

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zontivity 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,08 mg vorapaksarja (v obliki vorapaksarjevega sulfata)

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 66,12 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, velikosti 8,48 mm x 4,76 mm, z oznako "351" na eni in MSD logotipom na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zontivity je indicirano za zmanjšanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih

- z miokardnim infarktom (MI) v anamnezi, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA) in, če je primerno, s klopidogetrom; ali
- s simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAD - *Peripheral Arterial Disease*), v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA) in, če je primerno, s klopidogetrom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Miokardni infarkt

Priporočeni odmerek zdravila Zontivity je 2,08 mg enkrat na dan. Zdravilo Zontivity je treba uvesti vsaj 2 tedna po MI in po možnosti v prvih 12 mesecih po akutnem dogodku (glejte poglavje 5.1). Ko začnete zdravljenje z zdravilom Zontivity, morate pričakovati zapoznel začetek delovanja (vsaj 7 dni). Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Zontivity po 24 mesecih je malo. Nadaljevanje zdravljenja po tem času mora temeljiti na ponovni oceni koristi in tveganj nadaljnega zdravljenja pri posamezniku.

Periferna arterijska bolezen

Priporočeni odmerek zdravila Zontivity je 2,08 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki bodo prejeli zdravilo Zontivity zaradi simptomatske PAD, se lahko terapijo uvede kadar koli.

V primeru izpuščenega odmerka:

Bolnik, ki izpusti odmerek zdravila Zontivity, do naslednjega predvidenega odmerka pa je manj kot 12 ur, mora izpuščen odmerek preskočiti in naslednji odmerek vzeti ob rednem predvidenem času.

Sočasna uporaba z drugimi antiagregacijskimi zdravili

Miokardni infarkt

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Zontivity, morajo jemati tudi acetilsalicilno kislino, s klopidogetrelom ali brez njega, v skladu z njunimi indikacijami ali standardno oskrbo. Ker je kliničnih izkušenj s prasugrelom malo, izkušenj s tikagrelorjem v študijah faze 3 pa ni, se vorapaksarja s prasugrelom ali tikagrelorjem ne sme uporabljati. Vorapaksarja se ne sme uvesti pri bolnikih, ki jemljejo prasugrel ali tikagrelor. V primeru, da je potrebno dodatno zdravljenje s tema učinkovinama, je treba vorapaksar ukiniti.

Periferna arterijska bolezen

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Zontivity, morajo jemati tudi acetilsalicilno kislino ali klopidogetrel v skladu z njunimi indikacijami ali standardno oskrbo.

Starejši

Pri starejših odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Zmanjšano delovanje ledvic je dejavnik tveganja za krvavitve in ga je treba upoštevati pred uvedbo zdravila Zontivity. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je malo, zato je treba pri teh bolnikih zdravilo Zontivity previdno uporabljati.

Okvara jeter

Zmanjšano delovanje jeter je dejavnik tveganja za krvavitve in ga je treba upoštevati pred uvedbo zdravila Zontivity. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba zdravilo Zontivity previdno uporabljati. Zaradi skromnih terapevtskih izkušenj in večjega inherentnega tveganja za krvavitve pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo Zontivity pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zontivity pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tableta se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- bolniki, ki imajo v anamnezi možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) (glejte poglavje 5.1),
- bolniki, ki imajo v anamnezi intrakranialno krvavitev (ICH - *intracranial hemorrhage*),
- bolniki s kakršno koli aktivno patološko krvavitvijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8),
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4),
- huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno tveganje za krvavitve

Zdravilo Zontivity poveča tveganje za krvavitve, vključno z ICH in v nekaterih primerih za krvavitve s smrtnim izidom. Uporabljeno kot dodatek standardni oskrbi, po navadi acetilsalicilni kislini in

tienopiridinu, je zdravilo Zontivity v primerjavi s standardno oskrbo samo povečalo tveganje za zmerne ali hude krvavitve po opredelitvi GUSTO (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*) (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Zontivity poveča tveganje za krvavitve sorazmerno z bolnikovim osnovnim tveganjem zanje. Pred uvedbo zdravila Zontivity je treba pretehtati bolnikovo osnovno tveganje za krvavitve (npr. nedavno poškodbo, nedavno operacijo, nedavno ali ponavljajočo se gastrointestinalno krvavitev ali aktivno peptično ulkusno bolezen). Splošni dejavniki tveganja za krvavitve so višja starost (vendar starejšim odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2)), nizka telesna masa in zmanjšano delovanje ledvic ali jeter. Pri teh podskupinah se lahko zdravilo Zontivity predpiše le ko se pri posamezniku skrbno oceni morebitna tveganja in koristi ter potrebo po sočasnem zdravljenju, ki bi lahko dodatno povečalo tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Zontivity, je lahko tveganje za krvavitve večje tudi v primeru motenj strjevanja krvi v anamnezi oziroma sočasne uporabe določenih zdravil (npr. antikoagulantov in fibrinolitikov, kroničnega zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR), selektivnimi zaviralci privzema serotonina, zaviralci privzema serotonina-noradrenalina).

Izkušnje s sočasno uporabo vorapaksarja in varfarina ali drugih peroralnih antikoagulantov je malo. Sočasna uporaba vorapaksarja in varfarina ali drugih peroralnih antikoagulantov lahko poveča tveganje za krvavitve in se ji je treba izogibati.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z vorapaksarjem, je lahko sočasna uporaba heparina (vključno z nizko molekularnim heparinom) povezana s povečanim tveganjem za krvavitve, zato svetujemo previdnost.

Na krvavitev je treba posumiti pri vsakem bolniku, ki je hipotenziven in je imel pred kratkim opravljeno koronarno angiografijo, perkutano koronarno intervencijo (PCI - *percutaneous coronary intervention*), obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG - *coronary artery bypass grafting*) ali druge kirurške posege, tudi če bolnik nima nobenih znakov krvavitve.

Bolniki z majhno telesno maso (< 60 kg)

Na splošno je telesna masa < 60 kg dejavnik tveganja za krvavitve. V preskušanju TRA 2°P-TIMI 50 pri bolnikih, ki so prejeli vorapaksar, vključno s tistimi z možgansko kapjo v anamnezi, so pri tistih, s telesno maso < 60 kg, opazili večji delež ICH kot pri tistih, s telesno maso ≥ 60 kg. Pri bolnikih s telesno maso < 60 kg je treba zdravilo Zontivity previdno uporabljati.

Kirurški posegi

Bolnikom je treba naročiti, naj pred načrtovanjem kakršne koli operacije in preden vzamejo katero koli novo zdravilo, zdravnikom ali zobozdravnikom povejo, da jemljejo zdravilo Zontivity,.

Čeprav so pri bolnikih, ki so prejeli vorapaksar, v preskušanju TRA 2°P-TIMI 50 opazili s CABG povezane večje krvavitve po TIMI (glejte poglavje 4.8), pri bolnikih, ki so zdravljeni z vorapaksarjem nadaljevali med CABG, niso ugotovili povečanega tveganja za večje krvavitve v primerjavi s placebom. O drugih vrstah operacij je manj informacij, toda v celoti izsledki ne kažejo povečanega tveganja za večje krvavitve. Bolnikom, ki prestajajo nujen CABG, PCI, kirurški poseg, ki ni CABG, ali druge invazivne posege in jemljejo zdravilo Zontivity, uporabe tega zdravila ni treba prekiniti. Če ima bolnik predviden elektivni kirurški poseg in če je klinično izvedljivo, je treba uporabo zdravila Zontivity prekiniti vsaj 30 dni pred kirurškim posegom.

Kratkotrajna prekinitve jemanja zdravila Zontivity za preprečevanje in obvladovanje akutne krvavitve zaradi dolge razpolovne dobe zdravila ni uporabna (glejte poglavje 5.2). Terapija, ki bi odpravila antiagregacijski učinek zdravila Zontivity, ni znana. Na osnovi rezultatov predkliničnih študij, kjer so preučevali krvavitev med uporabo vorapaksarja skupaj z acetilsalicilno kislino in klopogrelom, je hemostazo morda mogoče ponovno vzpostaviti z dajanjem eksogenih trombocitov. (Glejte poglavje 5.3.)

Huda okvara jeter

Huda okvara jeter povečuje tveganje za krvavitve, zato je uporaba zdravila Zontivity pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Huda okvara ledvic

Zmanjšano delovanje ledvic je dejavnik tveganja za krvavitve in ga je treba upoštevati pred uvedbo zdravila Zontivity. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je malo, zato je pri teh bolnikih treba zdravilo Zontivity previdno uporabljati.

Ukinitev zdravila Zontivity

Prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zontivity se je treba izogibati. Če je treba uporabo zdravila Zontivity začasno prekiniti, zdravilo čim prej znova uvedite. Bolniki, pri katerih se med uporabo zdravila Zontivity pojavi možganska kap, TIA ali ICH, morajo zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Zontivity pojavi akutni koronarni sindrom (ACS - *acute coronary syndrome*), lahko zdravilo Zontivity jemljejo še naprej.

Laktoza

Zdravilo Zontivity vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na vorapaksar

Vorapaksar se izloča predvsem s presnovo, v kateri pomembno sodeluje CYP3A. Vorapaksar je tudi substrat CYP2J2, zato obstaja možnost, da močni zaviralci CYP2J2 povečajo izpostavljenost vorapaksarju.

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba ketokonazola (400 mg enkrat na dan) in vorapaksarja je bistveno zvečala povprečno C_{max} vorapaksarja za 93 % in AUC za 96 %. Sočasni uporabi zdravila Zontivity in močnih zaviralcev CYP3A (npr. ketokonazola, itraconazola, posakonazola, klaritromicina, nefazodona, ritonavirja, sakvinavirja, indinavirja, boceprevirja, telaprevirja, telitromicina in konivaptana) se je treba izogibati.

Podatki iz faze 3 kažejo, da sočasna uporaba šibkega ali zmerne zaviralca CYP3A z vorapaksarjem ne poveča tveganja za krvavitve in ne spremeni učinkovitosti vorapaksarja. Bolnikom, ki jemljejo šibke do zmerno zaviralce CYP3A, odmerka vorapaksarja ni treba prilagoditi.

Močni induktorji CYP3A

Sočasna uporaba rifampicina (600 mg enkrat na dan) in vorapaksarja je znatno zmanjšala povprečno C_{max} vorapaksarja za 39 % in AUC za 55 %. Sočasni uporabi zdravila Zontivity in močnih induktorjev CYP3A (npr. rifampina, karbamazepina in fenitoina) se je treba izogibati.

Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu

Po vsakodnevni sočasni uporabi vorapaksarja in antacida z aluminijevim hidroksidom/magnezijevim karbonatom ali pantoprazola (zaviralec protonske črpalke) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki vorapaksarja.

Vpliv vorapaksarja na druga zdravila

Digoksin

Vorapaksar je šibek zaviralec črevesnega P-glikoproteinskega (P-gp) prenašalca. Sočasna uporaba vorapaksarja (40 mg) in digoksina (enkratni odmerek 0,5 mg) je zvečala C_{max} digoksina za 54 % in AUC za 5 %. Prilagoditev odmerka digoksina ali zdravila Zontivity ni potrebna. Bolnike, ki prejemajo digoksin, je treba spremljati, kot je klinično indicirano.

Substrati CYP2C8

Sočasna uporaba vorapaksarja ni spremenila farmakokinetike enkratnega odmerka rosiglitazona (8 mg), substrata CYP2C8, ki ni na trgu EU.

Antikoagulanti

Če je bilo zdravilo Zontivity uporabljeno sočasno z varfarinom, niso ugotovili sprememb v farmakokinetiki ali farmakodinamiki varfarina. Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo peroralnih antikoagulantov in vorapaksarja je malo, s peroralnimi zaviralci faktorja Xa ali faktorja IIa v programu faze 3 raziskav vorapaksarja pa izkušenj ni. Sočasni uporabi zdravila Zontivity in antikoagulantov, npr. varfarina in novih peroralnih antikoagulantov, se je treba izogibati. (Glejte poglavje 4.4.)

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Zontivity, je lahko sočasna uporaba heparina (vključno z nizko molekularnim heparinom) povezana s povečanim tveganjem za krvavitve, zato svetujemo previdnost. (Glejte poglavje 4.4.)

Med sočasno uporabo zdravila Zontivity in prasugrela niso ugotovili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. V študijah faze 3 z vorapaksarjem je izkušenj s prasugrelom malo, s tikagrelorjem pa jih ni. Vorapaksarja se ne sme uporabljati s prasugrelom ali tikagrelorjem (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zanesljivih podatkov o uporabi vorapaksarja pri nosečnicah ni. Pri živalih niso opazili nobenih pomembnih učinkov (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Zontivity se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možna korist za mater upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se vorapaksar izloča v materino mleko pri človeku. Študije na podganah so pokazale, da se vorapaksar in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko. Zaradi neznane možnosti neželenih učinkov zdravila Zontivity pri dojenih dojenčkih je treba bodisi prekiniti dojenje bodisi ukiniti zdravilo Zontivity, upoštevaje pomembnost zdravila za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri ljudeh, ki so prejeli zdravilo Zontivity, ni. V študijah na živalih niso opazili vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Zontivity nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali med zdravljenjem, je krvavitev. Med pogostimi krvavitvami je bila najpogostejša epistaksa.

Neželene učinke so ocenili pri 19.632 bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zontivity [v študiji TRA 2°P TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) 13.186 bolnikov, vključno z 2.187 bolnikov, zdravljenih več kot 3 leta, in v študiji TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*) 6.446 bolnikov]. Neželeni učinki - krvavitve v preglednici 1 so povzeti za študijo TRA 2°P TIMI 50. Neželeni učinki, ki niso krvavitve, v preglednici 1 so povzeti za obe študiji, TRA 2°P TIMI 50 in TRACER. (Glejte preglednico 1.)

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	Pogosti	Občasni
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		anemija
<i>Očesne bolezni</i>		krvavitev veznice, diplopija
<i>Žilne bolezni</i>	hematom	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	epistaksa	
<i>Bolezni prebavil</i>		gastritis, krvavitev v prebavila, krvavitev iz dlesni, melena, rektalna krvavitev
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	večja nagnjenost k podplutbam	ekhimoze, kožne krvavitve
<i>Bolezni sečil</i>	hematurija	
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	kontuzija	krvavitev iz rane

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili pri z vorapaksarjem (n = 10.059) in s placebom (n = 10.049) zdravljenih bolnikih po MI ali PAD in brez možganske kapi ali TIA v anamnezi.

Krvavitve

Opredelitve kategorij krvavitve:

Hude po opredelitvi GUSTO: smrtne, intrakranialne ali krvavitve s hemodinamsko prizadetostjo, ki je zahtevala ukrepanje.

Zmerne po opredelitvi GUSTO: krvavitev, ki zahteva transfuzijo polne krvi ali koncentriranih eritrocitov, brez hemodinamske prizadetosti.

Večje po TIMI: klinično opazna, z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali intrakranialna krvavitev.

Manjše po TIMI: klinično opazna z znižanjem hemoglobina za 30-50 g/l.

Rezultati teh opazovanih dogodkov krvavitve pri bolnikih po MI ali PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2: Krvavitve, ki niso povezane s CABG, pri bolnikih po MI ali PAD in brez možganske kapi ali TIA v anamnezi

	Placebo (n = 10.049)		Zontivity (n = 10.059)		Razmerje tveganj ^{†,‡} (95 % IZ)	Vrednost p [‡]
Opazovani dogodki	Bolniki z dogodki (%)	K-M %*	Bolniki z dogodki (%)	K-M %*		
Kategorije krvavitve po GUSTO						
Hude	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Zmerne	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35-2,07)	< 0,001
Kategorije krvavitve po TIMI						
Večje	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Manjše	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 %		0,294
Krvavitve s smrtnim izidom	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	1,25 (0,82-1,91)	0,872
					0,95 (0,51-1,78)	

* Ocena po K-M po 1.080 dneh.

† Razmerje tveganj je skupina z zdravilom Zontivity v primerjavi s skupino s placebom.

‡ Razmerje tveganj in vrednost p sta bila izračunana na podlagi Coxovega modela sorazmernih tveganj z zdravljenjem in stratifikacijskima faktorjema (aterosklerotična bolezen, ki je ustrezala kriterijem za vključitev v študijo, in načrtovana uporaba tienopiridina) kot sopspremljivkama

Učinek zdravila Zontivity na hude ali zmerne krvavitve po GUSTO je bil v primerjavi s placebom konsistenten v vseh raziskanih podskupinah.

V študiji TRA 2°P – TIMI 50 je bila CABG opravljena pri 367 bolnikih po MI ali PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA. Odstotki bolnikov, pri katerih so opravili CABG in so imeli s posegom povezane krvavitve, so prikazani v preglednici 3. Deleži za zdravilo Zontivity in placebo so bili podobni.

Preglednica 3: Krvavitve, povezane s CABG

Bolniki po MI ali PAD brez možganske kapi ali TIA v anamnezi		
	Placebo (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Opazovani dogodki	Bolniki z dogodki (%)	Bolniki z dogodki (%)
Kategorija krvavitve po TIMI		
Večje	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Celotna populacija		
	Placebo (n = 230)	Zontivity (n = 189)
Kategorija krvavitve po TIMI		
Večje	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Krvavitve so zdravili enako kot pri drugih antiagregacijskih zdravilih, vključno z obravnavo vira krvavitve med zagotavljanjem podporne oskrbe.

Prenehanje uporabe zdravila

Med bolniki po MI ali PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, je bil delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov pri zdravilu Zontivity 6,8 % in pri placebo 6,9 %. V obeh primerih je bila krvavitev najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje uporabe raziskovanega zdravila (Zontivity 3,0 %, placebo 1,8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Inhibicija trombocitov z vorapaksarjem je postopna in reverzibilna. Zdravljenje domnevnega prevelikega odmerjanja mora biti usmerjeno na znake in simptome.

Ker je vorapaksar v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi bila hemodializa učinkovita za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

Pri ljudeh so vorapaksar uporabili v enkratnih odmerkih do 120 mg in dnevnih odmerkih 5 mg do 4 tedne, ne da bi opazili z odmerkom povezane neželene učinke ali ugotovili kakšno specifično tveganje.

V primeru krvavitve pride kot podporno zdravljenje v poštev transfuzija trombocitov (glejte poglavje 5.3).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antirombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC26.

Mehanizem delovanja

Vorapaksar je selektiven in reverzibilen zaviralec trombocitnih receptorjev PAR-1, ki jih aktivira trombin.

Farmakodinamični učinki

Vorapaksar v študijah *in vitro* zavre s trombinom sproženo agregacijo trombocitov. Poleg tega vorapaksar zavre s TRAP (trombinski receptorski agonistični peptid) sproženo agregacijo trombocitov, ne da bi vplival na parametre koagulacije. Vorapaksar ne zavira agregacije trombocitov, sprožene z drugimi agonisti, kot so adenozin-difosfat (ADP), kolagen ali tromboksanski mimetik.

V odmerku 2,5 mg vorapaksarjevega sulfata (kar ustreza 2,08 mg vorapaksarja) na dan vorapaksar dosledno doseže ≥ 80 % zaviranje agregacije trombocitov, sprožene s TRAP, v enem tednu po začetku zdravljenja. Trajanje zaviranja trombocitov je odvisno od odmerka in koncentracije. Zaviranje agregacije trombocitov, sprožene s TRAP, na ravni ≥ 80 % lahko traja od 2 do 4 tedne po prenehanju uporabe dnevnih odmerkov vorapaksarjevega sulfata 2,5 mg. Trajanje teh farmakodinamičnih učinkov je skladno z eliminacijskim razpolovnim časom zdravila.

V skladu s svojo selektivno molekulsko tarčo (PAR-1) vorapaksar, tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih, ne vpliva na agregacijo trombocitov, sproženo z ADP.

V študijah pri zdravih prostovoljcih po enkratnem ali večkratnih odmerkih (28 dni) vorapaksarja ni bilo sprememb v ekspresiji trombocitnega selektina P in topnega liganda CD40 (sCD40L) ali parametrov koagulacijskih testov (TT, PT, aPTT, ACT, ECT). Pri bolnikih, zdravljenih z vorapaksarjem v kliničnih preskušanjih faz 2 in 3, niso opazili pomembnih sprememb koncentracije selektina P, sCD40L in hs-CRP.

Ocena vpliva zdravila Zontivity na interval QTc

Vpliv vorapaksarja na interval QTc so ocenili v podrobni študiji QT in drugih študijah. Vorapaksar v enkratnih odmerkih do 120 mg ni vplival na interval QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Ugotovljeno je, da zdravilo Zontivity zmanjša delež kombiniranega opazovanega dogodka srčno-žilnih smrti, MI, možganske kapi in nujne koronarne revaskularizacije (UCR - *urgent coronary revascularization*).

Klinični dokaz učinka zdravila Zontivity pri bolnikih z anamnezo MI, definirane kot spontani MI ≥ 2 tedna, toda ≤ 12 mesecev prej, izhaja iz študije TRA 2°P – TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*). Študija TRA 2°P – TIMI 50 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih, ki so imeli znake ali anamnezo ateroskleroze s prizadetostjo koronarnega, možganskega ali perifernega ožilja. Bolnike so randomizirali na vsakodnevno jemanje 2,5 mg vorapaksarjevega sulfata ($n = 13.225$) ali placeba ($n = 13.224$) poleg drugega standardnega zdravljenja. Primarni opazovani dogodek študije je bil sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, MI, možganske kapi in UCR. Sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, MI in možganske kapi je bil ocenjen kot sekundarni opazovani dogodek. Mediano trajanje zdravljenja z vorapaksarjem je znašalo 823 dni (interkvartilni razpon: 645 - 1.016 dni).

Ugotovitve glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti kažejo 3-letni, po Kaplan-Meierju (K-M) ocenjeni, delež dogodkov 11,2 % v skupini z zdravilom Zontivity in 12,4 % v skupini s placebom (razmerje tveganj [HR – *Hazard Ratio*]: 0,88, 95 % interval zaupanja [IZ]: od 0,82 do 0,95, $p = 0,001$) in dokazujejo superiornost zdravila Zontivity pred placebom za preprečevanje srčno-žilnih smrti, MI, možganske kapi in UCR.

Ugotovitev glede ključnega sekundarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je, da je 3-letni, po K-M ocenjeni, delež dogodkov 9,3 % v skupini z zdravilom Zontivity in 10,5 % v skupini s placebom (HR: 0,87, 95 % IZ: od 0,80 do 0,94, $p < 0,001$).

Čeprav preskušanje TRA 2°P – TIMI 50 ni bilo namenjeno ugotavljanju relativne koristi zdravila Zontivity v posameznih podskupinah bolnikov, je bila korist najbolj očitna pri bolnikih, vključenih zaradi nedavnega MI, tj. z anamnezo spontanega MI ≥ 2 tedna, toda ≤ 12 mesecev prej (populacija bolnikov po MI ali PAD) in brez možganske kapi ali TIA v anamnezi. Poleg standardne oskrbe (vključno z antiagregacijskim zdravljenjem z acetilsalicilno kislino in tienopiridinom) je 10.080 teh bolnikov prejelo zdravilo Zontivity (8.458 po MI in 1.622 po PAD) in 10.090 placebo (8.439 po MI in 1.651 po PAD). Med bolniki z MI brez možganske kapi ali TIA v anamnezi jih je ob vključitvi v preskušanje 21 % prejelo acetilsalicilno kislino brez tienopiridina, 1 % tienopiridin brez acetilsalicilne kisline in 77 % acetilsalicilno kislino in tienopiridin. Med bolniki s PAD brez možganske kapi ali TIA v anamnezi jih je ob vključitvi v preskušanje 61 % prejelo acetilsalicilno kislino brez tienopiridina, 8 % tienopiridin brez acetilsalicilne kisline in 27 % acetilsalicilno kislino in tienopiridin. Pri bolnikih po MI in PAD je bilo mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Zontivity 2,5 let (do 4 leta). Med preskušanjem so po zdravnikovi presoji in v skladu s standardno oskrbo osnovno zdravljenje nadaljevali.

V populaciji bolnikov po MI, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, je bilo 88 % belcev, 20 % žensk in 29 % starih ≥ 65 let. Mediana starost je bila 58 let, populacija pa je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo (21 %) in bolnike s hipertenzijo (62 %). Mediani indeks telesne mase je bil 28.

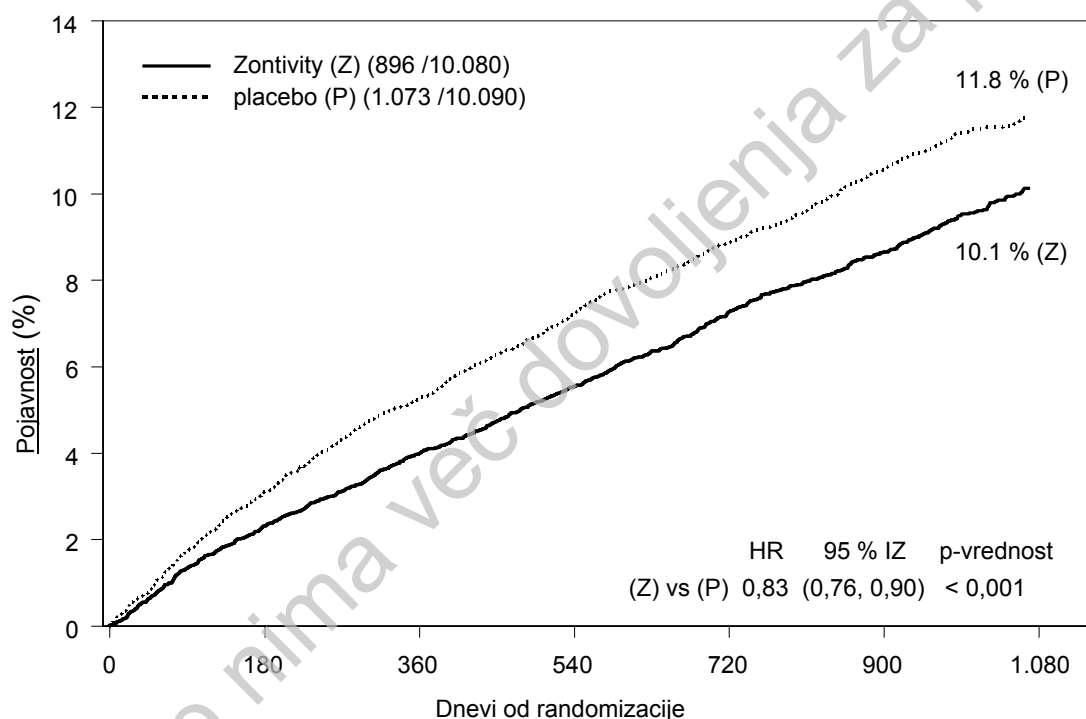
V populaciji bolnikov s PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, je bilo 90 % belcev, 29 % žensk, 57 % starih ≥ 65 let. Mediana starost je bila 66 let, populacija pa je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo (35 %) in bolnike s hipertenzijo (82 %). Mediani indeks telesne mase je bil 27.

V kohorti bolnikov po MI ali PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, so bili izsledki glede primarnega in ključnih sekundarnih sestavljenih opazovanih dogodkov skladni s celotno populacijo (glejte sliko 1 in preglednico 4).

Med bolniki z MI, ki je ustrezal kriterijem za vključitev v študijo, so zdravilo Zontivity uvedli vsaj 2 tedna po MI in v prvih 12 mesecih po akutnem dogodku. V tem času je bil učinek podoben ne glede na čas od MI, ki je dovoljeval vključitev v študijo, do začetka zdravljenja z zdravilom Zontivity.

Učinek zdravljenja z vorapaksarjem na primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke se je izkazal za obstojnega in trajnega med celotnim trajanjem študije TRA 2°P – TIMI 50.

Slika 1: Čas do prvega pojava srčno-žilne smrti, MI, možganske kapi ali UCR pri bolnikih po MI ali PAD in brez možganske kapi ali TIA v anamnezi



Št. bolnikov izpostavljenih tveganju						
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

Preglednica 4: Primarni in ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih po MI ali PAD in brez možganske kapi ali TIA v anamnezi

	Placebo (n = 10.090)		Zontivity (n = 10.080)		Razmerje tveganj ^{†,‡} (95 % IZ)	p- vrednost [§]
Opazovani dogodki	Bolniki z dogodki* (%)	K-M % [†]	Bolniki z dogodki* (%)	K-M % [†]		
Primarni opazovani dogodek učinkovitosti (CV smrt/MI/ možganska kap/UCR)	1.073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 – 0,90)	< 0,001
CV smrt	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
MI	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Možganska kap	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
UCR	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti (CV smrt/MI/ možganska kap)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 – 0,89)	< 0,001
CV smrt	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
MI	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Možganska kap	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Vsak bolnik je bil štet le enkrat (prva komponenta dogodka) v skupnem seštevku, ki je prispeval k primarnemu opazovanemu dogodku učinkovitosti.

[†] Ocena po K-M po 1.080 dneh.

[‡] Razmerje tveganj je skupina z zdravilom Zontivity v primerjavi s skupino s placebom.

[§] Coxov model sorazmernih tveganj z zdravljenjem in stratifikacijskimi faktorji (aterosklerotična bolezen, ki je ustrezala kriterijem za vključitev v študijo, in načrtovana uporaba tienopiridina) kot sopsremenljivkami.

V skupini bolnikov po MI ali PAD brez anamneze možganske kapi ali TIA, je analiza neto kliničnih izidov na podlagi večkratnih pojavov končnih dogodkov (CV smrt/MI/možganska kap/GUSTO resni dogodki) konstantna v vsaki ocenjevalni časovni točki (12, 18, 24, 30 in 36 mesecev) v 6-mesečnih intervalih. (Glejte preglednico 5.)

Preglednica 5: Večkratni pojavi neto kliničnega izida (CV smrt/MI/možganska kap/GUSTO resni dogodki*) pri bolnikih po MI ali PAD brez anamneze možganske kapi ali TIA

	Placebo n = 10.049	Zontivity n = 10.059	Razmerje tveganj ^{†,‡} (95 % IZ)	p-vrednost [‡]
Randomizacija do 12 mesecev				
skupni dogodki	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
bolniki s samo enim dogodkom	337	269		
bolniki z dvema dogodkoma	49	47		
bolniki z ≥ 3 dogodki	11	12		

	Placebo n = 10.049	Zontivity n = 10.059	Razmerje tveganj ^{†,‡} (95 % IZ)	p-vrednost [‡]
Randomizacija do 18 mesecev				
skupni dogodki	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	< 0,001
bolniki s samo enim dogodkom	463	361		
bolniki z dvema dogodkoma	82	67		
bolniki z ≥ 3 dogodki	21	21		
Randomizacija do 24 mesecev				
skupni dogodki	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	< 0,001
bolniki s samo enim dogodkom	554	456		
bolniki z dvema dogodkoma	114	80		
bolniki z ≥ 3 dogodki	34	38		
Randomizacija do 30 mesecev				
skupni dogodki	1,070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	< 0,001
bolniki s samo enim dogodkom	658	524		
bolniki z dvema dogodkoma	121	102		
bolniki z ≥ 3 dogodki	46	48		
Randomizacija do 36 mesecev				
skupni dogodki	1.166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	< 0,001
bolniki s samo enim dogodkom	700	569		
bolniki z dvema dogodkoma	138	112		
bolniki z ≥ 3 dogodki	52	55		

* Vključuje vse CV smrti, MI, možgansko kap in hude dogodke po opredelitvi GUSTO do časovne točke, navedene v preglednici.

[†] Razmerje tveganj je skupina z vorapaksarjem v primerjavi s skupino s placebom.

[‡] Razmerje tveganj in vrednost p sta bila izračunana glede na Andersen-Gill-ov model s sopspremenljivkama zdravljenjem in stratifikacijskim faktorjem (načrtovana uporaba tienopiridina).

Pri bolnikih po MI ali PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, je analiza večkratnih pojavov vrednotenih opazovanih dogodkov pokazala, da je bilo zdravilo Zontivity povezano z zmanjšanjem pojavnosti ponovnih dogodkov.

Med bolniki po MI ali PAD, ki v anamnezi niso imeli možganske kapi ali TIA, je zdravilo Zontivity pri bolnikih, ki so dobili kakršno koli žilno opornico pred študijo ali med njo, v primerjavi s placebom kot kaže zmanjšalo delež definitivne tromboze žilne opornice (HR 0,71: od 0,51 do 0,99 za presojo "definitivna«).

Bolniki z anamnezo PAD vendar brez anamneze možganske kapi ali TIA, ki so bili randomizirani za zdravljenje z vorapaksarjem, so imeli v primerjavi z bolniki, ki so bili randomizirani za prejemanje placeba, manj posegov periferne revaskularizacije (15,4 % v primerjavi z 19,3 %, 3-letni delež po K-M; HR 0,82 [0,71-0,94, 95 % IZ]; p = 0,005) in manj hospitalizacij zaradi akutne ishemije okončin (2,0 % v primerjavi s 3,3 %, HR 0,59 [0,40 - 0,86]; p = 0,007).

Učinek zdravljenja z zdravilom Zontivity je bil v skladu s celotnimi rezultati v številnih podskupinah, vključno po spolu, starosti, insuficienci ledvic, anamnezi sladkorne bolezni, uporabi tobaka in izhodiščnih sočasnih zdravil, vključno s tienopiridinom, acetilsalicilno kislino in statini.

V študiji TRA 2°P – TIMI 50 so imeli vključeni bolniki z anamnezo ishemične možganske kapi večji 3-letni po K-M ocenjeni delež dogodkov ICH z zdravilom Zontivity in standardno oskrbo (2,7 %) kot

s standardno oskrbo samo (0,9 %). Med bolniki po MI ali PAD in brez možganske kapi ali TIA v anamnezi je bil 3-letni po K-M ocenjeni delež dogodkov ICH z zdravilom Zontivity in standardno oskrbo 0,6 % in s standardno oskrbo samo 0,5 %.

V preskušanju TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), ki je zajemalo bolnike z NSTEMACS (*non-ST segment elevation acute coronary syndrome*), ki v večini še niso bili zdravljeni z antiagregacijskimi zdravili, vorapaksar, uveden v 24 urah po NSTEMACS, v polnilnem odmerku 40 mg in vzdrževalnem odmerku 2,5 mg/dan poleg standardne oskrbe, ni dosegel primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti (srčno-žilna smrt, MI, možganska kap, nujna koronarna revaskularizacija in ponovna ishemija s ponovnim sprejemom v bolnišnico); poleg tega so ugotovili večje tveganje za zmerne ali hude krvavitve po opredelitvi GUSTO.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zontivity za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje arterijskih trombotičnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 2,5 mg vorapaksarjevega sulfata se vorapaksar hitro absorbira in na tešče doseže največjo koncentracijo po medianem t_{max} 1 uro (razpon: od 1 do 2 uri). Povprečna absolutna biološka uporabnost vorapaksarja iz 2,5-mg odmerka vorapaksarjevega sulfata je 100 %.

Zaužitje vorapaksarja z zelo mastnim obrokom ni pomembno spremenilo AUC, je pa nekoliko (21 %) zmanjšalo C_{max} in podaljšalo t_{max} (45 minut). Zdravilo Zontivity se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Sočasna uporaba antacida z aluminijevim hidroksidom/ magnezijevim karbonatom ali zaviralca protonске črpalke (pantoprazola) ni vplivala na AUC vorapaksarja in je le malo zmanjšala C_{max} . Zato se lahko zdravilo Zontivity jemlje ne glede na sočasno uporabo zdravil, ki zvišujejo želodčni pH (antacidi ali zaviralci protonске črpalke).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve vorapaksarja je približno 424 litrov. Vorapaksar in njegov glavni aktivni presnovek v obtoku, M20, sta v humani plazmi v veliki meri (≥ 99 %) vezana na beljakovine. Vorapaksar je v veliki meri vezan na humani serumski albumin in se ne porazdeli prednostno v eritrocite.

Biotransformacija

Vorapaksar se odstrani s presnovo; CYP3A4 in CYP2J2 sta odgovorna za nastajanje M20, glavnega aktivnega presnovka vorapaksarja v obtoku, in M19, prevladujočega presnovka, ugotovljenega v izločkih. Sistemska izpostavljenost presnovku M20 je ~20 % izpostavljenosti vorapaksarju.

Izločanje

Glavna pot izločanja je z blatom; predvidoma se približno 91,5 % radioaktivno označenega odmerka pojavi v blatu, v primerjavi z 8,5 % v urinu. Vorapaksar se izloči predvsem v obliki presnovkov in v urinu ni zaznavnega vorapaksarja. Navidezni končni razpolovni čas vorapaksarja je 187 ur (razpon: od 115 do 317 ur) in je podoben tudi pri aktivnem presnovku.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost vorapaksarju se po enkratnih odmerkih od 1 do 40 mg in večkratnih odmerkih od 0,5 do 2,5 mg vorapaksarjevega sulfata povečuje približno sorazmerno odmerku. Sistemska farmakokinetika vorapaksarja je linearna, s predvidenim kopičenjem (6-kratnim) na podlagi podatkov o enkratnih in večkratnih odmerkih. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 21 dneh uporabe enkrat na dan.

Posebne populacije

Vpliv okvare ledvic (končna odpoved ledvic na dializi) in okvare jeter na farmakokinetiko vorapaksarja so ocenili v specifičnih farmakokinetičnih študijah in so povzeti v nadaljevanju:

Okvara ledvic

Farmakokinetika vorapaksarja je pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD - *end-stage renal disease*), zdravljenih s hemodializo, podobna kot pri zdravih osebah. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov zdravih preiskovancev in bolnikov z aterosklerotično boleznijo ocenjujejo, da je povprečna AUC vorapaksarja višja pri bolnikih z blago (17 %) in zmerno (34 %) okvaro ledvic kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic; te razlike niso klinično pomembne. Bolnikom z okvaro ledvic, vključno z bolniki z ESRD, odmerka ni treba prilagoditi. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je malo, zato je pri teh bolnikih treba zdravilo Zontivity previdno uporabljati.

Okvara jeter

Farmakokinetika vorapaksarja je pri bolnikih z blago (Child Pugh od 5 do 6 točk) do zmerno (Child Pugh od 7 do 9 točk) okvaro jeter in zdravih osebah podobna. Zmanjšano delovanje jeter je dejavnik tveganja za krvavitve in ga je treba upoštevati pred uvedbo zdravila Zontivity. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Zontivity je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter previdno uporabljati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh od 10 do 15 točk) je zdravilo Zontivity kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starost, spol, telesna masa in rasa so bili kot faktorji vključeni v populacijski farmakokinetični model za oceno farmakokinetike vorapaksarja pri zdravih osebah in pri bolnikih:

Starejši

Farmakokinetika vorapaksarja je pri starejših bolnikih, vključno s tistimi, ki so stari ≥ 75 let, podobna kot pri mlajših. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Spol

Pri ženskah je bila povprečna ocenjena C_{max} vorapaksarja 30 % višja, AUC pa 32 % višja kot pri moških. Te razlike niso klinično pomembne in prilagoditev odmerka ni potrebna.

Telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso < 60 kg je bila povprečna ocenjena C_{max} vorapaksarja 35 % višja, AUC pa 33 % višja kot pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg. Na podlagi primerjave je ocenjeno, da je izpostavljenost vorapaksarju (AUC in C_{max}) pri osebah s telesno maso > 100 kg od 19 do 21 % nižja kot pri tistih s telesno maso od 60 do 100 kg. Na splošno je telesna masa < 60 kg dejavnik tveganja za krvavitve. Pri bolnikih s telesno maso < 60 kg je treba zdravilo Zontivity previdno uporabljati.

Rasa

Pri bolnikih azijskega porekla je bila v primerjavi z belci povprečna ocenjena C_{max} vorapaksarja 24 % višja in AUC 22 % višja. Pri bolnikih afriškega porekla je v primerjavi z belci ocenjena izpostavljenost vorapaksarju (AUC in C_{max}) od 17 do 19 % manjša. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne in prilagoditev odmerka ni potrebna.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Vpliv vorapaksarja na druga zdravila

Glede na študije presnove *in vitro* ni verjetno, da bi vorapaksar pri človeku povzročil klinično pomembno zaviranje CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Prav tako ni pričakovati klinično pomembnega zaviranja CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 ali CYP2D6 z M20. Poleg tega ni pričakovati klinično pomembnega zaviranja OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 in OCT2 z vorapaksarjem ali M20. Glede na podatke *in vitro* ni verjetno, da bi kronična uporaba vorapaksarja inducirala presnovo zdravil, ki se presnavljajo z glavnimi izooblikami CYP.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov pri glodalcih in opicah so bile glavne z zdravljenjem povezane spremembe hiperplazija sečnega mehurja in sečevoda pri miših, trombi v jetrnih žilah, limfatična nekroza in vakuolizacija mrežnice pri podganah ter fosfolipidoza pri obeh vrstah. Fosfolipidoza se je pojavila ob sprejemljivi varnostni meji med človekom in živalmi in je bila reverzibilna. Klinični pomen te ugotovitve trenutno ni znan.

V embrio-fetalnih razvojnih študijah pri podganah in kuncih niso opazili okvar pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegale izpostavljenost pri človeku med uporabo priporočenega odmerka za človeka (RHD - *recommended human dose*). Pre- in postnatalne študije pri podganah so pokazale le nekaj nekonsistentnih razvojnih učinkov pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegale izpostavljenost pri človeku pri RHD 2,08 mg vorapaksarja. Celoten odmerek, ki ni imel vpliva na pre- in post-natalne razvojne učinke je znašal 5 mg/kg/dan (6,8-kratnik [samice živali] izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku pri odmerku 2,5 mg/dan).

Vorapaksar ni vplival na plodnost samcev in samic podgan pri izpostavljenostih, ki so dovolj presegale izpostavljenost pri človeku med uporabo priporočenega odmerka za človeka.

Vorapaksar v skupini študij *in vitro* in *in vivo* ni bil mutagen ali genotoksičen.

Vorapaksar pri primatih, razen človeka, ko je bil uporabljen sam v odmerku 1 mg/kg, ni podaljšal časa krvavitve. Čas krvavitve se je rahlo podaljšal z uporabo acetilsalicilne kisline same ali v kombinaciji z vorapaksarjem. Acetilsalicilna kislina, vorapaksar in klopidogetrel so v kombinaciji bistveno podaljšali čas krvavitve. Transfuzija plazme, bogate s človeškimi trombociti, je normalizirala čas krvavitve in je dosegla delno obnovo agregacije trombocitov *ex vivo*, sprožene z arahidonsko kislino, ne pa sprožene z ADP ali TRAP. S trombociti revna plazma ni vplivala na čas krvavitve ali agregacijo trombocitov. (Glejte poglavje 4.4.)

V 2-letnih študijah na podganah in miših pri peroralnih odmerkih do 30 mg/kg/dan pri podganah in do 15 mg/kg/dan pri miših (8,9-kratnik priporočene terapevtske izpostavljenosti človeka na podlagi izpostavljenosti vorapaksarju pri podganah in 30-kratnik pri miših) niso opazili z vorapaksarjem povezanih tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon (E1201)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja po 7, 28, 30 in 100 filmsko obloženih tablet v aluminij/aluminijskih pretisnih omotih.
Pakiranja po 10 in 50 filmsko obloženih tablet v aluminij/aluminijskih enoodmernih pretisnih omotih.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. januar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Zontivity 2 mg filmsko obložene tablete
vorapaksar

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,08 mg vorapaksarja (v obliki vorapaksarjevega sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet

10 x 1 filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

50 x 1 filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovite zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/976/001	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/976/002	10 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/14/976/003	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/976/004	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/14/976/006	100 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zentivity

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Zontivity 2 mg tablete
vorapaksar

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT - enoodmerni

1. IME ZDRAVILA

Zontivity 2 mg tablete
vorapaksar

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zontivity 2 mg filmsko obložene tablete vorapaksar

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zontivity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zontivity
3. Kako jemati zdravilo Zontivity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zontivity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zontivity in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zontivity

Zdravilo Zontivity vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano vorapaksar, in spada v skupino zdravil, imenovanih "antiagregacijska zdravila – zdravila proti strjevanju krvi".

Trombociti (krvne ploščice) so celice, ki pomagajo pri normalnem strjevanju krvi. Zdravilo Zontivity prepreči zlepljanje trombocitov. Tako zmanjša možnost za nastanek krvnega strdka in posledično zamašitev arterij, na primer arterij v srcu.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zontivity

Zdravilo Zontivity uporabljamo pri odraslih, ki so imeli srčni infarkt ali imajo bolezen, ki jo imenujemo "periferna arterijska bolezen" (prav tako znana kot slaba prekrvavitev v nogah).

Zdravilo Zontivity se uporablja za zmanjšanje možnosti za:

- ponovni srčni infarkt ali možgansko kap,
- smrt zaradi srčnega infarkta,
- potrebo po nujni operaciji za odprtje zamašenih arterij v srcu.

Zdravnik vam bo dal tudi navodila glede acetilsalicilne kisline ali klopidogetela (drugi zdravili proti strjevanju krvi), ki ju boste morda morali jemati z zdravilom Zontivity.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zontivity

Ne jemljite zdravila Zontivity:

- če ste kdaj imeli možgansko kap ali "mini kap" (imenujejo jo tudi "tranzitorna ishemična ataka" ali TIA),

- če ste imeli krvavitev v možganih,
- če imate trenutno kakšno neobičajno krvavitev, na primer krvavitev v možganih, želodcu ali črevesju,
- če ste alergični na vorapaksarjev sulfat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo bolezen jeter.

Ne vzemite zdravila Zontivity, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Zontivity.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zontivity se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli v preteklosti težave s krvavitvami,
- če ste pred nedavnim imeli kakšno resno poškodbo ali operacijo,
- če imate predvideno kakšno operacijo (vključno z zobno operacijo),
- če ste kdaj imeli razjede na želodcu ali drobne izrastke v črevesu ("polipe na debelem črevesu"),
- če ste pred nedavnim krvaveli v želodec ali črevo,
- če imate aktivno peptično ulkusno bolezen,
- če imate težave z jetri ali ledvicami,
- če imate telesno maso manjšo od 60 kg,
- če ste starejši od 75 let.

Če kaj od naštetega velja za vas ali če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Zontivity posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Vsem svojim zdravnikom in zobozdravnikom morate povedati, da jemljete zdravilo Zontivity. Pred kakršno koli operacijo ali invazivnim posegom se morajo pogovoriti z zdravnikom, ki vam je predpisal zdravilo Zontivity. Zdravnik vam lahko svetuje, da pred operacijo prenehate jemati zdravilo Zontivity.

Če imate med jemanjem zdravila Zontivity "mini kap" ali krvavitev v možganih, mora zdravnik prekiniti zdravljenje z zdravilom Zontivity. Upoštevajte zdravnikova navodila glede prenehanja uporabe zdravila Zontivity.

Tveganje za krvavitev se na splošno povečuje z uporabo zdravil proti strjevanju krvi, višjo starostjo ali manjšo telesno maso. Zdravnik bo presodil, ali je to zdravilo primerno za vas.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Zontivity ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ker ni znano, ali je zdravilo Zontivity pri njih varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Zontivity

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Zontivity lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Zontivity. Ne jemljite zdravila Zontivity, če se trenutno zdravite s prasugrelom ali tikagrelorjem (drugi zdravili proti strjevanju krvi). Če vam zdravnik predpiše prasugrel ali tikagrelor, morate prenehati jemati zdravilo Zontivity in se posvetovati z zdravnikom.

Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete:

- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol (uporabljajo se za zdravljenje glivnih okužb),
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, sakvinavir (uporabljajo se za zdravljenje HIV - aidsa),
- boceprevir, telaprevir (uporabljata se za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa C),
- karbamazepin, fenitoin (antikonvulzivni zdravili),
- klaritromicin, telitromicin (uporabljata se za zdravljenje okužb),
- rifampin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih okužb),

- nefazodon (uporablja se za zdravljenje depresije),
- antacide in pantoprazol (uporabljajo se za zdravljenje razdraženega želodca),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- varfarin, druga peroralna zdravila proti strjevanju krvi, heparin ali nizkomolekularni heparin (zdravila za redčenje krvi).

Če ste negotovi glede tega, ali je kakšno vaše zdravilo med zgoraj naštetimi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite seznanjeni z zdravili, ki jih jemljete. Imejte seznam teh zdravil in ga pokažite zdravniku in farmacevtu, kadar dobite kakšno novo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo Zontivity škoduje nerojenemu otroku. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste jemali zdravilo Zontivity.

Zdravniku morate povedati, če dojite. Ni namreč znano, ali zdravilo Zontivity prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste jemali zdravilo Zontivity ali pa boste dojili. Obojega ne smete hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Zontivity vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Zontivity in laktoza

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo zdravila Zontivity posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

3. Kako jemati zdravilo Zontivity

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan, s hrano ali brez nje.

Da zdravilo Zontivity začne delovati, lahko traja vsaj 7 dni. Zdravnik bo odločil, če morate zdravilo Zontivity jemati več kot 24 mesecev.

Zdravnik bo določil, ali morate z zdravilom Zontivity jemati tudi acetilsalicilno kislino, klopido­grel ali oba.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zontivity, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Zontivity, kot je predvideno, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovoj­nino zdravila. Obstaja lahko večje tveganje za krvavitev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zontivity

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpus­тите.
- Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zontivity

- Ne prenehajte jemati zdravila Zontivity, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ki vam ga je predpisal.
- Zdravilo Zontivity jemljite redno in tako dolgo, dokler vam ga predpisuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj pokličite zdravnika, če imate katerega od naslednjih simptomov možganske kapi, ki se pojavi občasno:

- nenadno omrtvelost ali šibkost roke, noge ali obraza, zlasti, če se pojavi le na eni strani telesa
- nenadno zmedenost, težave z govorjenjem ali razumevanjem drugih
- nenadne težave s hojo ali izgubo ravnotežja ali koordinacije gibov
- nenaden občutek omotice ali nenaden hud glavobol brez znanega vzroka

Huda krvavitev se pojavi občasno, vendar je lahko življenjsko nevarna. Takoj pokličite zdravnika, če imate med jemanjem zdravila Zontivity katerega od naslednjih znakov ali simptomov krvavitve:

- krvavitev, ki je huda ali je ne morete obvladati
- nepričakovana ali dolgotrajna krvavitev
- rožnat, rdeč ali rjav urin
- bruhanje krvi ali pa je izbruhana vsebina videti kot "kavna usedlina"
- rdeče ali črno blato (na pogled kot katran)
- izkašljevanje krvi ali krvnih strdkov

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- krvavitve iz nosu
- podplutbe

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- majhno število rdečih krvnih celic (anemija)
- krvavitev iz dlesni
- krvavitev v oko
- krvavitve iz ureznin ali ran, ki so močnejše kot po navadi
- dvojni vid
- vnetje želodca

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zontivity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zontivity

- Zdravilna učinkovina je vorapaksarjev sulfat. Ena tableta vsebuje 2,08 mg vorapaksarja (kot vorapaksarjevega sulfata).
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat (E468), povidon (E1201), magnezijev stearat (E572).

Filmska obloga: laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E1518), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Zontivity in vsebina pakiranja

Tablete so rumene, ovalne, filmsko obložene tablete, velikosti 8,48 mm x 4,76 mm, z oznako "351" na eni strani in MSD logotipom na drugi strani.

Velikosti pakiranj

Pakiranja po 7, 28, 30 in 100 tablet v aluminijških pretisnih omotih.

Pakiranja po 10 in 50 tablet v aluminijških enodmernih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tel.: +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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet