

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zontivity 2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,08 mg vorapaxaru (vo forme vorapaxariumsulfátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 66,12 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Filmom obalené tablety sú žlté, oválneho tvaru s veľkosťou 8,48 mm x 4,76 mm s „351“ na jednej strane a logom MSD na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zontivity je indikovaný na zníženie výskytu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov

- s anamnézou infarktu myokardu (IM), súbežne podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), a kde je to vhodné, s klopidoogrelom; alebo
- so symptomatickým periférnym artériovým ochorením (PAO), súbežne podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), alebo kde je to vhodné, s klopidoogrelom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

IM

Odporúčaná dávka Zontivity je 2,08 mg užívaných jedenkrát denne. Zontivity sa má začať podávať aspoň 2 týždne po IM a najlepšie počas prvých 12 mesiacov od akútnej príhody (pozri časť 5.1). Pri začatí liečby liekom Zontivity sa má očakávať oneskorený nástup účinku (minimálne 7 dní). K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti Zontivity po 24 mesiacoch. Pokračovanie v liečbe po uplynutí tejto doby musí byť založené na opätovnom vyhodnotení individuálnych prínosov a rizík ďalšej liečby.

PAO

Odporúčaná dávka Zontivity je 2,08 mg užívaných jedenkrát denne. U pacientov začínajúcich liečbu liekom Zontivity z dôvodu symptomatického PAO možno liečbu začať v ktoromkoľvek čase.

Ak sa vynechá dávka:

Pacient, ktorý vynechá dávku Zontivity, má vynechanú dávku preskočiť, ak je to v rámci 12 hodín do ďalšej naplánovanej dávky a ďalšiu dávku má užiť v pravidelnom naplánovanom čase.

Súbežné podávanie s inými protidoštičkovými liekmi

IM

Pacienti užívajúci Zontivity majú tiež užívať kyselinu acetylsalicylovú s klopidoogrelom alebo bez klopidoogrelu v súlade s indikáciami alebo štandardnou starostlivosťou. V skúšaníach fázy 3 sú obmedzené klinické skúsenosti s prasugrelom a nie sú žiadne klinické skúsenosti s tikagrelom. Vorapaxar sa preto nemá používať s prasugrelom alebo tikagrelom. S vorapaxarom sa nemá začínať u pacientov užívajúcich prasugrel alebo tikagrelor a v prípade potreby prídavnej liečby týmito liečivami sa má vorapaxar vysadiť.

PAO

Pacienti užívajúci Zontivity majú tiež užívať kyselinu acetylsalicylovú alebo klopidoogrel v súlade s indikáciami alebo štandardnou starostlivosťou.

Staršie osoby

U starších osôb nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Znížená funkcia obličiek však predstavuje rizikový faktor pre krvácanie a pred začiatkom liečby liekom Zontivity sa má vziať do úvahy. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu je obmedzená terapeutická skúsenosť. Preto sa má Zontivity u takýchto pacientov používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

Znížená funkcia pečene predstavuje rizikový faktor pre krvácanie a pred začiatkom liečby liekom Zontivity sa má vziať do úvahy. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Zontivity používať s opatrnosťou. Z dôvodu obmedzenej terapeutickú skúsenosti a zvýšeného inherentného rizika krvácania u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je Zontivity u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zontivity u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti s anamnézou cievnej mozgovej príhody alebo prechodným ischemickým záchvatom (TIA) (pozri časť 5.1).
- Pacienti s anamnézou intrakraniálneho krvácania (ICH).
- Pacienti s akýmkoľvek aktívnym patologickým krvácaním (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné riziko krvácania

Zontivity zvyšuje riziko krvácania vrátane ICH a niekedy fatálneho krvácania. Keď sa Zontivity podával ako doplnok k štandardnej starostlivosti, spravidla ku kyseline acetylsalicylovej a tienopyridínu, zvýšil v porovnaní so samotnou štandardnou starostlivosťou riziko stredne ťažkého alebo ťažkého krvácania podľa kritérií GUSTO (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*) (pozri časť 4.8).

Zontivity zvyšuje riziko krvácania úmerne k základnému riziku krvácania pacienta. Pred začiatkom liečby liekom Zontivity sa má zvážiť základné riziko krvácania (napr. poranenie v nedávnej minulosti, chirurgický zákrok v nedávnej minulosti, nedávne alebo opakujúce sa gastrointestinálne krvácanie alebo aktívne peptické ulcerózne ochorenie). Všeobecné rizikové faktory krvácania zahŕňajú vyšší vek (u starších osôb však nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2)), nízka telesná hmotnosť a znížená funkcia obličiek alebo pečene. V týchto podskupinách sa má Zontivity predpisovať iba po starostlivom zvážení individuálnych možných rizík a prínosov a potreby súbežného podania, ktoré môže ďalej zvýšiť riziko krvácania. Riziko krvácania u pacientov užívajúcich Zontivity môže byť tiež zvýšené pri anamnéze krvácajúcich porúch a pri súbežnom užívaní niektorých liekov (napr. antikoagulačná a fibrinolytická liečba a dlhodobá liečba nesteroidnými protizápalovými liečivami (NSAID), selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu, inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu).

So súbežným užívaním vorapaxaru s warfarínom alebo inými perorálnymi antikoagulanciami je obmedzená skúsenosť. Kombinácia vorapaxaru s warfarínom alebo inými perorálnymi antikoagulanciami môže zvýšiť riziko krvácania a je potrebné sa jej vyhnúť.

Súbežné používanie heparínu (vrátane heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH)) u pacientov liečených vorapaxarom môže byť spojené so zvýšeným rizikom krvácania a odporúča sa opatrnosť.

U každého pacienta, ktorý má hypotenziu a v nedávnej minulosti podstúpil koronárnu angiografiu, perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI), aortokoronárny bypass (CABG) alebo iné chirurgické výkony, sa má myslieť na krvácanie, a to aj v prípade, ak pacient nemá žiadne prejavy krvácania.

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg)

Vo všeobecnosti je telesná hmotnosť < 60 kg rizikovým faktorom pre krvácanie. V skúšaní TRA 2°P-TIMI 50 u pacientov liečených vorapaxarom vrátane pacientov s anamnézou cievnej mozgovej príhody sa pozoroval vyšší výskyt ICH u pacientov vážiacich < 60 kg v porovnaní s pacientmi vážiacimi ≥ 60 kg. Zontivity sa má používať s opatrnosťou u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg.

Chirurgický zákrok

Pacientov je potrebné poučiť, aby pred naplánovaním akejkoľvek operácie a pred užitím akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov o tom, že užívajú Zontivity.

Hoci sa v skúšaní TRA 2°P-TIMI 50 u pacientov užívajúcich vorapaxar pozorovalo veľké krvácanie podľa TIMI súvisiace s CABG (pozri časť 4.8), u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe vorapaxarom počas CABG, sa nepreukázalo zvýšené riziko veľkého krvácania v porovnaní s placebom. O iných typoch chirurgického zákroku existuje menej informácií, ale celkový dôkaz nenaznačuje nadmerné riziko veľkého krvácania. Pacienti podstupujúci naliehavý chirurgický zákrok CABG, PCI, non-CABG alebo iné invazívne zákroky počas liečby liekom Zontivity môžu Zontivity naďalej užívať. Ak má však pacient podstúpiť elektívny chirurgický zákrok, ak je to klinicky možné, má sa Zontivity vysadiť minimálne 30 dní pred chirurgickým zákrokom.

Vysadenie Zontivity na krátky čas nebude prospešné pri predchádzaní alebo liečbe príhody akútneho krvácania z dôvodu jeho dlhého polčasu (pozri časť 5.2). Na zvrátenie protidoštičkového účinku Zontivity neexistuje žiadna známa liečba. Na základe výsledkov predklinických skúšaní, ktoré skúmali

krvácanie počas liečby vorapaxarom pri základnej liečbe kyselinou acetylsalicylovou a klopidoogrelom, sa hemostáza môže pravdepodobne upraviť podaním exogénnych trombocytov. (Pozri časť 5.3.)

Ťažká porucha funkcie pečene

Ťažká porucha funkcie pečene zvyšuje riziko krvácania; užívanie Zontivity je preto u týchto pacientov kontraindikované (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ťažká porucha funkcie obličiek

Znížená funkcia obličiek predstavuje rizikový faktor pre krvácanie a pred začiatkom liečby liekom Zontivity sa má vziať do úvahy. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu je obmedzená terapeutická skúsenosť. Preto sa má Zontivity u takýchto pacientov používať s opatrnosťou.

Vysadenie Zontivity

Má sa predísť prerušeniu liečby liekom Zontivity. Ak sa Zontivity musí dočasne vysadiť, liečba sa má opätovne začať hneď, ako to bude možné. U pacientov, u ktorých sa objaví cievna mozgová príhoda, TIA alebo ICH počas liečby liekom Zontivity, sa má liečba vysadiť natrvalo (pozri časti 4.8 a 5.1). Pacienti, u ktorých sa objaví akútne koronárny syndróm (AKS) počas liečby liekom Zontivity, môžu Zontivity naďalej užívať.

Laktóza

Zontivity obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na vorapaxar

Vorapaxar sa primárne eliminuje prostredníctvom metabolizmu, ku ktorému významne prispieva CYP3A. Vorapaxar je tiež substrátom CYP2J2, preto existuje možnosť, že silné inhibítory CYP2J2 budú viesť k zvýšeniu expozície vorapaxaru.

Silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie ketokonazolu (400 mg jedenkrát denne) s vorapaxarom významne zvýšilo priemernú hodnotu C_{max} vorapaxaru o 93 % a hodnotu AUC o 96 %. Súbežnému užívaniu Zontivity so silnými inhibítormi CYP3A (napr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, klaritromycín, nefazodón, ritonavir, sachinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromycín a konivaptan) sa treba vyhnúť.

Údaje z fázy 3 naznačujú, že súbežné podávanie slabého alebo stredne silného inhibítora CYP3A s vorapaxarom nezvyšuje riziko krvácania ani nemení účinnosť vorapaxaru. U pacientov užívajúcich slabé alebo stredne silné inhibítory CYP3A sa nevyžaduje žiadna úprava dávky vorapaxaru.

Silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie rifampicínu (600 mg jedenkrát denne) s vorapaxarom podstatne znížilo priemernú hodnotu C_{max} vorapaxaru o 39 % a hodnotu AUC o 55 %. Súbežnému užívaniu Zontivity so silnými (účinnými) induktormi CYP3A (napr. rifampicín, karbamazepín a fenytoín) sa treba vyhnúť.

Lieky, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku

Po každodennom súbežnom podávaní antacida obsahujúceho hydroxid hlinitý/uhličitan horečnatý alebo pantoprazolu (inhibitor protónovej pumpy) sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vorapaxaru.

Účinky vorapaxaru na iné lieky

Digoxín

Vorapaxar je slabým inhibítorom intestinálneho p-glykoproteínového (Pgp) transportéra. Súbežné podávanie vorapaxaru (40 mg) a digoxínu (0,5 mg jednorazová dávka) zvýšilo hodnotu C_{max} digoxínu

o 54 % a hodnotu AUC o 5 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania digoxínu alebo Zontivity. Pacienti užívajúci digoxín sa majú sledovať na základe klinickej indikácie.

Substráty CYP2C8

Súbežné podávanie s vorapaxarom nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky rosiglitazónu (8 mg), ktorý je substrátom CYP2C8, ktorý sa nenachádza na trhu v EÚ.

Antikoagulanciá

Keď sa Zontivity súbežne podával s warfarínom, neobjavili sa žiadne zmeny vo farmakokinetike alebo farmakodynamike warfarínu. Klinická skúsenosť zahŕňajúca súbežné podávanie perorálnych antikoagulancií s vorapaxarom je obmedzená a neexistuje žiadna skúsenosť s perorálnymi inhibítormi faktoru Xa alebo faktoru IIa v programe vorapaxaru fázy 3. Súbežnému podávaniu Zontivity s antikoagulanciami napr. warfarínom a novými perorálnymi antikoagulanciami (NOAC) sa treba vyhnúť. (Pozri časť 4.4)

Súbežné používanie heparínu (vrátane LMWH) u pacientov liečených Zontivity môže byť spojené so zvýšeným rizikom krvácania a odporúča sa opatrnosť. (Pozri časť 4.4.)

Keď sa Zontivity podával súbežne s prasugrelom, nepreukázala sa žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia. V skúšaniach vorapaxaru fázy 3 sú obmedzené skúsenosti s prasugrelom a nie sú žiadne skúsenosti s tikagrelorom. Vorapaxar sa nemá používať s prasugrelom alebo tikagrelorom (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne spoľahlivé údaje o použití vorapaxaru u gravidných žien. U zvierat sa nepozorovali žiadne významné účinky (pozri časť 5.3). Zontivity sa má počas gravidity užívať len v prípade, ak možný prínos pre matku prevažuje nad možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vorapaxar vylučuje do ľudského materského mlieka. Skúšania na potkanoch preukázali, že vorapaxar a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka. Z dôvodu neznámeho potenciálu nežiaducich reakcií u dojčených detí spôsobených Zontivity sa má prerušiť dojčenie alebo vysadiť Zontivity; do úvahy sa má vziať dôležitosť lieku pre matku.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí, ktorým sa podával Zontivity. V skúšaniach na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zontivity nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou hlásenou počas liečby je krvácanie. Medzi bežnými príhodami krvácania je najčastejšia epistaxa.

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 19 632 pacientov liečených liekom Zontivity [13 186 pacientov, vrátane 2 187 pacientov liečených počas viac ako 3 rokov, v skúšaní TRA 2°P-TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) a 6 446 pacientov v skúšaní TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. Nežiaduce reakcie krvácania v tabuľke 1 sú zhrnuté pre skúšanie TRA 2°P-TIMI 50. Nežiaduce reakcie nesúvisiace s krvácaním v tabuľke 1 sú zhrnuté pre skúšanie TRA 2°P-TIMI 50 aj TRACER. (Pozri tabuľku 1)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie sú definované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Anémia
<i>Poruchy oka</i>		Krvácanie spojoviek, diplopia
<i>Poruchy ciev</i>	Hematóm	Krvácanie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Epistaxa	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		Gastritída, gastrointestinálne krvácanie, krvácanie d'asien, meléna, rektálne krvácanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Zvýšený sklon k tvorbe modrín	Ekchymóza, krvácanie kože
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Hematúria	
<i>Poranenia, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	Kontúzia	Krvácanie rany

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA liečených vorapaxarom (n = 10 059) a liečených placebom (n = 10 049) sú uvedené nižšie.

Krvácanie

Definície kategórií krvácania:

Ťažké krvácanie podľa kritérií GUSTO: fatálne, intrakraniálne alebo krvácanie spôsobujúce hemodynamickú nestabilitu vyžadujúce intervenciu;

Stredne ťažké krvácanie podľa kritérií GUSTO: krvácanie, pri ktorom sa vyžaduje transfúzia plnej krvi alebo odobratých erytrocytov, ale ktoré nespôsobuje hemodynamickú nestabilitu.

Veľké (*major*) krvácanie podľa TIMI: klinicky zjavné s poklesom hladiny hemoglobínu > 50 g/l alebo intrakraniálne krvácanie.

Malé (*minor*) krvácanie podľa TIMI: klinicky zjavné s poklesom hladiny hemoglobínu 30 - 50 g/l.

Výsledky pri cieľových ukazovateľoch krvácania u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Krvácania súvisiace s non-CABG u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA

	Placebo (n = 10 049)		Zontivity (n = 10 059)		Pomer rizika ^{†,‡} (95% IS)	hodnota p [‡]
Cieľové ukazovatele	Pacienti s príhodami (%)	K-M %*	Pacienti s príhodami (%)	K-M %*		
Kategoríe krvácania podľa kritérií GUSTO						
Ťažké	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84 – 1,43)	0,503
Stredne ťažké	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35 – 2,07)	< 0,001
Kategoríe krvácania podľa TIMI						
Veľké	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99 – 1,46)	0,069
Malé	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44 – 2,47)	< 0,001
ICH	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82 – 1,91)	0,294
Fatálne krvácanie	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51 – 1,78)	0,872

* K-M odhad v 1 080. dni

† Pomer rizika je pomer skupiny s liekom Zontivity ku skupine s placebom

‡ Pomer rizika a hodnota p sa vypočítali na základe Coxovho PH modelu s liečbou a stratifikačnými faktormi (aterosklerotické ochorenie spĺňajúce podmienky na zaradenie do skúšania a plánované použitie tienopyridínu) ako kovariátmi

Preukázalo sa, že účinok Zontivity na ťažké alebo stredne ťažké krvácanie podľa kritérií GUSTO je v porovnaní s placebom vo všetkých skúmaných podskupinách rovnaký.

V skúšaní TRA 2°P-TIMI 50 podstúpilo 367 pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA chirurgický zákrok CABG. Percentuálne vyjadrenie pacientov, ktorí podstúpili chirurgický zákrok CABG a ktorí mali krvácanie súvisiace s CABG, je uvedené v tabuľke 3. Miery výskytu boli pri Zontivity a placebe podobné.

Tabuľka 3: Krvácania súvisiace s CABG

Pacienti po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA		
	Placebo (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Cieľové ukazovatele	Pacienti s príhodami (%)	Pacienti s príhodami (%)
Kategória krvácania podľa TIMI		
Veľké	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Celková populácia		
	Placebo (n = 230)	Zontivity (n = 189)
Kategória krvácania podľa TIMI		
Veľké	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Príhody krvácania sa liečili rovnakým spôsobom ako pri iných protidoštičkových liečivách vrátane riešenia zdroja krvácania počas poskytovania podpornej starostlivosti.

Vysadenie lieku

U pacientov po IM alebo s PAO bez cievnej mozgovej príhody alebo TIA v anamnéze, bola miera vysadenia skúšaného lieku z dôvodu nežiaducich reakcií 6,8 % pri Zontivity a 6,9 % pri placebe. Krvácanie bolo najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k vysadeniu skúšaného lieku pri oboch liečbach (3,0 % pri Zontivity a 1,8 % pri placebe).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Inhibícia trombocytov vorapaxarom je postupná a reverzibilná. Pri liečbe predpokladaného predávkovania sa majú riešiť prejavy a príznaky.

Keďže sa vorapaxar vo vysokej miere viaže na bielkoviny, je nepravdepodobné, že pri liečbe predávkovania bude účinná hemodialýza.

U ľudí sa vorapaxar podával v jednorazových dávkach až do 120 mg a denných dávkach 5 mg počas až 4 týždňov bez pozorovania nežiaducich udalostí súvisiacich s dávkou alebo identifikácie špecifického rizika.

Ak sa objaví krvácanie, ako podporná liečba sa môže zvážiť transfúzia trombocytov (pozri časť 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC26.

Mechanizmus účinku

Vorapaxar je selektívny a reverzibilný inhibítor receptorov PAR-1 na trombocytoch, ktoré sú aktivované trombínom.

Farmakodynamické účinky

Vorapaxar v skúšaníach *in vitro* inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú trombínom. Okrem toho vorapaxar inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú peptidom aktivujúcim trombínový receptor (*thrombin receptor agonist peptide*, TRAP) bez vplyvu na parametre koagulácie. Vorapaxar neinhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú inými agonistami, ako je napr. adenosíntrifosfát (ADP), kolagén alebo tromboxánové mimetikum.

Pri dávke 2,5 mg vorapaxariumsulfátu (zodpovedajúcej 2,08 mg vorapaxaru) denne sa pri vorapaxare konzistentne dosahuje ≥ 80 % inhibícia agregácie trombocytov vyvolanej TRAP počas jedného týždňa po začiatku liečby. Dĺžka trvania inhibície trombocytov je závislá od dávky a koncentrácie. Inhibícia agregácie trombocytov vyvolanej TRAP pri hladine ≥ 80 % môže pretrvávajúť počas 2 až 4 týždňov po vysadení denných dávok vorapaxariumsulfátu v dávke 2,5 mg. Dĺžka trvania týchto farmakodynamických účinkov je zhodná s polčasom eliminácie liečiva.

V súlade s jeho selektívnym molekulovým cieľom (PAR-1) nemá vorapaxar u zdravých osôb a v populácii pacientov žiadny účinok na agregáciu trombocytov vyvolanú ADP.

V skúšaníach u zdravých dobrovoľníkov nedošlo po podávaní jednorazovej alebo viacnásobnej (28 dní) dávky vorapaxaru k žiadnym zmenám v expresii trombocytového P-selektínu a rozpustného ligandu CD40 (sCD40L) alebo v parametroch vyšetrenia koagulácie (TT, PT, aPTT, ACT, ECT).

U pacientov liečených vorapaxarom v klinických skúšaníach fázy 2/3 sa nepozorovali žiadne významné zmeny v koncentráciách P-selektínu, sCD40L a hs-CRP.

Vyhodnotenie účinku Zontivity na interval QTc

Účinok vorapaxaru na interval QTc sa hodnotil v podrobnom skúšaní QT a v iných skúšaníach. Vorapaxar nemal žiadny účinok na interval QTc pri jednorazových dávkach až do 120 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Preukázalo sa, že Zontivity znižuje miery výskytu kombinovaného cieľového ukazovateľa, ktorým je kardiovaskulárne úmrtie, IM, cievna mozgová príhoda a naliehavá koronárna revaskularizácia (UCR).

Klinický dôkaz účinku Zontivity u pacientov s anamnézou infarktu myokardu, definovaného ako spontánny IM prekonaný pred ≥ 2 týždňami ale ≤ 12 mesiacmi, je odvodený zo skúšania TRA 2°P-TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*). Skúšanie TRA 2°P-TIMI 50 bolo multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované skúšanie vykonané u pacientov s dôkazom alebo anamnézou aterosklerózy postihujúcej koronárne, cerebrálne alebo periférne vaskulárne systémy. Pacienti sa randomizovali na užívanie dennej liečby 2,5 mg vorapaxariumsulfátu ($n = 13\,225$) alebo placebo ($n = 13\,224$) ako prídavok k inej štandardnej liečbe. Primárnym cieľovým ukazovateľom skúšania bol súbor zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, IM, cievnej mozgovej príhody a UCR. Ako sekundárny cieľový ukazovateľ sa hodnotil súbor zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, IM a cievnej mozgovej príhody. Medián dĺžky trvania liečby vorapaxarom bol 823 dní (interkvartilový rozsah 645 – 1 016 dní).

Zistenia pre primárny kompozitný cieľový ukazovateľ účinnosti vykazujú 3-ročnú Kaplan-Meierovu (K-M) mieru výskytu príhody 11,2 % v skupine so Zontivity v porovnaní s 12,4 % v skupine s placebom (pomer rizika [HR]: 0,88; 95% interval spoľahlivosti [IS] 0,82 až 0,95; $p = 0,001$) a preukázali superioritu Zontivity voči placebo v predchádzaní KV úmrtia, IM, cievnej mozgovej príhode alebo UCR.

Zistenia pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ, 3-ročná K-M miera výskytu príhody s 9,3 % v skupine so Zontivity v porovnaní s 10,5 % v skupine s placebom (HR: 0,87; 95% IS 0,80 až 0,94; $p < 0,001$).

Hoci skúšanie TRA 2°P-TIMI 50 sa nenavrholo tak, aby vyhodnotilo relatívny prínos Zontivity v jednotlivých podskupinách pacientov, prínos bol najzrejmší u pacientov, ktorí sa zaradili na základe výskytu IM v nedávnej minulosti, t.j. anamnéza spontánneho IM ≥ 2 týždne, ale ≤ 12 mesiacov pred (populácia pacientov po IM alebo s PAO), bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA. Z týchto pacientov 10 080 dostávalo Zontivity (8 458 po IM a 1 622 s PAO) a 10 090 dostávalo placebo (8 439 po IM a 1 651 s PAO) ako prídavok k štandardnej starostlivosti zahŕňajúcej protidoštičkovú liečbu kyselinou acetylsalicylovou a tienopyridínom. Z pacientov s IM bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA dostávalo pri zaradení do skúšania 21 % kyselinu acetylsalicylovú bez tienopyridínu, 1 % tienopyridín bez kyseliny acetylsalicylovej a 77 % kyselinu acetylsalicylovú aj tienopyridín. Z pacientov s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA dostávalo pri zaradení do skúšania 61 % kyselinu acetylsalicylovú bez tienopyridínu, 8 % tienopyridín bez kyseliny acetylsalicylovej a 27 % kyselinu acetylsalicylovú aj tienopyridín. Medián dĺžky trvania liečby liekom Zontivity u pacientov po IM a pacientov s PAO bol 2,5 rokov (až do 4 rokov). V tejto základnej liečbe sa počas skúšania pokračovalo na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára podľa štandardnej starostlivosti.

Populáciu pacientov po IM bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA tvorilo 88 % pacientov bielej pleti, 20 % žien a 29 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, s mediánom veku 58 rokov a populácia zahŕňala pacientov s diabetom (21 %) a pacientov s hypertenziou (62 %). Medián indexu telesnej hmotnosti (BMI) bol 28.

Populáciu pacientov s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA tvorilo 90 % pacientov bielej pleti, 29 % žien a 57 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, s mediánom veku 66 rokov

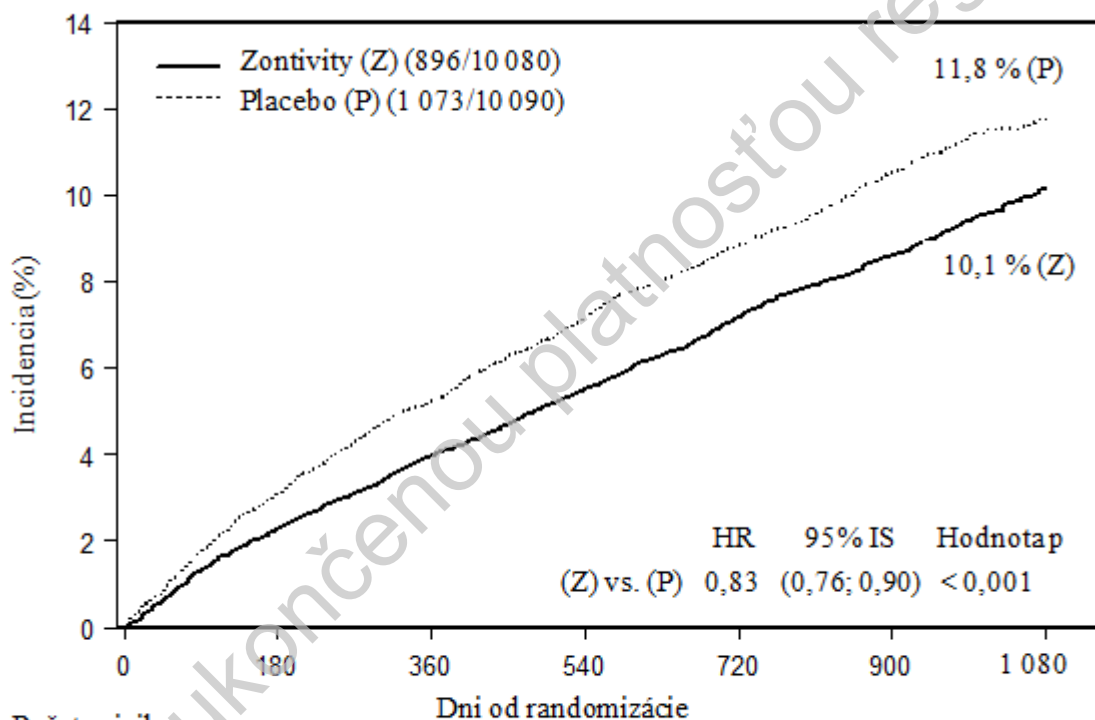
a populácia zahŕňala pacientov s diabetom (35 %) a pacientov s hypertenziou (82 %). Medián indexu telesnej hmotnosti (BMI) bol 27.

V skupine pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA sú zistenia pre primárny a kľúčový sekundárny kompozitný cieľový ukazovateľ konzistentné so všeobecnou populáciou (pozri obrázok 1 a tabuľku 4).

Zontivity sa pacientom s IM spĺňajúcim podmienky na zaradenie do skúšania začal podávať najmenej 2 týždne po IM a počas prvých 12 mesiacov od akútnej príhody. Počas tohto obdobia bol účinok podobný bez ohľadu na čas od splnenia podmienky účasti, ktorou bol IM, do začiatku liečby liekom Zontivity.

Preukázalo sa, že účinok liečby vorapaxarom na primárny a kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ je trvalý a pretrvával počas celej dĺžky skúšania TRA 2°P-TIMI 50.

Obrázok 1: Čas do prvého výskytu KV úmrtia, IM, cievnej mozgovej príhody alebo UCR u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA



Počet s rizikom

Zontivity (Z)	9 745	9 502	9 261	7 670	5 394	2 464
Placebo (P)	9 659	9 351	9 087	7 556	5 364	2 467

Tabuľka 4: Primárny a kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA

	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Pomer rizika ^{‡,§} (95% IS)	hodnota p [§]
Cieľové ukazovatele	Pacienti s príhodami* (%)	K-M % [†]	Pacienti s príhodami* (%)	K-M % [†]		
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (KV úmrtie/IM/cievna mozgová príhoda/UCR)	1 073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 – 0,90)	< 0,001
KV úmrtie	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
IM	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Cievna mozgová príhoda	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
UCR	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti (KV úmrtie/IM/cievna mozgová príhoda)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 – 0,89)	< 0,001
KV úmrtie	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
IM	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Cievna mozgová príhoda	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Každý pacient sa započítal iba raz (prvá zložková príhoda) v súhrne zložiek, ktoré sa podieľali na primárnom cieľovom ukazovateli účinnosti

† K-M odhad v 1 080. dni

‡ Pomer rizika je pomer skupiny s liekom Zontivity ku skupine s placebom

§ Coxov proporcionálny model rizika s liečbou a stratifikačnými faktormi ako kovariátmi (aterosklerotické ochorenie spĺňajúce podmienky na zaradenie do skúšania a plánované použitie tienopyridínu)

V skupine pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA je analýza celkového klinického výsledku, založená na viacerých výskytoch cieľových ukazovateľov (KV úmrtie/IM/cievna mozgová príhoda/t ťažké krvácanie podľa kritérií GUSTO), konštantná v čase v každom zo skúmaných cenzorovaných časov (12, 18, 24, 30 a 36 mesiacov) v kumulatívnych 6-mesačných intervaloch. (Pozri tabuľku 5.)

Tabuľka 5: Viaceré výskyty celkového klinického výsledku (KV úmrtie/IM/cievna mozgová príhoda/t ťažké krvácanie podľa kritérií GUSTO*) u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Pomer rizika ^{†,‡} (95% IS)	Hodnota p [†]
Randomizácia do 12 mesiacov				
Všetky príhody	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Pacienti iba s jednou príhodou	337	269		
Pacienti s dvomi príhodami	49	47		
Pacienti s ≥3 príhodami	11	12		

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Pomer rizika ^{†,‡} (95% IS)	Hodnota p [‡]
Randomizácia do 18 mesiacov				
Všetky príhody	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	< 0,001
Pacienti iba s jednou príhodou	463	361		
Pacienti s dvomi príhodami	82	67		
Pacienti s ≥3 príhodami	21	21		
Randomizácia do 24 mesiacov				
Všetky príhody	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	< 0,001
Pacienti iba s jednou príhodou	554	456		
Pacienti s dvomi príhodami	114	80		
Pacienti s ≥3 príhodami	34	38		
Randomizácia do 30 mesiacov				
Všetky príhody	1 070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	< 0,001
Pacienti iba s jednou príhodou	658	524		
Pacienti s dvomi príhodami	121	102		
Pacienti s ≥3 príhodami	46	48		
Randomizácia do 36 mesiacov				
Všetky príhody	1 166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	< 0,001
Pacienti iba s jednou príhodou	700	569		
Pacienti s dvomi príhodami	138	112		
Pacienti s ≥3 príhodami	52	55		

* Zahŕňa všetky príhody KV úmrtia, IM, cievnej mozgovej príhody a ťažkého krvácania podľa kritérií GUSTO do každého časového okamihu, ako je uvedené v tabuľke

† Pomer rizika je pomer skupiny s vorapaxarom ku skupine s placebom.

‡ Pomer rizika a hodnota p sa vypočítali na základe Andersenovho-Gillovho modelu s liečbou a stratifikačným faktorom (plánované použitie tienopyridínu) ako kovariátmi.

Analýza viacerých výskytov posudzovaných cieľových ukazovateľov u pacientov po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA naznačuje, že Zontivity sa spájal so znížením výskytu opätovne sa vyskytujúcich príhod.

Medzi pacientmi po IM alebo s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA sa zdalo, že Zontivity oproti placebo znižuje mieru výskytu jednoznačnej trombózy stentu (HR 0,71 (0,51 – 0,99 pri posudzovanej „jednoznačnosti“) u osôb, ktoré dostali akýkoľvek stent pred skúšaním alebo počas skúšania.

Pacienti s anamnézou PAO ale bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA randomizovaní na vorapaxar mali menej periférnych revaskularizačných procedúr (15,4 % oproti 19,3 %, 3-ročná KM hodnota; HR 0,82 [0,71 – 0,94; 95% IS]; p = 0,005) a menej hospitalizácií z dôvodu akútnej končatinovej ischémie (2,0 % oproti 3,3 %; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; p = 0,007) v porovnaní s pacientami randomizovanými na placebo.

Účinok liečby liekom Zontivity bol konzistentný s celkovými výsledkami medzi viacerými podskupinami zahŕňajúcimi pohlavie, vek, nedostatočnosť obličiek, diabetes mellitus v anamnéze, používanie tabaku, súbežné liečby na začiatku vrátane tienopyridínu, kyseliny acetylsalicylovej a statínov.

V skúšaní TRA 2°P-TIMI 50 medzi pacientmi, ktorí vstúpili do skúšania, mali pacienti s anamnézou ischemickej cievnej mozgovej príhody vyššiu 3-ročnú K-M mieru výskytu ICH počas liečby liekom Zontivity plus štandardná starostlivosť (2,7 %) ako počas samotnej štandardnej liečby (0,9 %). U pacientov po IM alebo pacientov s PAO bez anamnézy cievnej mozgovej príhody alebo TIA boli 3-ročné K-M miery výskytu ICH nasledovné: 0,6 % pri Zontivity so štandardnou starostlivosťou a 0,5 % pri samotnej štandardnej starostlivosti.

V skúšaní TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*) pozostávajúcom z pacientov s NSTEMACS (*non-ST segment elevation acute coronary syndrome*), z ktorých prevažná väčšina predtým neužívala protidoštičkové lieky, vorapaxar podaný ako prídavok k štandardnej liečbe počas 24 hodín po NSTEMACS v nárazovej dávke 40 mg, a potom udržiavaný na dávke 2,5 mg/deň, nedosiahol svoj primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (kardiovaskulárne úmrtie, IM, cievna mozgová príhoda, naliehavá koronárna revaskularizácia a opätovne sa vyskytujúca ischemia s opakovanou hospitalizáciou) a objavilo sa zvýšené riziko stredne ťažkého alebo ťažkého krvácania podľa kritérií GUSTO.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s liekom Zontivity v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v predchádzaní arteriálnej tromboembólie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 2,5 mg vorapaxariumsulfátu sa vorapaxar rýchlo vstrebáva a maximálne koncentrácie sa objavujú pri mediáne t_{max} 1 hodina (rozmedzie: 1 až 2) nalačno. Priemerná absolútna biologická dostupnosť vorapaxaru z 2,5 mg dávky vorapaxariumsulfátu je 100 %.

Užitie vorapaxaru s jedlom s vysokým obsahom tukov viedlo k bezvýznamnej zmene v AUC s malým (21 %) poklesom C_{max} a oneskorenému t_{max} (45 minút). Zontivity sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Súbežné podávanie s antacidom obsahujúcim hydroxid hlinitý/uhličitan horečnatý alebo inhibítorom protónovej pumpy (pantoprazol) nemalo vplyv na AUC vorapaxaru s len malými poklesmi v C_{max} . Zontivity sa preto môže podávať bez ohľadu na súbežné podávanie liečiv, ktoré zvyšujú pH v žalúdku (antacidum alebo inhibítor protónovej pumpy).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem vorapaxaru je približne 424 litrov. Vorapaxar a hlavný cirkulujúci aktívny metabolit M20 sa vo vysokej miere viažu na ľudské plazmatické bielkoviny (≥ 99 %). Vorapaxar sa vo vysokej miere viaže na ľudský sérový albumín a prednostne sa nedistribuuje do erytrocytov.

Biotransformácia

Vorapaxar sa eliminuje metabolizmom, pričom CYP3A4 a CYP2J2 sú zodpovedné za tvorbu M20, jeho hlavného aktívneho cirkulujúceho metabolitu, a M19, prevládajúceho metabolitu identifikovaného vo výlučkoch. Systémová expozícia M20 predstavuje ~20 % expozície vorapaxaru.

Eliminácia

Primárnou cestou eliminácie je eliminácia prostredníctvom stolice, pričom sa predpokladá, že približne 91,5 % rádioaktívne značenej dávky sa izoluje zo stolice v porovnaní s 8,5 % z moču. Vorapaxar sa eliminuje hlavne vo forme metabolitov, bez detekcie vorapaxaru v moči. Zdanlivý terminálny polčas vorapaxaru je 187 hodín (rozsah 115 – 317 hodín) a je podobný aj pri aktívnom metabolite.

Linearita/nelinearita

Expozícia vorapaxaru sa zvyšuje približne priamoúmerne k dávke po jednorazových dávkach 1 až 40 mg a viacnásobných dávkach 0,5 až 2,5 mg vorapaxariumsulfátu. Systémová farmakokinetika vorapaxaru je lineárna s akumuláciou (6-násobnou) predvídateľnou z údajov týkajúcich sa

jednorazovej a viacnásobnej dávky. Rovnovážny stav sa dosahuje do 21 dní po podávaní dávky jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyvy poruchy funkcie obličiek (terminálne štádium ochorenia obličiek s podstupovaním hemodialýzy) a pečene na farmakokinetiku vorapaxaru sa hodnotili v špecifických farmakokinetických skúšaníach a sú zhrnuté nižšie:

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika vorapaxaru je medzi pacientmi v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD) podstupujúcimi hemodialýzu a zdravými osobami podobná. Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky s použitím údajov od zdravých osôb a pacientov s aterosklerotickým ochorením sa odhaduje, že priemerná hodnota AUC vorapaxaru bude vyššia u pacientov s miernou (17 %) a stredne ťažkou (34 %) poruchou funkcie obličiek ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek; tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane osôb s ESRD nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek existuje iba obmedzená terapeutická skúsenosť. Preto sa má Zontivity u takýchto pacientov používať s opatnosťou.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika vorapaxaru je medzi pacientmi s miernou (5 až 6 bodov podľa Childa a Pugh) až stredne ťažkou (7 až 9 bodov podľa Childa a Pugh) poruchou funkcie pečene a zdravými osobami podobná. Znížená funkcia pečene predstavuje rizikový faktor pre krvácanie a pred začiatkom liečby liekom Zontivity sa má vziať do úvahy. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Zontivity používať s opatnosťou. Zontivity je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (10 až 15 bodov podľa Childa a Pugh) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť a rasa sa zahrnuli ako faktory hodnotené v modeli populačnej farmakokinetiky na vyhodnotenie farmakokinetiky vorapaxaru u zdravých osôb a pacientov:

Staršie osoby

Farmakokinetika vorapaxaru je medzi staršími osobami zahŕňajúcimi osoby vo veku ≥ 75 rokov a mladšími pacientmi podobná. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Priemerná odhadovaná hodnota C_{max} vorapaxaru bola o 30 % vyššia a priemerná hodnota AUC vorapaxaru bola o 32 % vyššia u žien v porovnaní s mužmi. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné a nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Telesná hmotnosť

Priemerná odhadovaná hodnota C_{max} vorapaxaru bola o 35 % vyššia a priemerná hodnota AUC vorapaxaru bola o 33 % vyššia u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou 60 – 100 kg. Na základe porovnania sa predpokladá, že expozícia vorapaxaru (AUC a C_{max}) bude o 19 – 21 % nižšia u pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg v porovnaní s pacientmi s telesnou hmotnosťou 60 – 100 kg. Vo všeobecnosti je telesná hmotnosť < 60 kg rizikovým faktorom pre krvácanie. Zontivity sa má používať s opatnosťou u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg.

Rasa

Priemerná odhadovaná hodnota C_{max} vorapaxaru bola o 24 % vyššia a priemerná hodnota AUC vorapaxaru bola o 22 % vyššia u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s pacientmi bielej pleti. U pacientov afrického pôvodu sa predpokladá o 17 – 19 % nižšia expozícia vorapaxaru (AUC a C_{max}) v porovnaní s pacientmi bielej pleti. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné a nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Liekové interakcie

Vplyv vorapaxaru na iné lieky

Štúdie metabolizmu *in vitro* preukázali, že je nepravdepodobné, že vorapaxar vyvolá klinicky významnú inhibíciu CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6 u ľudí. Nepredpokladá sa žiadna klinicky významná inhibícia CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 alebo CYP2D6 vyvolaná M20. Okrem toho sa neočakáva žiadna klinicky významná inhibícia OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 a OCT2 spôsobená vorapaxarom alebo M20. Na základe údajov *in vitro* je nepravdepodobné, že by dlhodobé podávanie vorapaxaru indukovalo metabolizmus liečiv metabolizovaných prostredníctvom hlavných izoforiem CYP.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Základnými nálezmi súvisiacimi s liečbou v skúšaní toxicity po opakovanej perorálnej dávke u hlodavcov a opíc boli hyperplázia močového mechúra a močovodu u myší, tromby v hepatálnych cievach, lymfoidná nekróza a retinálna vakuolácia u potkanov a fosfolipidóza u všetkých druhov. Fosfolipidóza sa vyskytuje v rámci limitov prijateľných pre bezpečnosť ľudí a zvierat a bola reverzibilná. Klinická významnosť tohto nálezu v súčasnosti nie je známa.

V skúšaní embryofetálneho vývinu sa nepozorovali žiadne poškodenia u potkanov a králikov pri expozíciách významne prevyšujúcich expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke u ľudí (*recommended human dose* RHD). Pre- a postnatálne skúšania u potkanov preukázali len niektoré premenlivé účinky na vývin pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich expozíciu 2,08 mg vorapaxaru u ľudí pri RHD. Celková hodnota, pri ktorej sa neprejavil pre- a postnatálny účinok na vývoj, bola 5 mg/kg/deň (6,8-násobok [samice] ľudskej expozície v rovnovážnom stave pri 2,5 mg/deň).

Vorapaxar nemal žiadne účinky na fertilitu samcov a samíc potkana pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich expozície u ľudí pri RHD.

Vorapaxar nemal mutagénne ani genotoxické účinky v sérii skúšaní *in vitro* a *in vivo*.

Vorapaxar nezvýšil čas krvácania u nehumánných primátov, keď sa podával osamote v dávke 1 mg/kg. Čas krvácania bol mierne predĺžený pri podávaní samotnej kyseliny acetylsalicylovej alebo v kombinácii s vorapaxarom. Kombinácia kyseliny acetylsalicylovej, vorapaxaru a klopidoogrelu spôsobila významné predĺženie času krvácania. Transfúzia ľudskej plazmy bohatej na trombocyty znormalizovala časy krvácania s čiastočnou nápravou agregácie trombocytov *ex vivo* vyvolanou kyselinou arachidónovou, ale nevyvolanou ADP alebo TRAP. Plazma s nedostatočným obsahom trombocytov nemala žiadny účinok na časy krvácania ani agregáciu trombocytov. (Pozri časť 4.4.)

V 2-ročných skúšaní u potkanov a myší sa nepozorovali žiadne nádory súvisiace s vorapaxarom pri perorálnych dávkach až do 30 mg/kg/deň u potkanov a 15 mg/kg/deň u myší (8,9-násobok odporúčanej terapeutickú expozície u ľudí na základe plazmatickej expozície vorapaxaru u potkanov a 30-násobok odporúčanej terapeutickú expozície u ľudí na základe plazmatickej expozície vorapaxaru u myší).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
povidón (E1201)
stearan horečnatý (E572)

Filmový obal
monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetín (E1518)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia po 7, 28, 30 a 100 filmom obalených tabliet v hliníkovo/hliníkových blistrových kartách.
Balenia po 10 a 50 filmom obalených tabliet v hliníkovo/hliníkových blistrových kartách umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Zontivity 2 mg filmom obalené tablety
vorapaxar

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,08 mg vorapaxaru (vo forme vorapaxariumsulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

10 x 1 filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

50 x 1 filmom obalená tableta

100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/976/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/14/976/002	10 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/14/976/003	28 filmom obalených tabliet
EU/1/14/976/004	30 filmom obalených tabliet
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/14/976/006	100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zontivity

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Zontivity 2 mg tablety
vorapaxar

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER - balenie umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky

1. NÁZOV LIEKU

Zontivity 2 mg tablety
vorapaxar

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zontivity 2 mg filmom obalené tablety vorapaxar

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zontivity a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zontivity
3. Ako užívať Zontivity
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zontivity
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zontivity a na čo sa používa

Čo je Zontivity

Zontivity obsahuje liečivo nazývané vorapaxar a patrí do skupiny liekov nazývaných „protidoštičkové lieky“.

Krvné doštičky sú krvinky, ktoré pomáhajú pri normálnom zrážaní krvi. Zontivity zabraňuje tomu, aby sa krvné doštičky spolu spájali. Toto znižuje možnosť tvorby krvnej zrazeniny a zablokovania tepien, ako sú napr. tepny v srdci.

Na čo sa Zontivity používa

Zontivity sa používa u dospelých, ktorí prekonali srdcový záchvat alebo majú ochorenie nazývané „periférne artériové ochorenie“ (tiež známe ako slabá cirkulácia v nohách).

Zontivity sa používa na zníženie rizika:

- výskytu ďalšieho srdcového záchvatu alebo cievnej mozgovej príhody,
- úmrtia po srdcovom záchvate,
- potreby naliehavej operácie na spriechodnenie upchatých tepien v srdci.

Váš lekár vám tiež dá pokyny ohľadne kyseliny acetylsalicylovej alebo klopidoogrelu (ďalšie protidoštičkové liečivá), ktoré možno budete potrebovať užívať spolu so Zontivity.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zontivity

Neužívajte Zontivity:

- ak ste niekedy mali cievnu mozgovú príhodu alebo „malú“ cievnu mozgovú príhodu (tiež nazývanú „prechodný ischemický záchvat“ alebo TIA),

- ak ste mali krvácanie do mozgu,
- ak máte v súčasnosti nezvyčajné krvácanie, ako je napr. krvácanie do mozgu, žalúdka alebo čriev,
- ak ste alergický na vorapaxariumsulfát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte ťažké ochorenie pečene.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, Zontivity neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete Zontivity.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zontivity, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali v minulosti problémy s krvácaním,
- ste mali v nedávnej minulosti akékoľvek ťažké poranenie alebo operáciu,
- plánujete podstúpiť operáciu vrátane operácie zubov,
- ste niekedy mali žalúdočné vredy alebo malé výrastky vo vašom čreve („polypy hrubého čreva“),
- ste mali v nedávnej minulosti krvácanie zo žalúdka alebo čreva,
- máte aktívne vredové ochorenie v tráviacej sústave,
- máte problémy s pečeňou alebo obličkami,
- máte telesnú hmotnosť nižšiu ako 60 kg,
- máte viac ako 75 rokov.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka alebo si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete Zontivity.

Povedzte všetkým svojim lekárom a zubným lekárom, že užívate Zontivity. Predtým, ako podstúpíte akúkoľvek operáciu alebo invazívny výkon, musia sa porozprávať s lekárom, ktorý vám Zontivity predpísal. Váš lekár môže odporučiť zastavenie užívania Zontivity pred operáciou.

Ak máte cievnu mozgovú príhodu, „malú“ cievnu mozgovú príhodu alebo krvácanie do mozgu počas užívania Zontivity, váš lekár má zastaviť vašu liečbu liekom Zontivity. Dodržiavajte pokyny vášho lekára týkajúce sa zastavenia liečby Zontivity.

Riziko krvácania sa vo všeobecnosti zvyšuje užívaním protidoštičkových liekov, vyšším vekom alebo nízkou telesnou hmotnosťou. Váš lekár rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný.

Deti a dospievajúci

Zontivity sa neodporúča pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že nie je známe, či je Zontivity bezpečný a účinný u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Zontivity

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zontivity môže ovplyvniť spôsob účinku iných liečiv a iné liečivá môžu ovplyvniť účinok Zontivity. Neužívajte Zontivity, ak už užívate prasugrel alebo tikagrelor (ďalšie protidoštičkové liečivá). Ak vám váš lekár predpíše prasugrel alebo tikagrelor, prestaňte užívať Zontivity a porozprávajte sa so svojím lekárom.

Zvlášť dôležité je lekárovi povedať, ak užívate:

- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol (používajú sa na liečbu hubových infekcií),
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, sachinavir (používajú sa na liečbu HIV-AIDS),
- boceprevir, telaprevir (používajú sa na liečbu infekcií vírusom hepatitídy C),
- karbamazepín, fenytoín (liečivá proti záchvatom),
- klaritromycín, telitromycín (používajú sa na liečbu infekcií),
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy a niektorých iných infekcií),
- nefazodón (používa sa na liečbu depresie),

- antacidá a pantoprazol (používajú sa na liečbu podráždeného žalúdka),
- digoxín (používa sa na liečbu srdcového zlyhania),
- warfarín, iné ústami užívané antikoagulanciá, heparín alebo heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (liečivá na riedenie krvi).

Ak si nie ste istý, či je vaše liečivo uvedené vyššie, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Poznajcie liečivá, ktoré užívate. Ved'te si ich zoznam, aby ste ho ukázali svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, keď dostanete nové liečivo.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či Zontivity poškodí vaše nenarodené dieťa. Vy a váš lekár rozhodnete, či budete užívať Zontivity.

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Je to z dôvodu, že nie je známe, či Zontivity prechádza do vášho materského mlieka. Vy a váš lekár rozhodnete, či budete užívať Zontivity alebo či budete dojčiť. Nesmiete vykonávať oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Zontivity ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Zontivity obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru pred užitím lieku Zontivity.

3. Ako užívať Zontivity

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta užívaná ústami každý deň s jedlom alebo bez jedla.

Môže trvať najmenej 7 dní, kým Zontivity začne účinkovať. Váš lekár rozhodne, či máte užívať Zontivity dlhšie ako 24 mesiacov.

Váš lekár určí, či máte spolu so Zontivity užívať aj kyselinu acetylsalicylovú (aspirín), klopidoogrel alebo oboje.

Ak užijete viac Zontivity, ako máte

Ak užijete viac Zontivity, ako máte, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom alebo choďte do nemocnice. Vezmite si balenie lieku so sebou. Môžete mať zvýšené riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Zontivity

- Ak zabudnete dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je to však v rámci 12 hodín do ďalšej dávky, vynechanú dávku preskočte.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v rovnakom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zontivity

- Neprestávajúce užívať Zontivity bez toho, aby ste sa najprv neporozprávali s lekárom, ktorý vám ho predpísal.
- Zontivity užívajte pravidelne a tak dlho ako vám ho váš lekár predpisuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov cievnej mozgovej príhody, čo je menej časté, okamžite zatelefonujte svojmu lekárovi:

- náhle znecitlivenie alebo slabosť vo vašom ramene, nohe alebo tvári, najmä ak sa objaví len na jednej strane tela,
- náhla zmätenosť, ťažkosti s rečou alebo s porozumením iných,
- náhle ťažkosti s chôdzou alebo strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhly pocit závratu alebo náhla silná bolesť hlavy bez známej príčiny.

Ťažké krvácanie je menej časté, ale môže byť život ohrozujúce. Okamžite sa spojte so svojim lekárom, ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov krvácania počas užívania Zontivity:

- krvácanie, ktoré je silné alebo ktoré nie je možné kontrolovať,
- nečakané krvácanie alebo krvácanie, ktoré trvá dlhý čas,
- ružový, červený alebo hnedý moč,
- vracanie krvi alebo vaše zvratky vyzerajú ako „kávová usadenina“,
- červená alebo čierna stolica (vyzerá ako decht),
- vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- krvácanie z nosa,
- tvorba modrín.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- nízky počet červených krviniek (málokrvnosť),
- krvácajúce ďasná,
- krvácanie do vašich očí,
- krvácanie z rezných rán alebo rán, ktoré je väčšie ako zvyčajne,
- dvojité videnie,
- zápal žalúdka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zontivity

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zontivity obsahuje

- Liečivo je vorapaxariumsulfát. Každá tableta obsahuje 2,08 mg vorapaxaru (vo forme vorapaxariumsulfátu).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy (E468), povidón (E1201), stearan horečnatý (E572).

Filmový obal: monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín (E1518), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Zontivity a obsah balenia

Tablety sú žlté, filmom obalené tablety oválneho tvaru s veľkosťou 8,48 mm x 4,76 mm s „351“ na jednej strane a logom MSD na druhej strane.

Veľkosti balenia

Balenia po 7, 28, 30, a 100 tabliet v hliníkových blistrových kartách.

Balenia po 10 a 50 tabliet v hliníkových blistrových kartách umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie