiskiem līdzekļiem

MI

Pacientiem, kas lieto Zontivity, jālieto arī acetilsalicilskābe kopā ar klopidoģrelu vai bez tā saskaņā ar šo zāļu indikācijām vai aprūpes standartu. 3. fāzes pētījumos ir iegūta ierobežota pieredze par prasugrela lietošanu un nav iegūta pieredze par tikagrelora lietošanu. Tādēļ vorapaksāru nedrīkst lietot kopā ar prasugrelu vai tikagreloru. Vorapaksāra lietošanu nedrīkst sākt pacienti, kuri lieto prasugrelu vai tikagreloru, tomēr tad, ja ir nepieciešama papildterapija ar šiem līdzekļiem, vorapaksāra lietošana ir jāpārtrauc.

PAS

Pacientiem, kuri lieto Zontivity, jālieto arī acetilsalicilskābe vai klopidoģrels saskaņā ar šo zāļu indikācijām vai aprūpes standartu.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr samazināta nieru funkcija ir asiņošanas riska faktors, kas jāņem vērā, pirms sākt Zontivity lietošanu. Pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ir ierobežota. Tādēļ šādiem pacientiem Zontivity jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Samazināta aknu funkcija ir asiņošanas riska faktors, kas jāņem vērā, pirms sākt Zontivity lietošanu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem Zontivity jālieto piesardzīgi. Tā kā terapeitiskā pieredze ir ierobežota un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir palielināts asiņošanas risks, šādiem pacientiem Zontivity ir kontraindicēts (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Zontivity drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam vēl nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Šīs tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

4.3. Kontraindikācijas

- Pacientiem, kam anamnēzē ir insults vai pārejoša išēmijas lēkme (PIL) (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- Pacientiem, kam anamnēzē ir intrakraniāla asiņošana (IKA).
- Pacientiem ar jebkādu aktīvu asiņošanu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārējs asiņošanas risks.

Zontivity palielina asiņošanas risku, arī IKA un dažkārt letālas asiņošanas risku. Pētījumā *GUSTO* (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*) Zontivity lietošana papildus standartaprūpei izmantojamajām zālēm, parasti acetilsalicilskābei un tienopiridīnam, salīdzinājumā ar standartaprūpi palielināja vidēji smagas vai smagas asiņošanas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Zontivity asiņošanas risku palielina proporcionāli pacientam jau esošajai asiņošanas riska pakāpei. Pirms sākt lietot Zontivity, jāapsver pacienta asiņošanas riska pakāpe (piemēram, pēc nesenas traumas vai nesenas ķirurģiskas operācijas, pacientiem ar nesen bijušu vai recidivējošu kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai aktīvu peptiskas čūlas slimību). Vispārēji asiņošanas riska faktori ir lielāks vecums (tomēr gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu)), maza ķermeņa masa un samazināta nieru vai aknu funkcija. Šajās apakšgrupās Zontivity drīkst nozīmēt tikai pēc tam, kad ir rūpīgi izvērtēts konkrētā pacienta iespējamais risks, ieguvums un nepieciešamība vienlaikus lietot citas zāles, kas var vēl vairāk palielināt asiņošanas risku. Zontivity lietojošiem pacientiem asiņošanas risku var palielināt arī asiņošana anamnēzē un noteiktu zāļu, piemēram, antikoagulantu un fibrinolītisko līdzekļu, kā arī ilgstoša nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru un serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoru lietošana.

Pieredze par vorapaksāra lietošanu vienlaikus ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem ir ierobežota. Vorapaksāra lietošana kombinācijā ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem var palielināt asiņošanas risku, tādēļ no tās ir jāizvairās.

Ar Zontivity ārstētajiem pacientiem vienlaicīga heparīna (arī mazmolekulāra heparīna (MMH)) lietošana var būt saistīta ar lielāku asiņošanas risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošanas iespējamība, pat ja nav nekādu asiņošanas simptomu, jāpieļauj attiecībā uz visiem hipotensīvajiem pacientiem, kam nesen ir veikta koronāra angiogrāfija, perkutāna koronāra intervence (PKI), koronāro artēriju šuntēšana (KAŠ) vai cita ķirurģiska procedūra.

Pacienti ar mazu ķermeņa masu (< 60 kg)

Kopumā ķermeņa masa < 60 kg ir asiņošanas riska faktors. Pētījumā *TRA2°P – TIMI 50* par TRA lietošanu sekundārai profilaksei tiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar vorapaksāru (arī tiem, kuriem anamnēzē bija insults), pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg salīdzinājumā ar pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 60 kg, biežāk tika novērota intrakraniāla asiņošana (IKA). Pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg Zontivity jālieto piesardzīgi.

Ķirurģiskas operācijas

Pacientiem jāiesaka, lai viņi pirms jebkuras ķirurģiskas operācijas plānošanas un jebkuru jaunu zāļu lietošanas sākšanas informētu ārstus un stomatologus par to, ka lieto Zontivity.

Pētījumā *TRA 2°P-TIMI 50*, lai gan vorapaksāru lietojušajiem pacientiem tika novērota ar KAŠ saistīta plaša asiņošana (pēc pētījumā TIMI pieņemtās klasifikācijas, skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem, kas turpināja ārstēšanos ar vorapaksāru, lai gan tika veikta KAŠ, salīdzinājumā ar placebo saņemušajiem pacientiem netika novērota plašas asiņošanas riska palielināšanās. Par citiem operāciju veidiem informācija ir mazāka, tomēr kopējie dati neliek uzskatīt, ka ir pārmērīgs plašas asiņošanas risks. Pacienti, kas lieto Zontivity un kam nepieciešama steidzama KAŠ, PKI, ar KAŠ nesaistīta operācija vai cita invazīva procedūra, var turpināt lietot Zontivity. Tomēr, ja pacientam ir paredzēta plānveida operācija, Zontivity lietošana jāpārtrauc vismaz 30 dienas pirms operācijas, ja tas klīniski iespējams.

Zontivity ilgā eliminācijas pusperioda dēļ īslaicīga tā lietošanas pārtraukšana var nebūt lietderīga akūtas asiņošanas profilaksei vai novēršanai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav zināmi līdzekļi, ar ko varētu pārtraukt Zontivity antitrombocitāru iedarbību. Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti preklīniskajos pētījumos par asiņošanu, lietojot vorapaksāru uz acetilsalicilskābes un klopīdogrela fona, hemostāzi var būt iespējams atjaunot, ievadot eksogēnus trombocītus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi

Smagi aknu darbības traucējumi palielina asiņošanas risku, tādēļ šādiem pacientiem Zontivity lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi

Vājāka nieru darbība ir asiņošanas riska faktors, kas jāņem vērā, pirms sākt Zontivity lietošanu. Terapeitiskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ir ierobežota. Tādēļ šādiem pacientiem Zontivity jālieto piesardzīgi.

Zontivity lietošanas pārtraukšana

No Zontivity lietošanas pārtraukšanas ir jāizvairās. Ja Zontivity lietošana uz laiku ir jāpārtrauc, tā jāatsāk pēc iespējas ātrāk. Pacientiem, kam Zontivity lietošanas laikā rodas insults, PIL vai IKA, terapija pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kam Zontivity lietošanas laikā rodas akūts koronārais sindroms (AKS), var turpināt Zontivity lietošanu.

Laktoze

Zontivity satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz vorapaksāru

Vorapaksārs eliminējas galvenokārt metabolizējoties ar nozīmīgu CYP3A iesaisti. Vorapaksārs ir arī CYP2J2 substrāts, tādēļ spēcīgi CYP2J2 inhibitori var palielināt vorapaksāra iedarbību.

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Ketokonazola (pa 400 mg vienu reizi dienā) lietošana vienlaikus ar vorapaksāru ievērojami (par attiecīgi 93 un 96 %) palielināja vorapaksāra vidējo C_{max} un AUC. No vienlaicīgas Zontivity un spēcīgu CYP3A inhibitoru, piemēram, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, klaritromicīna, nefazodona, ritonavīra, sahinavīra, indinavīra, boceprevīra, telaprevīra, telitromicīna un konivaptāna, lietošanas ir jāizvairās.

III fāzes pētījumos iegūtie dati liecina, ka vienlaicīga vāju vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru un vorapaksāra lietošana nepalielina asiņošanas risku un neietekmē vorapaksāra efektivitāti. Pacientiem, kas lieto vājus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, deva nav jāpielāgo.

Spēcīgi CYP3A induktori

Vienlaicīga rifampīna (pa 600 mg vienu reizi dienā) un vorapaksāra lietošana ievērojami (par attiecīgi 39 un 55 %) samazināja vorapaksāra vidējo C_{max} un AUC. No vienlaicīgas Zontivity un spēcīgu CYP3A induktoru, piemēram, rifampīna, karbamazepīna un fenitoīna, lietošanas ir jāizvairās.

Zāles, kas palielina kuņģa pH

Nav novērotas klīniski nozīmīgas vorapaksāra farmakokinētikas pārmaiņas pēc tam, kad katru dienu vienlaikus ir lietots alumīnija hidroksīdu/ magnija karbonātu saturošs antacīds līdzeklis vai protonu sūkņa inhibitors pantoprazols.

Vorapaksāra ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Vorapaksārs ir vājš zarnu trakta p-glikoproteīna (P-gp) transportsistēmas inhibitors. Vienlaicīga vorapaksāra (pa 40 mg) un digoksīna (0,5 mg vienreizējas devas veidā) lietošana attiecīgi par 54 % un 5 % palielināja digoksīna C_{max} un AUC. Digoksīna vai Zontivity devas pielāgošana netiek ieteikta. Pacientiem, kas lieto digoksīnu, jānovēro atbilstoši klīniskajām indikācijām.

CYP2C8 substrāti

Lietošana vienlaikus ar vorapaksāru neietekmēja vienreizējas 8 mg rosiglitazona (CYP2C8 substrāts, kas ES netiek izplatīts) devas farmakokinētiku.

Antikoagulanti

Vienlaicīga Zontivity un varfarīna lietošana nav izraisījusi varfarīna farmakokinētikas vai farmakodinamikas pārmaiņas. Klīniskā pieredze par perorālo antikoagulantu lietošanu vienlaikus ar vorapaksāru ir ierobežota, un vorapaksāra III fāzes pētījumu programmā nav iegūta pieredze par

perorālo Xa un IIa faktora inhibitoru lietošanu. No Zontivity lietošanas vienlaikus ar antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu un jauno perorālo antikoagulantu (JPAK), ir jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar Zontivity ārstētajiem pacientiem vienlaicīga heparīna (arī mazmolekulāra) lietošana var būt saistīta ar lielāku asiņošanas risku, tādēļ ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot Zontivity kopā ar prasugrelu netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība. Vorapaksāra III fāzes pētījumos ir iegūta ierobežota pieredze par prasugrela lietošanu un nav iegūta pieredze par tikagrelora lietošanu. Vorapaksāru nedrīkst lietot kopā ar prasugrelu vai tikagreloru (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu un ticamu datu par vorapaksāra lietošanu grūtniecības laikā. Nozīmīgi dati pēc lietošanas dzīvniekiem nav iegūti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā Zontivity lietošana ir atļauta tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vorapaksārs izdalās cilvēka mātes pienā. Pētījumos ar žurkām ir novērots, ka vorapaksārs un/vai tā metabolīti izdalās pienā. Tā kā nav zināms, vai Zontivity zīdaiņiem var izraisīt nevēlamas blakusparādības, barošana ar krūti vai Zontivity lietošana jāpārtrauc, ņemot vērā to, cik mātei ir nozīmīga šo zāļu lietošana (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav datu par fertilitāti cilvēkiem, kuri lietojuši Zontivity. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu laikā ietekme uz fertilitāti nav novērota.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zontivity neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas laikā visbiežāk aprakstītā blakusparādība ir asiņošana. No bieži novērotajiem asiņošanas notikumiem visbiežāk ir novērota deguna asiņošana.

Nevēlamās blakusparādības tika vērtētas 19 632 ar Zontivity ārstētiem pacientiem [13 186 pacientiem, ieskaitot 2187 pacientus, kuri ilgāk nekā trīs gadus tika ārstēti pētījumā TRA 2°P TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*), 6446 pacientus pētījumā TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. 1. tabulā apkopotās ar asiņošanu saistītās blakusparādības ir novērotas pētījumā TRA 2°P TIMI 50. 1. tabulā apkopotās ar asiņošanu nesaistītās blakusparādības ir novērotas pētījumā TRA 2°P TIMI 50 un pētījumā TRACER (skatīt 1. tabulu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc to sastopamības biežuma un orgānu sistēmu klasifikācijas. Biežums ir definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēma	Bieži	Retāk
----------------	-------	-------

Orgānu sistēma	Bieži	Retāk
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		Anēmija
<i>Acu bojājumi</i>		Asinsizplūdums konjunktīvā, diplopija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hematomas	Asiņošana
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Deguna asiņošana	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Gastrīts, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, smaganu asiņošana, melni, melēna, taisnās zarnas asiņošana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Pastiprināta zilumu rašanās tendence	Ekhimozes, asinsizplūdums ādā
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Hematūrija	
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	Zilumi	Brūču asiņošana

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk ir aprakstītas pēc MI vai ar PAS ar vorapaksāru ārstētiem (n = 10 059) un placebo saņēmušiem (n = 10 049) pacientiem, kam anamnēzē nav insulta vai PIL, novērotās nevēlamās blakusparādības.

Asiņošana

Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas

Smaga asiņošana pēc *GUSTO* klasifikācijas: letāla, intrakraniāla vai asiņošana ar hemodinamikas traucējumiem, kuru dēļ nepieciešama iejaukšanās.

Vidēji smaga asiņošana pēc *GUSTO* klasifikācijas: asiņošana bez hemodinamikas traucējumiem, bet kuras dēļ nepieciešama asiņu vai eritrocītu masas pārlišana.

Plaša asiņošana pēc *TIMI* klasifikācijas: klīniski pamatota asiņošana ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par > 50 g/l vai intrakraniāla asiņošana.

Viegla asiņošana pēc *TIMI* klasifikācijas: klīniski pamatota asiņošana ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30–50 g/l.

Asiņošanas iznākumi pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nav insulta vai PIL, ir parādīti 2. tabulā.

2. tabula. Ar KAŠ nesaistīta asiņošana pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nav insulta vai PIL

	Placebo (n = 10 049)		Zontivity (n = 10 059)		Riska attiecība ^{†, ‡} (95 % TI)	p vērtība [‡]
Mērķa kritēriji	Pacienti, kam bijuši gadījumi (%)	K-M %*	Pacienti, kam bijuši gadījumi (%)	K-M %*		
Asiņošanas smaguma kategorijas pēc <i>GUSTO</i> klasifikācijas						
Smaga asiņošana	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3 %	1,09 (0,84–1,43)	0,503
Vidēji smaga asiņošana	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6 %	1,67 (1,35–2,07)	< 0,001
Asiņošanas smaguma kategorijas pēc <i>TIMI</i> klasifikācijas						
Plaša asiņošana	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99–1,46)	0,069
Viegla asiņošana	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44–2,47)	< 0,001
IKA	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82–1,91)	0,294
Letāla asiņošana	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51–1,78)	0,872

* Pēc K-M metodes aprēķinātais rezultāts pēc 1 080 dienām

[†] Riska attiecība Zontivity grupā salīdzinājumā ar placebo grupu

[‡] Riska attiecība un p vērtība tika aprēķināta, pamatojoties uz Koksas PR modeli ar tādiem neatkarīgajiem mainīgajiem kā terapijas veids un stratifikācijas faktori (kvalificējošā aterosklerotiskā slimība un plānota tienopiridīna lietošana)

Zontivity ietekme uz smagu vai vidēji smagu asiņošanu pēc *GUSTO* klasifikācijas salīdzinājumā ar placebo visās analizētajās grupās bija līdzvērtīga.

Pētījumā *TRA 2°P-TIMI 50* 367 pacientiem pēc MI vai ar PAS bez insulta vai PIL anamnēzē tika veikta KAŠ operācija. Pacientu, kam tika veikta KAŠ, un bija ar to saistīta asiņošana, procentuālais daudzums ir parādīts 3. tabulā. Zontivity un placebo grupā asiņošanas sastopamība bija līdzīga.

3. tabula. Ar KAŠ saistītas asiņošanas sastopamība

Pacienti pēc MI vai ar PAS, kam anamnēzē nebija insulta vai PIL		
	Placebo (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Mērķa kritēriji	Pacienti, kam bija gadījumi (%)	Pacienti, kam bija gadījumi (%)
Asiņošanas smaguma kategorija pēc <i>TIMI</i> klasifikācijas		
Plaša asiņošana	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Kopējā populācija		
	Placebo (n = 230)	Zontivity (n = 189)
Asiņošanas smaguma kategorija pēc <i>TIMI</i> klasifikācijas		
Plaša asiņošana	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Asiņošana tika ārstēta tāpat kā pēc citu antitrombocitāru līdzekļu lietošanas, ietverot arī asiņošanas vietu, vienlaikus nodrošinot uzturošu aprūpi.

Zāļu lietošanas pārtraukšana

Pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nebija insulta vai PIL, nevēlamo blakusparādību dēļ pētāmo zāļu vai placebo lietošana tika pārtraukta attiecīgi 6,8 un 6,9 % gadījumu. Abās grupās visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, bija asiņošana (3,0 % gadījumu Zontivity grupā un 1,8 % gadījumu placebo grupā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vorapaksāra izraisītā trombocītu inhibīcija ir pakāpeniska un atgriezeniska. Iespējamās pārdozēšanas terapijai jābūt simptomātiskai.

Tā kā vorapaksārs izteikti saistās ar proteīniem, hemodialīzes efektivitāte, ārstējot pārdozēšanu, ir maz ticama.

Pētījumos cilvēkiem ir ievadītas līdz 120 mg lielas vienreizējas vorapaksāra devas, kā arī 5 mg lielas dienas devas līdz četrām nedēļām pēc kārtas, tomēr nav novērotas ar devas lielumu saistītas nevēlamas blakusparādības, kā arī nav identificēts specifisks risks.

Ja rodas asiņošana, kā uzturošas terapijas veidu var apsvērt trombocītu masas pārliešanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski līdzekļi, trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC26.

Darbības mehānisms

Vorapaksārs ir selektīvs un atgriezenisks trombocītu PAR-1 receptoru inhibitors, ko aktivizē trombīns.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro veiktajos pētījumos vorapaksārs inhibēja trombīna ierosinātu trombocītu agregāciju. Turklāt vorapaksārs inhibē trombīna receptoru agonista peptīda (TRAP) ierosinātu trombocītu agregāciju, neietekmējot koagulācijas parametrus. Vorapaksārs neinhibē citu agonistu, piemēram, adenozinā difosfāta (ADF), kolagēna vai tromboksāna mimētiķu, ierosinātu trombocītu agregāciju.

Lietojot 2,5 mg lielas vorapaksāra sulfāta (atbilst 2,08 mg vorapaksāra) dienas devas, vienu nedēļu pēc ārstēšanas sākuma tiek sasniegta pastāvīga TRAP ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija par ≥ 80 %. Trombocītu inhibīcijas ilgums ir atkarīgs no aktīvās vielas devas lieluma un koncentrācijas. TRAP ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija ≥ 80 % līmenī var saglabāties 2–4 nedēļas pēc 2,5 mg lielo vorapaksāra sulfāta dienas devu lietošanas pārtraukšanas. Šīs farmakodinamiskās iedarbības ilgums atbilst aktīvās vielas eliminācijas pusperiodam.

Tā kā vorapaksārs selektīvi iedarbojas uz mērķmolekulu (PAR-1), tas veseliem cilvēkiem un pacientu populācijās neietekmē ADF ierosinātu trombocītu agregāciju.

Pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizēju vai atkārtotu (28 dienu garumā) vorapaksāra devu lietošanas netika novērotas trombocītu P-selektīna un šķīstošā CD40 liganda (sCD40L) ekspresijas vai koagulācijas analīžu parametru (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) pārmaiņas. II un III fāzes

klīniskajos pētījumos ar vorapaksāru ārstētajiem pacientiem netika novērotas nozīmīgas P-selektīna, sCD40L un hs-CRP koncentrācijas pārmaiņas.

Zontivity ietekme uz QTc intervālu

Plašā QT intervāla pētījumā, kā arī citos pētījumos ir vērtēta vorapaksāra ietekme uz QT intervālu. Vienreizējas līdz 120 mg lielas vorapaksāra devas neietekmēja QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir novērots, ka Zontivity samazina apvienotā iznākuma – sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves, MI, insultu un steidzamas koronāras revaskularizācijas (SKR) gadījumu – sastopamību.

Klīniskie dati par Zontivity efektivitāti pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē, kas definēts kā spontāns MI ≥ 2 nedēļas, bet ≤ 12 mēnešus pirms, ir iegūti pētījumā *TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events)*. Pētījums *TRA 2°P - TIMI 50* bija dubultmaskēts randomizēts ar placebo kontrolēts daudzcentru pētījums ar pacientiem, kam bija pierādīta vai anamnēzē esoša koronāro, smadzeņu vai perifēro asinsvadu ateroskleroze. Pacienti tika randomizēti, lai papildus ārstēšanai ar citiem standartpreparātiem saņemtu 2,5 mg lielas vorapaksāra sulfāta dienas devas ($n = 13\,225$) vai placebo ($n = 13\,224$). Pētījuma primārais galamērķis bija sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves, MI, insultu un SKR kopējā sastopamība. Kā sekundārais galamērķis tika vērtēta sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves, MI un insultu kopējā sastopamība. Vorapaksāra terapijas vidējais ilgums bija 823 dienas (interkvartiles diapazons: 645–1016 dienas).

Pēc trim gadiem primāro efektivitāti raksturojošo kombinēto mērķa kritēriju analizējot ar Kaplana-Meijera (K-M) metodi, tika atklāts, ka Zontivity grupā gadījumu sastopamība bija 11,2 % salīdzinājumā ar 12,4 % placebo grupā (riska attiecība jeb RA – 0,88, 95 % ticamības intervālā jeb TI 0,82–0,95, $p = 0,001$), tā pierādot Zontivity pārākumu pār placebo SAS patoloģiju izraisītas nāves, MI, insulta vai SKR profilaksei ir iedarbīgāka par placebo lietošanu.

Pēc trim gadiem galveno sekundāro efektivitāti raksturojošo kombinēto galamērķi analizējot ar (K-M) metodi, tika atklāts, ka Zontivity grupā gadījumu sastopamība bija 9,3 % salīdzinājumā ar 10,5 % placebo grupā (RA – 0,87, 95 % TI 0,80–0,94, $p < 0,001$).

Lai gan pētījums *TRA 2°P - TIMI 50* nebija izstrādāts, lai novērtētu Zontivity sniegto ieguvumu atsevišķām pacientu apakšgrupām, tika novērots, ka vislielāko ieguvumu saņēma nesena MI dēļ iekļautie pacienti bez insulta vai PIL anamnēzē, – uz ko norāda tas, ka šiem pacientiem pirms ≥ 2 – ≤ 12 nedēļām ir bijis spontāns MI (pacientu populācijā, kam ir bijis MI vai ir PAS). No šiem pacientiem 10 080 pacienti saņēma Zontivity (8 458 pēc MI un 1 622 ar PAS), un 10 090 pacienti saņēma placebo (8 439 pēc MI un 1 651 ar PAS), tos lietojot papildus standartpreparātiem, tostarp trombocītu agregācijas inhibīcijai ar acetilsalicilskābi un tienopiridīnu. No pacientiem, kuri tika iesaistīti pētījumā ar MI bez insulta vai PIL anamnēzē, 21 % saņēma acetilsalicilskābi bez tienopiridīna, 1 % saņēma tienopiridīnu bez acetilsalicilskābes un 77 % saņēma gan acetilsalicilskābi, gan tienopiridīnu pētījumā iekļaušanas laikā. No pacientiem, kuri tika iesaistīti pētījumā ar PAS bez insulta vai PIL anamnēzē, 61 % saņēma acetilsalicilskābi bez tienopiridīna, 8 % saņēma tienopiridīnu bez acetilsalicilskābes un 27 % saņēma gan acetilsalicilskābi, gan tienopiridīnu pētījumā iekļaušanas laikā. Pacientu grupā pēc MI vai ar PAS vidējais laiks, kad šie pacienti tika ārstēti ar Zontivity, bija 2,5 gadi (līdz 4 gadiem). Pētījuma laikā šī fona terapija saskaņā ar aprūpes standartu tika turpināta pēc ārstējošā ārsta ieskatiem.

Pēcinfarkta pacientu populācijā, kam anamnēzē nebija insultu vai PIL, 88 % bija eiropēdu, 20 % sieviešu un 29 % bija vismaz 65 gadus veci (vidēji 58 gadus veci), turklāt attiecīgi 21 un 62 % pacientu bija diabēts un hipertensija. Vidējais ķermeņa masas indekss bija 28.

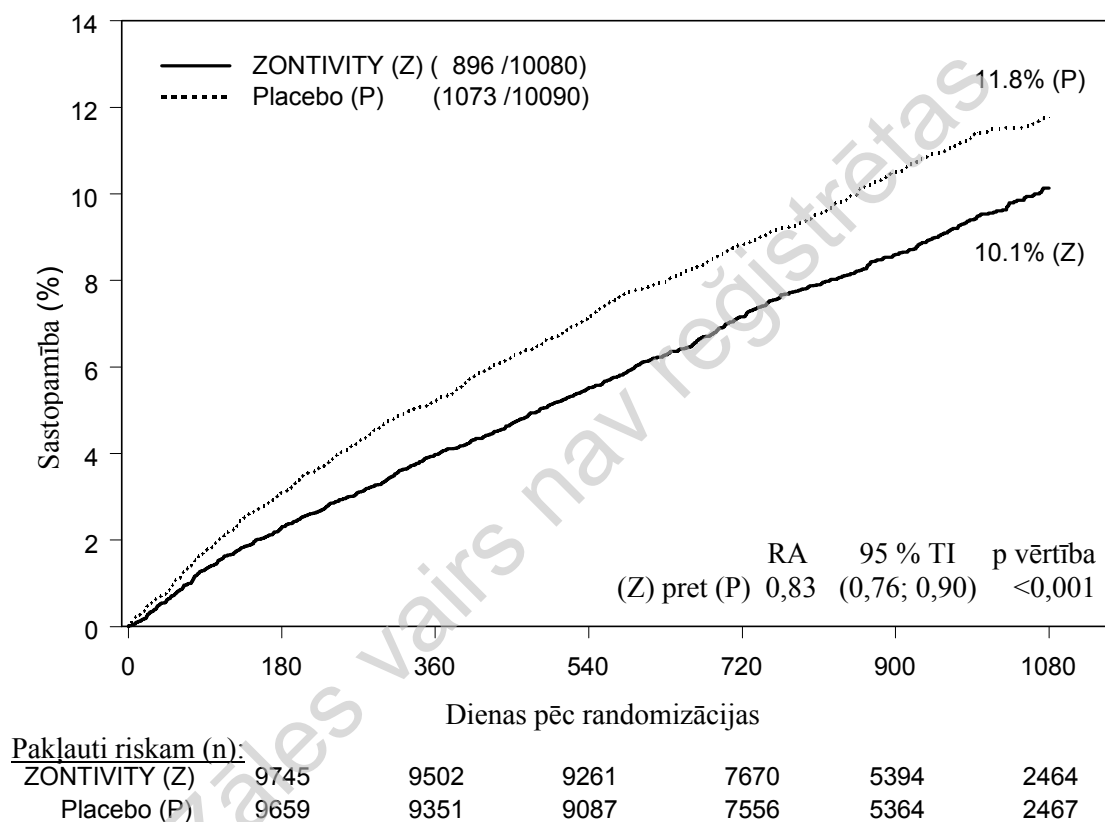
Pacientu ar PAS populācijā, kam anamnēzē nebija insultu vai PIL, 90 % bija eiropēdu, 29 % sieviešu un 57 % bija vismaz 65 gadus veci (vidēji 66 gadus veci), turklāt attiecīgi 35 % un 82 % pacientu bija diabēts un hipertensija. Vidējais ķermeņa masas indekss bija 27.

Pēcinfarkta vai ar PAS pacientu kohortā, kam anamnēzē nebija insulta vai PIL, novērojumu rezultāti attiecībā uz primāro un galveno sekundāro vērtēšanas galamērķi atbilda tiem, kas iegūti kopējā populācijā (skatīt 1. attēlu un 4. tabulu).

Pacientiem ar apstiprināto MI Zontivity lietošana tika sākota vismaz divas nedēļas pēc MI un 12 mēnešu laikā pēc akūtā gadījuma. Šajā laikā ietekme bija līdzīga neatkarīgi no laika starp MI diagnozes noteikšanu un Zontivity lietošanas sākšanu.

Pētījumā *TRA 2°P-TIMI 50* tika novērots, ka vorapaksāra terapijas efektivitāte uz primāro un galveno sekundāro vērtēšanas mērķa kritēriju bija ilgstoša un saglabājās visa pētījuma garumā.

1. attēls. Laiks līdz pirmajam SAS patoloģiju izraisītas nāves, MI, insulta vai SKR gadījumam pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nebija insulta vai PIL



4. tabula. Primārie un galvenie sekundārie vērtēšanas mērķa kritēriji pacientiem pēc miokarda infarkta vai ar PAS, kam anamnēzē nav insulta vai PIL

	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Riska attiecība ^{†, §} (95 % TI)	p vērtība [§]
Mērķa kritēriju	Pacienti, kam bijuši gadījumi* (%)	K-M % [†]	Pacienti, kam bijuši gadījumi* (%)	K-M % [†]		
Primārais mērķa kritērijs (Kardiovaskulāra nāve/MI/insults/SKR)	1 073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76-0,90)	<0,001
Kardiovaskulāra nāve	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
MI	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Insults	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
SKR	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs (Kardiovaskulāra nāve/MI/insults)[§]	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	< 0,001
Kardiovaskulāra nāve	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
MI	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Insults	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

* Katrs pacients kombinētajā primārā efektivitātes galamērķa apkopojumā tika iekļauts tikai vienu reizi (pēc komponenta pirmā gadījuma)

[†] Pēc K-M metodes aprēķinātais rezultāts pēc 1 080 dienām

[‡] Riska attiecība Zontivity grupā salīdzinājumā ar placebo grupu

[§] Saskaņā ar Koksas proporcionālā riska modeli ar tādiem neatkarīgajiem mainīgajiem kā terapijas veids un stratifikācijas faktori (kvalificējošā aterosklerotiskā slimība un plānota tienopiridīna lietošana)

Pacientu grupā, kam ir bijis MI vai ir PAS, bet anamnēzē nav insulta vai PIL, klīniskā neto iznākuma analīzes rezultāti, pamatojoties uz atkārtotu rezultātu (KV nāves/MI/insulta/smagas asiņošanas pēc pētījumā GUSTO pieņemtās klasifikācijas) sastopamību, visos vērtēšanas laikos (12, 18, 24, 30 un 36. mēnesī) pēc kumulatīviem sešu mēnešu intervāliem bija pastāvīgi (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Atkārtoti klīnisko neto rezultātu (KV nāves/MI/insulta/smagas asiņošanas pēc pētījumā GUSTO pieņemtās klasifikācijas*) gadījumi pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nav insulta vai PIL

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Riska attiecība ^{†, ‡} (95 % TI)	p vērtība [‡]
Randomizācija līdz 12 mēnešiem				
Kopējais gadījumu skaits	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Pacienti, kam bijis tikai viens gadījums	337	269		
Pacienti, kam bijuši divi gadījumi	49	47		
Pacienti, kam bijuši ≥ 3 gadījumi	11	12		

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Riska attiecība†,‡ (95 % TI)	p vērtība‡
Randomizācija līdz 18 mēnešiem				
Kopējais gadījumu skaits	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Pacienti, kam bijis tikai viens gadījums	463	361		
Pacienti, kam bijuši divi gadījumi	82	67		
Pacienti, kam bijuši ≥ 3 gadījumi	21	21		
Randomizācija līdz 24 mēnešiem				
Kopējais gadījumu skaits	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Pacienti, kam bijis tikai viens gadījums	554	456		
Pacienti, kam bijuši divi gadījumi	114	80		
Pacienti, kam bijuši ≥ 3 gadījumi	34	38		
Randomizācija līdz 30 mēnešiem				
Kopējais gadījumu skaits	1 070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Pacienti, kam bijis tikai viens gadījums	658	524		
Pacienti, kam bijuši divi gadījumi	121	102		
Pacienti, kam bijuši ≥ 3 gadījumi	46	48		
Randomizācija līdz 36 mēnešiem				
Kopējais gadījumu skaits	1 166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Pacienti, kam bijis tikai viens gadījums	700	569		
Pacienti, kam bijuši divi gadījumi	138	112		
Pacienti, kam bijuši ≥ 3 gadījumi	52	55		

* Attiecas uz visiem KV nāves, MI, insulta un smagas asiņošanas (pēc pētījumā GUSTO pieņemtās klasifikācijas) gadījumiem līdz katram laika punktam.

† Riska attiecība vorapaksāra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu

‡ Riska attiecība un p vērtība tika aprēķināta, pamatojoties uz Andersena-Džila modeli ar tādiem neatkarīgajiem mainīgajiem kā terapijas veids un stratifikācijas faktors (plānota tiēnpiridīna lietošana)

Analizējot datus par atkārtotajiem apstiprinātajiem ar galamērķiem saistītajiem gadījumiem pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nav insulta vai PIL, ir konstatēts, ka Zontivity lietošana ir saistīta ar recidīvu sastopamības samazināšanos.

Pacientiem pēc miokarda infarkta vai ar PAS, kuriem anamnēzē nav insulta vai PIL un kuriem pirms pētījuma vai tā laikā bija ievietots stents, Zontivity salīdzinājumā ar placebo samazināja nepārprotamas stenta trombozes sastopamību (RA 0,71 (0,51-0,99) attiecībā uz apstiprinātu trombozi).

Pacientiem ar PAS anamnēzē, bet kuriem anamnēzē nav insulta vai PIL, un kuri tika randomizēti vorapaksāra saņemšanai, retāk bija nepieciešams veikt perifēro asinsvadu revaskularizācijas procedūras (15,4% salīdzinot ar 19,3%, trīs gadu laika KM rādītāji; RA 0,82 [0,71 - 0,94, TI 95 %]; P=0,005), kā arī retāk bija nepieciešama hospitalizācija sakarā ar akūtu ekstremitātes išēmiju (2,0 % salīdzinot ar 3,3 %; RA 0,59 [0,40 – 0,86]; P=0,007) nekā pacientu grupā, kuri tika randomizēti placebo saņemšanai.

Zontivity terapeitiskais efekts attiecībā uz kopējiem rezultātiem bija pastāvīgs daudzās pacientu apakšgrupās, arī tajās, kas bija definētas pēc dzimuma, vecuma, nieru nepietiekamības pakāpes, cukura diabēta anamnēzē, tabakas lietošanas ieradumiem un vienlaicīgas citu zāļu, arī tiēnpiridīna, acetilsalicilskābes un statīnu, lietošanas pētījuma sākumā.

Starp pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā *TRA 2°P - TIMI 50*, tiem pacientiem, kuriem anamnēzē bija išēmisks insults, triju gadu laikā, papildus standartaprūpei lietojot Zontivity, pēc K-M metodes aprēķinātā IKA gadījumu sastopamība (2,7 %) bija lielāka nekā izmantojot tikai standartaprūpi (0,9 %). Pacientiem pēc MI vai ar PAS, kuriem anamnēzē nebija insulta vai PIL, IKA gadījumu sastopamība bija 0,6% triju gadu laikā, un gan papildus standartaprūpei lietojot Zontivity, gan izmantojot tikai standartaprūpi, pēc K-M metodes aprēķinātā IKA gadījumu sastopamība bija 0,5 %.

Pētījumā *TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)*, kurā iekļauto pacientu, kam bija NSTEMI (akūts koronārais sindroms bez ST segmenta

pacēluma), lielākā daļa vēl nebija saņēmusi antitrombocitārus līdzekļus, ar vorapaksāra palīdzību, piesātināso devu 40 mg, pēc tam balstterapiju ar 2,5 mg lielām dienas devām papildus standartaprūpei, lietošanu sākot 24 stundu laikā pēc akūta koronārā sindroma bez ST segmenta pacēluma (*NSTEAKS*), neizdevās sasniegt primāro efektivitātes galamērķi (kardiovaskulāru nāvi, MI, insultu, steidzamu koronāru revaskularizāciju un recidivējošu išēmiju kopā ar atkārtotu stacionēšanu) turklāt bija palielināts vidēji smagās un smagās asiņošanas risks pēc *GUSTO* klasifikācijas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Zontivity lietošanu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās arteriālas trombembolijas profilakses indikācijas gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas vienreizējas 2,5 mg lielas vorapaksāra sulfāta devas lietošanas tukšā dūšā vorapaksārs ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija t_{max} tiek sasniegta vidēji pēc 1 stundas (1–2 stundām). Vorapaksāra vidējā absolūtā biopieejamība pēc vienas 2,5 mg lielas vorapaksāra sulfāta devas ir 100 %.

Vorapaksāra lietošana kopā ar taukvielām bagātu ēdienu neizraisa nozīmīgas AUC pārmaiņas, tomēr nedaudz (par 21 %) samazinās C_{max} un par 45 minūtēm pagarinās t_{max} . Zontivity var lietot kopā ar uzturu vai bez tā. Lietošana vienlaikus ar alumīnija hidroksīdu un magnija karbonātu saturošu antacīdu līdzekli vai protonu sūkņa inhibitoru (pantoprazolu) neietekmē vorapaksāra AUC un tikai nedaudz samazina C_{max} . Tādēļ Zontivity ir iespējams lietot neatkarīgi no tā, vai tiek lietotas kuņģa vides pH līmeni paaugstinošas zāles (antacīdie līdzekļi vai protonu sūkņa inhibitori).

Izkliede

Vorapaksāra vidējais izklijes tilpums ir aptuveni 424 litri. Vorapaksārs un tā galvenais cirkulējošais aktīvais metabolīts M20 izteikti (≥ 99 %) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Vorapaksārs izteikti saistās ar cilvēka seruma albumīniem, un tam nav raksturīga īpašība vispirms izklijēties eritrocītos.

Biotransformācija

Vorapaksārs eliminējas metaboliski, un CYP3A4 un CYP2J2 nodrošina galvenā aktīvā cirkulējošā metabolīta M20 un galvenā ķermeņa izdalījumos identificētā metabolīta M19 veidošanos. M20 sistēmiskās iedarbības intensitāte atbilst aptuveni 20 % vorapaksāra iedarbības intensitātes.

Eliminācija

Galvenais eliminācijas ceļš ir kopā ar izkārnījumiem, un ir paredzams, ka aptuveni 91,5 % ar radioaktivitāti iezīmētas devas tiks izdalīti no izkārnījumiem un 8,5 % tiks izdalīti no urīna. Vorapaksāra eliminācija galvenokārt notiek metabolītu formā, un urīnā vorapaksārs nav konstatēts. Vorapaksāra šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir 187 stundas (115–317), un tas ir līdzīgs aktīvā metabolīta terminālajam eliminācijas pusperiodam.

Linearitāte/nelinearitāte

Vorapaksāra iedarbības intensitāte, lietojot 1–40 mg lielas vienreizējas vai atkārtotas 0,5–2,5 mg lielas vorapaksāra sulfāta devas, palielinās aptuveni proporcionāli devas lielumam. Ņemot vērā datus par vienreizēju un atkārtotu devu lietošanu, ir paredzams, ka vorapaksāra sistēmiskā farmakokinētika ir lineāra ar seškārtīgu uzkrāšanos organismā. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc lietošanas vienu reizi dienā 21 dienas garumā.

Īpašas populācijas

Nieru (terminālas stadijas nieru slimības, kuras dēļ nepieciešama hemodialīze) un aknu darbības traucējumu ietekme uz vorapaksāra farmakokinētiku ir vērtēta specifiskos farmakokinētikas pētījumos, un tālāk ir sniegta to apkopojums:

Nieru darbības traucējumi

Hemodializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) un veseliem brīvprātīgajiem vorapaksāra farmakokinētika ir līdzīga. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, izmantojot datus par veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar aterosklerotisku slimību, ir aprēķināts, ka pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību AUC ir lielāks par attiecīgi 17 un 34 %, un šī atšķirība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (arī NSTS) deva nav jāpielāgo. Terapeitiskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ir ierobežota. Tādēļ šādiem pacientiem Zontivity jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un mēreniem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi 5–6 un 7–9 vērtējumpunktiem pēc *Child-Pugh* sistēmas) un veseliem brīvprātīgajiem vorapaksāra farmakokinētika ir līdzīga. Vājāka aknu darbība ir asiņošanas riska faktors, un tas jāņem vērā, pirms sākt Zontivity lietošanu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem Zontivity jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (10–15 vērtējumpunktiem pēc *Child-Pugh* sistēmas) Zontivity ir kontraindicēts (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Populācijas farmakokinētikas modelī, lai vērtētu vorapaksāra farmakokinētiku veselu brīvprātīgo un pacientu organismā, tika iekļauti tādi faktori kā vecums, dzimums, ķermeņa masa un rase.

Gados vecāki pacienti

Gados vecāku, arī ≥ 75 gadus vecu, pacientu un gados jaunāku pacientu organismā vorapaksāra farmakokinētika ir līdzīga. Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Salīdzinājumā ar vīriešiem sievietu organismā vorapaksāra $C_{\max}$ un AUC vērtības bija par attiecīgi 30 % un 32 % lielākas. Šīs atšķirības nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām, un deva nav jāpielāgo.

Ķermeņa masa

Salīdzinājumā ar pacientiem, kam ķermeņa masa ir 60–100 kg, pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg aprēķinātās vorapaksāra $C_{\max}$ un AUC vērtības bija par attiecīgi 35 un 33 % lielākas. Savukārt ir aprēķināts, ka pacientiem ar ķermeņa masu > 100 kg salīdzinājumā ar pacientiem, kam ķermeņa masa ir 60–100 kg, vorapaksāra iedarbība (AUC un $C_{\max}$ vērtība) ir par 19–21 % mazāka. Kopumā ķermeņa masa < 60 kg ir asiņošanas riska faktors. Pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg Zontivity jālieto piesardzīgi.

Rase

Salīdzinājumā ar eiropiešiem Āzijas izcelsmes pacientiem aprēķinātā $C_{\max}$ un AUC vērtība bija par attiecīgi 24 un 22 % lielāka. Salīdzinājumā ar eiropiešiem afrikāņu izcelsmes pacientiem vorapaksāra aprēķinātā iedarbības intensitāte ($C_{\max}$ un AUC vērtība) ir par 17–19 % mazāka. Šīs atšķirības nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām, un deva nav jāpielāgo.

Zāļu mijiedarbība

Vorapaksāra ietekme uz citām zālēm

In vitro veikto metabolisma pētījumu rezultāti norāda, ka cilvēka organismā klīniski nozīmīga CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibīcija ir maz ticama. Nav paredzama klīniski nozīmīga M20 izraisīta CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibīcija, turklāt ir paredzama klīniski nenozīmīga vorapaksāra vai M20 izraisīta OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 un OCT2 inhibīcija. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti *in vitro*, ir maz ticams, ka vorapaksāra ilgstoša lietošana pastiprinās CYP galveno izoformu metabolizējamo zāļu biotransformāciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Perorāli lietotu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar grauzējiem un pērtiķiem galvenās novērotās ar terapiju saistītās parādības bija urīnpūšļa un uretras hiperplāzija pelēm, aknu asinsvadu trombu veidošanās, limfmezglu nekroze un tīklenes vakuolizācija žurkām un fosfolipidoze visu sugu dzīvniekiem. Fosfolipidoze radās cilvēkam un dzīvniekiem pieņemamās drošuma robežās, turklāt tā bija atgriezeniska. Šīs parādības klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Pētot žurku un trušu embriofetālo attīstību, gadījumos, kad zāļu iedarbības intensitāte bija ievērojami lielāka par to, kas cilvēka organismā tiek novērota pēc ieteicamo devu (CID) lietošanas, netika novēroti iedzimti defekti. Ar žurkām veiktajos prenatalās un postnatalās attīstības pētījumos pretrunīga ietekme uz attīstību ir novērota tikai tad, kad iedarbības intensitāte bija ievērojami lielāka par to, kas novērota pēc cilvēkam ieteicamās vorapaksāra devas 2,08 mg lietošanas. Kopumā dienas deva, kas neietekmē prenatalo un postnatalo attīstību, bija 5 mg/kg (dzīvnieku mātītēm iedarbības intensitāte bija 6,8 reizes lielāka nekā cilvēkam līdzsvara stāvoklī pēc 2,5 mg lielu dienas devu lietošanas).

Kad iedarbības intensitāte bija ievērojami lielāka par to, kas novērota pēc cilvēkam ieteicamo vorapaksāra devu lietošanas, ietekme uz žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti netika novērota.

In vitro un *in vivo* veiktu testu sērijās vorapaksārs nebija ne mutagēns, ne genotoksisks.

Primātiem, kas nebija cilvēkveidīgi, 1 mg/kg lielas monoterapijas veidā ievadītas vorapaksāra devas neizraisīja asiņošanas laika pagarināšanos. Asiņošanas laiku nedaudz pagarināja acetilsalicilskābe, to ievadot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar vorapaksāru. Acetilsalicilskābes, vorapaksāra un klopidoģrela kombinācija izteikti pagarināja asiņošanas laiku. Daudz cilvēka trombocītu saturošas plazmas transfūzija normalizēja asiņošanas laiku un *ex vivo* daļēji atjaunoja arahidonskābes, bet ne ADF vai TRAP ierosinātu trombocītu agregāciju. Maz trombocītu saturoša plazmas neietekmēja asiņošanas laiku vai trombocītu agregāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Divus gadus ilgā pētījumā ar žurkām un pelēm pēc attiecīgi 30 un 15 mg/kg lielu dienas devu lietošanas netika novēroti ar vorapaksāru saistīti audzēji (pamatojoties uz vorapaksāra līmeni žurku un pelu plazmā, šāda iedarbības intensitāte ir attiecīgi 8,9 un 30 reizu lielāka par cilvēkam ieteicamo terapeitisko koncentrāciju).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Povidons (E1201)

Magnija stearāts (E572)

Apvalks

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E1518)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumi ar 7, 28, 30 un 100 apvalkotajām tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros.
Iepakojumi ar 10 vai 50 apvalkotajām tabletēm alumīnija/alumīnija vienas devas blisteros.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 19. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zontivity 2 mg apvalkotās tabletes
Vorapaxarum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 2,08 mg vorapaksāra (vorapaksāra sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
7 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 x 1 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/976/001	7 apvalkotās tabletes
EU/1/14/976/002	10 x 1 apvalkota tablete (vienas devas blisteris)
EU/1/14/976/003	28 apvalkotās tabletes
EU/1/14/976/004	30 apvalkotās tabletes
EU/1/14/976/005	50 x 1 apvalkota tablete (vienas devas blisteris)
EU/1/14/976/006	100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zontivity

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zontivity 2 mg tabletes
Vorapaxarum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS – vienas devas

1. ZĀĻU NOSAUKUMSZontivity 2 mg tabletes
Vorapaxar**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zontivity 2 mg apvalkotās tabletes

Vorapaxarum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Zontivity un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zontivity lietošanas
3. Kā lietot Zontivity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zontivity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zontivity un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Zontivity

Zontivity sastāvā ir aktīvā viela vorapaksārs, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par antitrombocitāriem līdzekļiem.

Trombocīti ir asins šūnas, kas asinīm palīdz normāli sarecēt. Zontivity kavē trombocītu salīpšanu. Tas savukārt mazina asiņu trombu veidošanos un artēriju, piemēram, sirds artēriju, aizsprostošanās iespējamību.

Kādam nolūkam tiek lietots Zontivity

Zontivity lieto pieaugušie, kam ir bijis miokarda infarkts vai ir stāvoklis, kuru sauc par “perifēro artēriju slimību” (kura arī ir zināma kā vāja asins cirkulācija kājās).

Zontivity lieto, lai mazinātu risku, ka Jums būs:

- vēl viens miokarda infarkts vai insults;
- jāmirst miokarda infarkta dēļ;
- nepieciešama steidzama operācija, lai atbrīvotu aizsprostotās sirds artērijas.

Ārsts Jūs informēs par acetilsalicilskābi vai klopidoģrelu (citiem prettrombocītu līdzekļiem), kurus Jums varētu būt nepieciešams lietot kopā ar Zontivity.

2. Kas Jums jāzina pirms Zontivity lietošanas

Nelietojiet Zontivity šādos gadījumos:

- ja Jums kādreiz ir bijis insults vai “mini-insults” (tiek saukts arī par “pārejošu išēmijas lēkmi” jeb PIL);
- ja Jums kādreiz ir bijusi smadzeņu asiņošana;
- ja Jums ir neparasta asiņošana, piemēram, smadzeņu, kuņģa vai zarnu asiņošana;
- ja Jums ir alerģija pret vorapaksāra sulfātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Nelietojiet Zontivity, ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Zontivity lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zontivity lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- ir bijusi asiņošana;
- nesen ir bijusi kāda nopietna trauma vai ķirurģiska operācija;
- ir plānota operācija (arī stomatoloģiska);
- kādreiz ir bijusi kuņģa čūla vai sīki izaugumi zarnu traktā (resnās zarnas polipi);
- nesen ir bijusi kuņģa vai zarnu asiņošana;
- ir aktīva peptiska čūla;
- ir aknu vai nieru darbības traucējumi
- ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg
- vecums pārsniedz 75 gadus.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums vai ja neesat pārliecināts, pirms Zontivity lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pastāstiet visiem saviem ārstiem un stomatologam, ka lietojat Zontivity. Šiem ārstiem pirms jebkuras operācijas vai invazīvas procedūras jākonsultējas ar ārstu, kas Jums ir nozīmējis Zontivity. Jūsu ārsts var ieteikt pirms operācijas pārtraukt Zontivity lietošanu.

Ja Zontivity lietošanas laikā Jums būs insults, “mini-insults” vai smadzeņu asiņošana, ārsts Jums tiks pārtraukt tā lietošanu. Ievērojiet sava ārsta norādījumus par Zontivity lietošanas pārtraukšanu.

Kopējo asiņošanas risku palielina prettrombocītu līdzekļi, lielāks vecums vai maza ķermeņa masa. Ārsts lems, vai šīs zāles Jums ir piemērotas.

Bērni un pusaudži

Zontivity nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināms, vai Zontivity bērniem un pusaudžiem ir drošs un iedarbīgs.

Citas zāles un Zontivity

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Zontivity var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un citas zāles var ietekmēt Zontivity iedarbību. Nelietojiet Zontivity, ja tiek ārstēts ar prasugrelu vai tikagrelu (citiem prettrombocītu līdzekļiem). Ja ārsts Jums ir nozīmējis prasugrelu vai tikagrelu, jāpārtrauc Zontivity lietošana un jākonsultējas ar ārstu.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat sekojošas zāles:

- itrakonazols, ketokonazols vai posakonazols (tiek lietoti sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ritonavīrs, nelfinavīrs, indinavīrs vai sahinavīrs (tiek lietoti HIV un AIDS ārstēšanai);
- boceprevīrs un telaprevīrs (tiek lietoti C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
- karbamazepīns un fenitoīns (pretkrampju līdzekļi);
- klaritromicīns un telitromicīns (tiek lietoti infekciju ārstēšanai);
- rifampīns (tiek lietots tuberkulozes un dažu citu infekciju ārstēšanai);
- nefazodons (tiek lietots depresijas ārstēšanai);
- antacīdie līdzekļi un pantoprazols (tiek lietoti pret kuņģa darbības traucējumiem);
- digoksīns (tiek lietots sirds mazspējas ārstēšanai);
- varfarīns, citi iekšķīgi lietojamie antikoagulantī, heparīns vai mazmolekulārais heparīns (asinis šķidrinoši līdzekļi).

Ja Jums par iepriekšminētajām zālēm kaut kas nav skaidrs, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Jums jāpārzina zāles, ko lietojat. Saglabāiet to sarakstu, ko parādīt ārstam vai farmaceitam, kad saņemat jaunas zāles.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nav zināms, vai Zontivity var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Jums kopā ar savu ārstu jālemj, vai lietosit Zontivity.

Ja barojat ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam. Tas nepieciešams tādēļ, ka nav zināms, vai Zontivity izdalās mātes pienā. Jums kopā ar savu ārstu jālemj, vai lietot Zontivity vai barot bērnu ar krūti. Zontivity lietošanas laikā barot ar krūti nav atļauts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir maz ticams, ka Zontivity ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zontivity satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

3. Kā lietot Zontivity

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete katru dienu, lietojot iekšķīgi kopā ar ēdienu vai bez tā.

Līdz Zontivity iedarbības sākumam var paiet vismaz septiņas dienas. Jūsu ārsts noteiks, vai varat lietot Zontivity ilgāk par 24 mēnešiem.

Jūsu ārsts noteiks vai Jums vienlaicīgi ar Zontivity būtu jālieto arī aspirīns, klopidoģrels vai abi līdzekļi.

Ja esat lietojis Zontivity vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Zontivity vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi šo zāļu iepakojumu. Jums var palielināties asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis lietot Zontivity

- Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr tad, ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlicis mazāk par 12 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienlaikus), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Zontivity

- Nepārtrauciet lietot Zontivity, pirms neesat konsultējies ar ārstu, kas to Jums parakstījis.
- Regulāri lietojiet Zontivity tik ilgi, cik to noteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem “retāk” sastopamajiem insulta simptomiem:

- pēkšņs roku, kāju vai sejas nejutīgums vai vājums, īpaši, ja tas ir vienā ķermeņa pusē;
- pēkšņs apjukums, runas traucējumi vai nespēja saprast citus cilvēkus;
- pēkšņi gaitas, ķermeņa līdzsvara vai koordinācijas traucējumi;
- pēkšņa reiboņa sajūta vai pēkšņas stipras galvassāpes nezināma iemesla dēļ;

Smaga asiņošana tiek novērota “retāk”, tomēr tā var būt bīstama dzīvībai. Nekavējoties piezvaniet savam ārstam, ja Zontivity lietošanas laikā ir kāds no šiem asiņošanas simptomiem:

- smaga nekontrolējama asiņošana;
- negaidīta vai ilgstoša asiņošana;
- sārts, sarkans vai brūns urīns;
- vemšana ar asinīm vai atvēmtās masas izskatās kā “kafijas biezumi”;
- sarkani vai melni (darvai līdzīgi) izkārnījumi;
- asiņu vai to recekļu atklepošana.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži – var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem:

- deguna asiņošana;
- zilumi.

Retāk – var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem:

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija);
- smaganu asiņošana;
- asinsizplūdums acī;
- pastiprināta asiņošana no iegriezumiem vai brūcēm;
- redzes dubultošanās;
- kuņģa iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zontivity

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes (pēc apzīmējuma Der. līdz) un blistera (pēc apzīmējuma EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zontivity satur

- Aktīvā viela ir vorapaksāra sulfāts. Katra tablete satur 2,08 mg vorapaksāra (vorapaksāra sulfāta formā).
- Citas sastāvdaļas:
Tabletes kodols – laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), povidons (E1201) un magnija stearāts (E572);

Apvalks – laktozes monohidrāts, hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Zontivity ārējais izskats un iepakojums

Tabletes ir dzeltenas, ovālas formas apvalkotas tabletes, izmērs 8,48 x 4,76 mm. Vienā pusē iespiests “351”, otrā – MSD logotips.

Iepakojumu lielums

Iepakojumi ar 7, 28, 30 un 100 apvalkotajām tabletēm alumīnija/alumīnija blisteros.

Iepakojumi ar 10 vai 50 tabletēm alumīnija/alumīnija vienas devas blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas