

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zontivity 2 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,08 mg ворапаксар (voraparaxar) (като ворапаксаров сулфат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 66,12 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Филмираните таблетки са жълти на цвят, с овална форма, с размери 8,48 mm x 4,76 mm, с надпис „351“ от едната страна и логото на MSD от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zontivity е показан за намаляване на атеротромботичните събития при възрастни пациенти с

- анамнеза за прекаран инфаркт на миокарда (ИМ), едновременно приложен с ацетилсалицилова киселина (ASA) и, където е подходящо, с клопидогрел; или
- симптоматична периферна артериална болест (ПАБ), едновременно приложен с ацетилсалицилова киселина (ASA), или където е подходящо, с клопидогрел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИМ

Препоръчителната доза Zontivity е 2,08 mg веднъж дневно. Приемът на Zontivity трябва да се започне най-малко 2 седмици след ИМ и, за предпочитане, в рамките на първите 12 месеца от острото събитие (вж. точка 5.1). При започване на терапията със Zontivity трябва да се очаква забавено начало на действие (най-малко 7 дни). Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на Zontivity, прилаган повече от 24 месеца. Продължителната терапия след този период трябва да бъде въз основа на повторна оценка на ползите и рисковете за индивида, който е на допълнителна терапия.

ПАБ

Препоръчителната доза Zontivity е 2,08 mg веднъж дневно. При пациенти, които се подлагат на лечение със Zontivity за симптоматична ПАБ, приемът може да се започне по всяко време.

Ако се пропусне доза:

Пациент, който е пропуснал да приеме доза Zontivity трябва да прескочи пропуснатата доза, ако тя е в рамките на 12 часа от следващата планирана доза и да приеме следващата доза в редовно планираното време.

Едновременно приложение с други антитромбоцитни лекарствени продукти

ИМ

Пациенти, които приемат Zontivity трябва да приемат и ацетилсалицилова киселина със или без клопидогрел съгласно техните показания или стандарта за лечение. Налице е ограничен клиничен опит с прасугрел и липсва опит с тикагрелор във Фаза 3 проучвания. Затова ворапаксар не трябва да бъде използван с прасугрел или тикагрелор. Ворапаксар не трябва да се започва при пациенти приемащи прасугрел или тикагрелор и в случай, че се налага допълнителна терапия с тези средства, приемът на ворапаксар трябва да бъде спрян.

ПАБ

Пациенти, които приемат Zontivity, трябва също да приемат и ацетилсалицилова киселина, и/или клопидогрел съгласно техните показания или стандарта за лечение.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Обаче, намалената бъбречна функция е рисков фактор за кървене и трябва да се има предвид, преди да се започне прием на Zontivity. Налице е ограничен терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност. Затова Zontivity трябва да се използва внимателно при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Намалената чернодробна функция е рисков фактор за кървене и трябва да се има предвид преди да се започне прием на Zontivity. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Zontivity трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Поради ограничения терапевтичен опит и увеличения присъщ риск от кървене при пациенти с тежко чернодробно увреждане, Zontivity е противопоказан при тези пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zontivity при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетката може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Пациенти с анамнеза за прекаран инсулт или с преходна исхемична атака (ПИА) (вж. точка 5.1).
- Пациенти с анамнеза за прекаран интракраниален кръвоизлив (ИКК).
- Пациенти с активно патологично кървене от всякакъв произход (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).
- Тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общ риск от кървене

Zontivity увеличава риска от кървене, включително поява на ИКК и понякога може да причини фатално кървене. Когато се прилага като допълнение към стандартна грижа, обикновено ацетилсалицилова киселина и тиенопиридин, в сравнение със самостоятелно приложена стандартна грижа, Zontivity увеличава риска от GUSTO (глобално използване на стрептокиназа и ТРА при запушени артерии) умерено или тежко кървене (вж. точка 4.8).

Zontivity увеличава риска от кървене пропорционално на скрития риск от кървене при пациента. Скритият риск от кървене (напр. скорошна травма, скорошна хирургична операция, скорошно или рецидивиращо стомашно-чревно кървене, или активна пептична язва) трябва да се има предвид преди да се започне прием на Zontivity. Основните рискови фактори за кървене включват старческа възраст (макар че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2)), ниско телесно тегло и намалена бъбречна или чернодробна функция. В тези подгрупи, Zontivity трябва да се предписва единствено след внимателна оценка на индивидуалните потенциални рискове и ползи, както и необходимостта от съпътстващо лечение, което може допълнително да повиши риска от кървене. Анамнеза за прекарани заболявания съпроводени с кървене и употреба на някои съпътстващи лекарствени продукти (напр. антикоагулантна и фибринолитична терапия и хронични нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин) също могат да увеличат риска от кървене при пациенти приемащи Zontivity.

Налице е ограничен опит при съпътстваща употреба на ворапаксар с варфарин или с други перорални антикоагуланти. Комбинацията на ворапаксар с варфарин или други перорални антикоагуланти, може да повиши риска от кървене и трябва да се избягва.

Едновременната употреба на хепарин (включително нискомолекулен хепарин, LMWH) може да се свързва с повишен риск от кървене и се препоръчва повишено внимание при пациенти, лекувани с ворапаксар.

Кървене трябва да се предполага при пациенти с ниско кръвно налягане и които са преминали коронарна ангиография, перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), хирургична операция за байпас на коронарна артерия с присадка (coronary artery bypass graft surgery, CABG) или други хирургични процедури, дори ако пациентът не проявява признаци на кървене.

Пациенти с ниско телесно тегло (< 60 kg)

Обикновено телесно тегло < 60 kg е рисков фактор за кървене. При TRA 2°P - TIMI 50, при пациенти, лекувани с ворапаксар, включително тези с анамнеза за инсулт, е наблюдаван по-висока честота на ИКК при пациенти тежащи < 60 kg в сравнение с пациенти тежащи ≥ 60 kg. Zontivity трябва да се използва внимателно при пациенти с телесно тегло < 60 kg.

Хирургична операция

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да уведомяват лекарите и стоматолозите, че приемат Zontivity преди да се планира каквато и да било хирургична операция и преди да се приеме какъвто и да било нов лекарствен продукт.

При изпитването TRA 2°P-TIMI 50, въпреки че е наблюдавано свързано с CABG значително кървене съгласно TIMI при пациенти приемащи ворапаксар (вж. точка 4.8), пациентите които продължават терапията с ворапаксар към момента на CABG не проявяват увеличен риск от значително кървене в сравнение с плацебо. Информацията относно други видове хирургични операции е по-малко, но общите данни не предполагат прекомерен риск от значително кървене. Пациенти претърпели спешно CABG, ПКИ, не CABG хирургична операция или други инвазивни процедури, докато са приемали Zontivity, може да продължат да приемат Zontivity. Обаче, ако пациентът трябва да се подложи на планова операция, ако е клинично приемливо, приемът на Zontivity трябва да се преустанови най-малко 30 дни преди операцията.

Преустановяването на приема на Zontivity за кратък период няма да бъде от полза при предотвратяването или контролирането на събития с остро кървене, поради неговия дълъг полуживот (вж. точка 5.2). Няма познато лечение с противоположен ефект на антитромбоцитния ефект на Zontivity. Въз основа на резултатите от предклинични проучвания, които изследват кървене по време на прием на ворапаксар на фона на ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, може да е възможно да се възстанови хомеостазата, чрез прилагане на екзогенни тромбоцити. (Вж. точка 5.3).

Тежко чернодробно увреждане

Тежкото чернодробно увреждане увеличава риска от кървене; следователно употребата на Zontivity при тези пациенти е противопоказана (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежко бъбречно увреждане

Намалената бъбречна функция е рисков фактор за кървене и трябва да се има предвид преди започване на лечение със Zontivity. Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност. Затова, Zontivity трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти.

Преустановяване на приема на Zontivity

Прекъсване на лечението със Zontivity трябва да се избягва. Ако се налага приемът на Zontivity да бъде временно преустановен, възстановете го възможно най-скоро. При пациенти, с инсулт, ПИА или ИКК по време на приема на Zontivity, терапията трябва да се преустанови окончателно (вж. точки 4.8 и 5.1). Пациенти, получили остър коронарен синдром (ОКС) по време на приема на Zontivity, могат да продължат да приемат Zontivity.

Лактоза

Zontivity съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или с глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ворапаксар

Ворапаксар се елиминира главно чрез метаболизъм при значително участие на CYP3A. Ворапаксар е също така субстрат на CYP2J2; следователно има възможност мощните инхибитори на CYP2J2 да доведат до увеличение на експозицията на ворапаксар.

Мощни инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на кетоконазол (400 mg веднъж дневно) с ворапаксар значително увеличава средната C_{max} и AUC съответно с 93 % и 96 %. Едновременната употреба на Zontivity с мощни инхибитори на CYP3A (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, кларитромицин, нефазодин, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, индинавир, боцепревир, телапревир, телитромицин и кониваптан) трябва да се избягва.

Данни от Фаза 3 навеждат на мисълта, че едновременното приложение на слаб или умерен инхибитор на CYP3A с ворапаксар не увеличава риска от кървене и не променя ефикасността на ворапаксар. Не се изисква коригиране на дозата на ворапаксар при пациенти, приемащи слаби до умерени инхибитори на CYP3A.

Мощни индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на рифампин (600 mg веднъж дневно) с ворапаксар съществено намалява средната C_{max} и AUC съответно с 39 % и 55 %. Едновременната употреба на Zontivity с мощни индуктори на CYP3A (напр. рифампин, карбамазепин и фенитоин) трябва да се избягва.

Лекарствени продукти, които увеличават стомашното рН

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на ворапаксар след ежедневно едновременно приложение с алуминиев хидроксид/магнезиев карбонат, като антиацид или с пантопразол (инхибитор на протонната помпа).

Ефекти на ворапаксар върху други лекарствени продукти

Дигоксин

Ворапаксар е слаб инхибитор на интестиналния Р-гликопортеин (P-gp) транспортер. Едновременното приложение на ворапаксар (40 mg) и дигоксин (0,5 mg единична доза) увеличава C_{max} и AUC на дигоксин съответно с 54 % и 5 %. Не се препоръчва коригиране на дозата на дигоксин или на Zontivity. Пациентите, приемащи дигоксин трябва да се наблюдават, както е клинично показано.

Субстрати на CYP2C8

Едновременното приложение с ворапаксар не променя фармакокинетиката на единичната доза розиглитазон (8 mg), субстрат на CYP2C8, който не се маркетира в ЕС.

Антикоагуланти

Когато Zontivity се прилага едновременно с варфарин, няма изменения във фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин. Клиничният опит включващ едновременното прилагане на перорални антикоагуланти с ворапаксар е ограничен и няма опит с перорални Фактор Ха или Фактор Па инхибитори в програмата Фаза 3 за ворапаксар. Едновременното приложение на Zontivity с антикоагуланти, напр. варфарин и нови перорални антикоагуланти (NOACs), трябва да се избягва. (Вж. точка 4.4.)

Едновременната употреба на хепарин (включително нискомолекулен хепарин, LMWH) може да се свързва с повишен риск от кървене и се препоръчва повишено внимание при пациенти, лекувани с ворапаксар.

Когато Zontivity се прилага едновременно с прасугрел, не се проявява клинично значимо фармакокинетично взаимодействие. Налице е ограничен опит с прасугрел и липсва опит с тикагрелор във Фаза 3 проучвания на ворапаксар. Ворапаксар не трябва да се използва с прасугрел или тикагрелор (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма надеждни данни относно употребата на ворапаксар при бременни жени. Не се наблюдават значими ефекти при животни (вж. точка 5.3). Zontivity трябва да се използва по време на бременност единствено, когато потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали ворапаксар се екскретира в кърмата при хора. Проучвания при плъхове показват, че ворапаксар и/или негови метаболити се екскретират в млякото. Тъй като не е известно какви нежелани реакции може да предизвика Zontivity при кърмачета, преустановете кърменето или преустановете Zontivity; като имате предвид важността на лекарствения продукт за майката.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета при хора, приемащи Zontivity. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zontivity не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честата нежелана реакция, съобщавана по време на лечението, е кървене. Сред често срещаните случаи на кървене, епистаксис е най-честият.

Нежеланите реакции са оценени при 19 632 пациенти, лекувани със Zontivity [13 186 пациенти, включително 2 187 пациенти, лекувани повече от 3 години в TRA 2°P TIMI 50 проучване (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events, Антагонист на тромбинов рецептор във вторична превенция на атеротромботични исхемични събития) и 6 446 пациенти в TRACER проучване (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome, Антагонист на тромбинов рецептор за намаляване на клинични събития при остър коронарен синдром)]. Нежеланите реакции на кървене в Таблица 1 са обобщени за TRA 2°P TIMI 50 проучване. Нежеланите реакции, които не са свързани с кървене в Таблица 1 са обобщени за двете проучвания TRA 2°P TIMI 50 и TRACER. (Вж. Таблица 1.)

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани според честотата и системно-органния клас. Честотите се определят като:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия
Нарушения на очите		Конюнктивален кръвоизлив, диплопия
Съдови нарушения	Хематом	Хеморагия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения		Гастрит, гастроинтестинална хеморагия, кървене от венците, мелена, ректална хеморагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Увеличена склонност към образуване на синини	Екхимоза, кожен кръвоизлив
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция	Контузия	Кървене от рана

Описание на избрани нежелани реакции

Нежеланите реакции при пациенти, лекувани с ворапаксар (n=10 059) и при пациенти, лекувани с плацебо (n=10 049) с прекаран ИМ или с ПАБ без анамнеза за инсулт или ПИА са показани по-долу.

Кървене

Дефиниции на категориите кървене:

Тежко кървене по GUSTO: фатално, интракраниално или кървене с хемодинамичен риск налагащ интервенция.

Умерено кървене по GUSTO: кървене налагащо трансфузия на цяла кръв или на еритроцитен концентрат без хемодинамичен риск.

Значително кървене по TIMI (тромболиза при инфаркт на миокарда): клинично проявено с намаляване на хемоглобина с > 50 g/l или интракраниален кръвоизлив.

Незначително кървене по TIMI: клинично проявено с намаляване на хемоглобина с 30-50 g/l.

Резултатите за крайните точки за кървене при пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, са показани в Таблица 2.

Таблица 2: Кървене, несвързано с CABG при пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ без анамнеза за инсулт или ПИА

Крайни точки	Плацебо (n=10 049)		Zontivity (n=10 059)		Коефициент на риск ^{†,‡} (95 % CI)	p- стойност [‡]
	Пациенти със събития (%)	К-М %*	Пациенти със събития (%)	К-М %*		
Категории на кървене по GUSTO						
Тежки	105(1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Умерени	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Категории на кървене по TIMI						
Значителни	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Незначителни	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44-2,47)	< 0,001
			49 (0,5 %)		1,25 (0,82-1,91)	
ИКК	39 (0,4 %)	0,5 %	19 (0,2 %)	0,6 %	0,95 (0,51-1,78)	0,294
Фатално кървене	20 (0,2 %)	0,3 %		0,3 %		0,872

* К-М оценка при 1 080 дни

† Коефициентът на риск е групата на Zontivity в сравнение с плацебо групата

‡ Коефициентът на риск и р-стойността се изчисляват въз основа на Cox PH модел с ковариати на лечение и стратификационни фактори (диагностицирано атеросклеротично заболяване и планирана употреба на тиенопиридин)

Ефектът на Zontivity при тежко или умерено кървене по GUSTO в сравнение с плацебо се проявява като постоянен в изследваните подгрупи.

При TRA 2°P - TIMI 50, 367 пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ без анамнеза за инсулт или ПИА претърпяват хирургична операция за CABG. Процентът на пациентите, които претърпяват операция за CABG и получават свързани с CABG кръвоизливи е показан в Таблица 3. Процентите са сходни при Zontivity и плацебо.

Таблица 3: Кървене, свързано с САВГ

Пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ без анамнеза за инсулт или ПИА		
	Плацебо (n=196)	Zontivity (n=171)
Крайни точки	Пациенти със събития (%)	Пациенти със събития (%)
Категория на кървене по TIMI		
Значителни	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Обща популация		
	Плацебо (n=230)	Zontivity (n=189)
Категория на кървене по TIMI		
Значителни	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Събитията на кървене се лекуват по същия начин както при другите антитромбоцитни средства, включително овладяване на източника на кръвоизлива, докато се оказва поддържаща грижа.

Преустановяване на приема на лекарствения продукт

При пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, процентът на преустановяване на приема на проучваното лекарство поради нежелани реакции е 6,8 % за Zontivity и 6,9 % за плацебо. Кръвоизливът е най-честата нежелана реакция водеща до преустановяване на приема на проучваното лекарство и при двата вида лечение (3,0 % за Zontivity и 1,8 % за плацебо).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Тромбоцитното инхибиране с ворапаксар е постепенно и обратимо. Лечението на предполагаемо предозиране трябва да овладее и признаците, и симптомите.

Тъй като ворапаксар има висока степен на протеинно свързване, малко вероятно е хемодиализата да бъде ефективна при лечението на предозиране.

При хора ворапаксар е прилаган в единични дози до 120 mg и в дневни дози от 5 mg за до 4 седмици, без да се наблюдават свързани с дозата нежелани събития или идентифициране на специфичен риск.

Трансфузия на тромбоцитна маса може да се обмисли като поддържаща терапия, ако възникне кръвоизлив (вж. точка 5.3).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромбоцитни средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC26.

Механизъм на действие

Ворапаксар е селективен и обратим инхибитор на PAR-1 тромбоцитните рецептори, активирани от тромбин.

Фармакодинамични ефекти

Ворапаксар инхибира тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация при *in vitro* проучвания. В допълнение на това, ворапаксар инхибира, индуцираната от пептидният агонист на тромбиновия рецептор (TRAP), тромбоцитна агрегация, без да засяга параметрите на коагулацията. Ворапаксар не инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от други агонисти като аденозин дифосфат (АДФ), колаген или тромбоксанов миметик.

При доза 2,5 mg ворапаксаров сулфат (еквивалентен на 2,08 mg ворапаксар) дневно, ворапаксар последователно достига ≥ 80 % инхибиране на TRAP-индуцираната тромбоцитна агрегация в рамките на една седмица след започване на лечението. Продължителността на тромбоцитното инхибиране зависи от дозата и концентрацията. Инхибирането на TRAP-индуцираната тромбоцитна агрегация при нива ≥ 80 % може да продължи от 2 до 4 седмици след преустановяването на приема на дневните дози ворапаксаров сулфат 2,5 mg. Продължителността на тези фармакодинамични ефекти съответства на елиминационния полуживот на лекарството.

В съответствие с неговия селективен молекулен таргет (PAR-1), ворапаксар няма ефект върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация при здрави хора и при популации от пациенти.

При проучвания с участие на здрави доброволци, не възникват промени в експресията на р-селектина и разтворимия CD40 лиганд (sCD40L) или тестовите параметри на коагулацията (ТТ, РТ, аРТТ, АСТ, ЕСТ) след приема на единична или многократна доза (28 дни) ворапаксар. Не се наблюдават значителни промени в концентрациите на р-селектина, sCD40L и hs-CRP при пациенти, лекувани с ворапаксар в клинични изпитвания Фаза 2/3.

Оценка на Zontivity по отношение на коригирания QT интервал

Ефектът на ворапаксар по отношение на коригирания QT интервал се оценява по време на задълбочено проучване на QT и в други проучвания. Ворапаксар не оказва ефект върху коригирания QT интервал при единични дози до 120 mg.

Клинична ефикасност и безопасност

Zontivity е показан за намаляване на честотата в комбинирана крайна точка сърдечно-съдова смърт, ИМ, инсулт и спешна коронарна реваскуларизация (СКР).

Клиничните доказателства за ефекта на Zontivity при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, определен като спонтанен ИМ, за периода не по-рано от 2 седмици, но не по-късно от 12 месеца от събитието, произхождат от TRA 2°P - TIMI 50 (Антагонист на тромбиновия рецептор във вторична превенция на атеротромботични исхемични събития). TRA 2°P - TIMI 50 е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти, за които са налице доказателства или анамнеза за атеросклероза включваща коронарната, церебралната или периферната съдова система. Пациентите са рандомизирани да получават лечение с 2,5 mg дневно ворапаксаров сулфат (n=13 225) или плацебо (n=13 224) като допълнение към друга стандартна терапия. Първичната крайна точка на проучването е съвкупността от сърдечно-съдова смърт, ИМ, инсулт и СКР. Сърдечно-съдова смърт, ИМ и инсулт се оценява като вторична крайна точка. Медианата на продължителност на лечението с ворапаксар е 823 дни (интерквартилен обхват: 645-1 016 дни).

Данните за първичната съставна крайна точка за ефикасност показват, че честота на събитията по Kaplan-Meier (К-М) за период от 3 години е 11,2 % в групата със Zontivity, в сравнение с 12,4 % в плацебо групата (Коефициент на риск [HR]: 0,88; 95 % доверителен интервал [CI], 0,82 до 0,95; p=0,001) и доказва преимуществото на Zontivity в сравнение с плацебо за превенция на сърдечно-съдова смърт, ИМ, инсулт, или СКР.

Данните за ключовата вторична крайна точка за ефикасност, честота на събитията по К-М за период от 3 години е 9,3 % в групата със Zontivity в сравнение с 10,5 % в плацебо групата (HR: 0,87; 95 % CI, 0,80 до 0,94; $p < 0,001$).

Макар изпитването TRA 2°P - TIMI 50 да не е проектирано за оценка на относителната полза от Zontivity при отделни подгрупи пациенти, ползата е най-очевидна при пациенти, които са включени въз основа на скоросен ИМ, съгласно посочен в анамнезата спонтанен ИМ, за периода не по-рано от 2 седмици, но не по-късно от 12 месеца от събитието (популация от пациенти претърпели ИМ или с ПАБ), без анамнеза за инсулт или ПИА. От тези пациенти, 10 080 приемат Zontivity (8 458 пациенти, претърпели ИМ и 1 622 пациенти с ПАБ) и 10 090 приемат плацебо (8 439 пациенти, претърпели ИМ и 1 651 пациенти с ПАБ) като допълнение към стандартните грижи, включително антитромбоцитна терапия с ацетилсалицилова киселина и тиенопиридин. От пациентите с ИМ без анамнеза за инсулт или ПИА, 21 % приемат ацетилсалицилова киселина без тиенопиридин, 1 % приемат тиенопиридин без ацетилсалицилова киселина и 77 % получават и ацетилсалицилова киселина, и тиенопиридин към момента на включването в изпитването. От пациентите с ПАБ без анамнеза за инсулт или ПИА, 61 % приемат ацетилсалицилова киселина без тиенопиридин, 8 % приемат тиенопиридин без ацетилсалицилова киселина и 27 % получават и ацетилсалицилова киселина, и тиенопиридин към момента на включването в изпитването. При пациенти, претърпели ИМ или с ПАБ, медианата на продължителност на лечението със Zontivity е 2,5 години (до 4 години). Тази фонова терапия продължава по време на изпитването по преценка на лекаря, съгласно стандартните грижи.

Пациентите с прекаран ИМ, без анамнеза за инсулт или ПИА са 88 % от европейската раса, 20 % жени и 29 % на възраст ≥ 65 години, със средна възраст 58 години, включващи пациенти с диабет (21 %) и пациенти с хипертония (62 %). Средният индекс за телесна маса е 28.

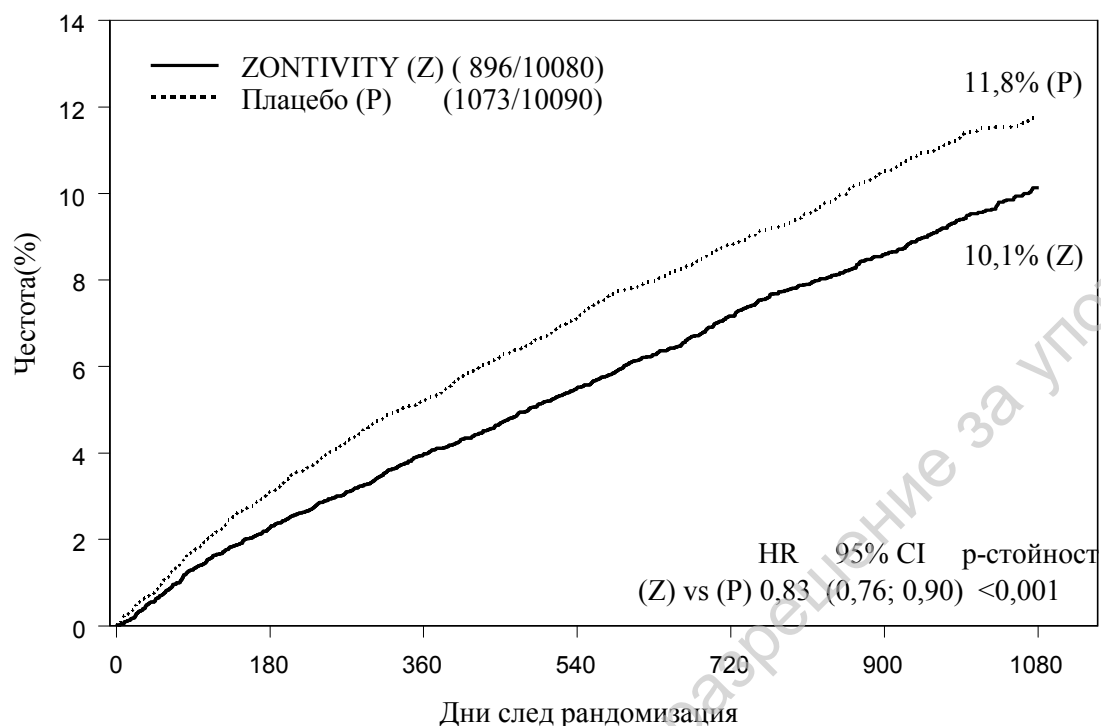
Популацията пациенти с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА е 90 % от европейската раса, 29 % жени и 57 % на възраст ≥ 65 години, със средна възраст 66 години, и включва пациенти с диабет (35 %) и пациенти с хипертония (82 %). Средният индекс за телесна маса е 27.

В кохортата от пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, данните относно първичните и ключовите вторични съставни крайни точки са в съответствие с общата популация (вж. Фигура 1 и Таблица 4).

При пациентите с диагностициран ИМ, приемът на Zontivity е започнат най-малко 2 седмици след ИМ и в рамките на първите 12 месеца от острото събитие. В този период ефектът е сходен, независимо от момента на диагностицирането на ИМ до началото на терапията със Zontivity.

Ефектът от лечението с ворапаксар върху първичните и ключовите вторични крайни точки се проявява като дълготраен и постоянен през цялото TRA 2°P - TIMI 50 проучване.

Фигура 1: Време на първи случай на сърдечно-съдова смърт, ИМ, инсулт или СКР при пациенти претърпели ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА



Брой с риск						
ZONTIVITY (Z)	9745	9502	9261	7670	5394	2464
Плацебо (P)	9659	9351	9087	7556	5364	2467

Таблица 4: Първични и ключови вторични крайни точки за ефикасност при пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА

Крайни точки	Плацебо (n=10 090)		Zontivity (n=10 080)		Коефициент на риск ^{†,§} (95 % CI)	p-стойност [§]
	Пациенти със събития* (%)	К-М % [†]	Пациенти със събития* (%)	К-М % [†]		
Първична крайна точка за ефикасност (сърдечно-съдова смърт/ИМ/инсулт/СКР)	1073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 – 0,90)	< 0,001
Сърдечно-съдова смърт	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
ИМ	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Инсулт	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
СКР	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			

Крайни точки	Плацебо (n=10 090)		Zontivity (n=10 080)		Коефициент на риск ^{†,§} (95 % CI)	p- стойност [§]
	Пациенти със събития* (%)	К-М % [†]	Пациенти със събития* (%)	К-М % [†]		
Ключова вторична крайна точка за ефикасност (съречно-съдова смърт/ИМ/инсулт)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 – 0,89)	< 0,001
Съречно-съдова смърт	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
ИМ	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Инсулт	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Всеки пациент е преброен само веднъж (събитие на първи компонент) в списъка на компонентите, който допринася за първичната крайна точка за ефикасност

[†] К-М оценка при 1 080 дни

[‡] Коефициентът на риск е групата на Zontivity в сравнение с плацебо групата

[§] Модел на Cox за пропорционалност на риска с ковариати на лечение и стратификационни фактори (диагностицирано атеросклеротично заболяване и планирана употреба на тиенопиридин)

В кохорта от пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, анализът показва, че нетният клиничен изход, базиран на множество събития с крайни точки (съречно-съдова смърт/ИМ /инсулт /тежко кървене по GUSTO), е постоянен във времето при всеки изследван цензуриран момент (12, 18, 24, 30 и 36 месеца) при кумулативни 6 месечни интервали. (Вж. Таблица 5).

Таблица 5: Многократна проява на нетен клиничен резултат (съречно-съдова смърт/ИМ/инсулт/тежко кървене по GUSTO*) при пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА

	Плацебо n=10 049	Zontivity n=10 059	Коефициент на риск ^{†,‡} (95% CI)	p-стойност [‡]
Рандомизиране до 12 месеца				
Общ брой събития	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Пациенти само с едно събитие	337	269		
Пациенти с две събития	49	47		
Пациенти с ≥ 3 събития	11	12		
Рандомизиране до 18 месеца				
Общ брой събития	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Пациенти само с едно събитие	463	361		
Пациенти с две събития	82	67		
Пациенти с ≥ 3 събития	21	21		
Рандомизиране до 24 месеца				
Общ брой събития	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Пациенти само с едно събитие	554	456		
Пациенти с две събития	114	80		

	Плацебо n=10 049	Zontivity n=10 059	Коефициент на риск ^{†,‡} (95% CI)	p-стойност [‡]
Пациенти с ≥ 3 събития	34	38		
Рандомизиране до 30 месеца				
Общ брой събития	1 070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Пациенти само с едно събитие	658	524		
Пациенти с две събития	121	102		
Пациенти с ≥ 3 събития	46	48		
Рандомизиране до 36 месеца				
Общ брой събития	1 166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Пациенти само с едно събитие	700	569		
Пациенти с две събития	138	112		
Пациенти с ≥ 3 събития	52	55		

* Включва всички събития на сърдечно-съдова смърт, ИМ, инсулт и тежко кървене по GUSTO до всяка времева точка, както е показано в таблицата.

[†] Коефициентът на риск е групата с ворапаксар в сравнение с плацебо групата.

[‡] Коефициентът на риск и р-стойността се изчисляват въз основа на модел на Andersen-Gill с ковариати на лечение и стратификационен фактор (планирана употреба на тиенопирин).

При пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, анализът на многократните прояви на утвърдените крайни точки показва, че Zontivity се асоциира с намаляване на честотата на рецидивиращи събития.

Сред пациентите претърпели ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, Zontivity очевидно намалява честотата на определената тромбоза в стента (HR 0,71 (0,51-0,99) за утвърдената като “определена”) в сравнение с плацебо при пациенти с поставен стент преди или по време на проучването.

Пациенти с анамнеза за ПАБ, но без анамнеза за инсулт или ПИА, рандомизирани на ворапаксар, са имали по-малко периферни ревакуларизационни процедури (15,4 % спрямо 19,3 %, честоти на събитията по К-М за период от 3 години; HR 0,82 [0,71-0,94, 95 % CI]; P=0,005) и по-малко хоспитализации поради остра исхемия на крайниците (2,0% спрямо 3,3%; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; P=0,007) в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо.

Лечебният ефект на Zontivity съответства на общите резултати сред множество подгрупи, включително пол, възраст, бъбречна недостатъчност; анамнеза за захарен диабет; тютюнопушене; съпътстващи терапии на изходното ниво, включително тиенопирин, ацетилсалицилова киселина и статини.

При TRA 2°P - TIMI 50, сред пациентите, които участват в изпитването, онези от тях, които имат анамнеза за исхемичен инсулт проявяват по-висока честота на събитията по К-М за период от 3 години за ИКК при Zontivity, заедно със стандартните грижи (2,7 %) отколкото при самостоятелно приложените стандартни грижи (0,9 %). При пациенти с прекаран ИМ или с ПАБ, без анамнеза за инсулт или ПИА, честотите на събитията по Kaplan-Meier (К-М) за период от 3 години за ИКК са 0,6 % и 0,5 % съответно за Zontivity заедно със стандартните грижи, и за самостоятелно приложените стандартни грижи.

В изпитването TRACER, включващо пациенти с NSTEMI (остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента), които в голямата си част са нелекувани досега с антитромбоцитни средства, ворапаксар, с натоварваща доза от 40 mg и след това с поддържащата доза от 2,5 mg/ден в допълнение към стандартните грижи, започнат в рамките на 24 часа от NSTEMI,

не постига своя първична крайна точка за ефикасност (съречно-съдова смърт, ИМ, инсулт, спешна коронарна реваascularизация и рецидивираща исхемия с повторна хоспитализация) и е налице повишен риск от GUSTO умерено или тежко кървене.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zontivity в една или повече подгрупи на педиатричната популация за превенция на артериална тромбоемболия (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорален прием на единична доза ворапаксаров сулфат в доза 2,5 mg, ворапаксар се абсорбира бързо, а пиковите концентрации настъпват при средно t_{max} 1 час (граница: 1 до 2) на гладно. Средната абсолютна бионаличност на ворапаксар в доза 2,5 mg ворапаксаров сулфат е 100 %.

Приемането на ворапаксар с храна, с високо съдържание на мазнини, води до незначителна промяна на AUC, с малко (21 %) намаление на C_{max} и забавено t_{max} (45 минути). Zontivity може да се приема със или без храна. Едновременният прием с алуминиев хидроксид/магнезиев карбонат, като антиацид или с инхибитор на протонна помпа (пантопразол), не влияе върху AUC на ворапаксар, а само незначително намалява C_{max} . Следователно, Zontivity може да се прилага независимо от едновременното приложение на средства, които повишават pH на стомаха (антиациди или инхибитори на протонната помпа).

Разпределение

Средният обем на разпределение на ворапаксар е приблизително 424 литра. Ворапаксар и основният циркулиращ активен метаболит, M20, са широко свързани (≥ 99 %) с плазмените протеини. Ворапаксар е свързан във висока степен със серумните албумини и не се разпределя с предимство в еритроцитите.

Биотрансформация

Ворапаксар се елиминира чрез метаболизъм, с помощта на CYP3A4 и CYP2J2, които отговарят за образуването на M20, неговият основен активен циркулиращ метаболит и M19, преобладаващ метаболит идентифициран в екскретите. Системната експозиция на M20 е ~ 20 % от експозицията на ворапаксар.

Елиминиране

Основният път на елиминиране е чрез изпражненията, с приблизително 91,5 % от радиомаркираната доза, за която се очаква да бъде открита отново в изпражненията в сравнение с 8,5 % в урината. Ворапаксар се елиминира предимно под формата на метаболити и не се открива в урината. Привидният терминален полуживот на ворапаксар е 187 часа (диапазон от 115 до 317 часа) и е сходен при активния метаболит.

Линейност/нелинейност

Експозицията на ворапаксар се увеличава приблизително пропорционално на дозата, проследявайки единични дози от 1 до 40 mg и многократни дози от 0,5 до 2,5 mg ворапаксаров сулфат. Системната фармакокинетика на ворапаксар е линейна, с натрупване (6-кратно) предвидима от данните от единичната и многократните дози. Стационарното състояние се достига след 21 дни, при прилагане един път дневно.

Специални популации

Ефектите от бъбречно (терминална бъбречна недостатъчност с прилагане на хемодиализа) и чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на ворапаксар се оценяват при специфични фармакокинетични проучвания и са обобщени по-долу:

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ворапаксар е сходна при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) на хемодиализа и при здрави индивиди. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, използвайки данните, получени при здрави индивиди и пациенти с атеросклероза, средната AUC на ворапаксар се очаква да е по-висока при пациенти с леко (17 %) и умерено (34 %) бъбречно увреждане, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция; тези различия не се считат за клинично значими. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително при индивиди с ESRD. Има ограничен терапевтичен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност. Затова Zontivity трябва да бъде използван с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ворапаксар е сходна при пациенти с леко (Child Pugh, от 5 до 6 точки) до умерено (Child Pugh, от 7 до 9 точки) чернодробно увреждане и при здрави пациенти. Намалената чернодробна функция е рисков фактор за кървене и трябва да се вземе предвид преди да се започне прием на Zontivity. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Zontivity трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Zontivity е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh, от 10 до 15 точки) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Възраст, пол, тегло и раса се включват като фактори определяни при популационния фармакокинетичен модел за оценка на фармакокинетиката при здрави хора и пациенти:

Старческа възраст

Фармакокинетиката на ворапаксар е сходна при пациенти в старческа възраст, включително тези на възраст ≥ 75 години и при по-млади пациенти. Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Пол

Средните очаквани C_{max} и AUC на ворапаксар са с 30 % и съответно 32 % по-високи при жени в сравнение с мъже. Тези различия не се считат за клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата.

Тегло

Средните очаквани C_{max} и AUC на ворапаксар са с 35 % и съответно 33 % по-високи при пациенти с телесно тегло < 60 kg в сравнение с тези с тегло между 60 и 100 kg. За сравнение, експозицията на ворапаксар (AUC и C_{max}) се очаква да бъде с 19-21 % по-ниска при пациенти с телесно тегло > 100 kg, в сравнение с тези с тегло между 60 и 100 kg. Обикновено телесно тегло < 60 kg е рисков фактор за кървене. Zontivity трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с телесно тегло < 60 kg.

Раса

Средните очаквани C_{max} и AUC на ворапаксар са 24 % и съответно 22 % по-високи при пациентите от азиатски произход, в сравнение с тези от европейската раса. Експозицията на ворапаксар (AUC и C_{max}) при пациенти от африкански произход се очаква да бъде 17-19 % по-ниска, в сравнение с тази от европейската раса. Тези различия не се считат за клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата.

Лекарствени взаимодействия

Ефекти на ворапаксар върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания на метаболизма показват, че е малко вероятно ворапаксар да причинява клинично значимо инхибиране на човешки CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Не се очаква клинично значимо инхибиране на CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 или CYP2D6 от M20. Освен това не се очаква клинично значимо инхибиране на OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 и OCT2 от ворапаксар или M20. Въз основа на *in*

in vitro данните, хроничният прием на ворапаксар е малко вероятно да индуцира метаболизма на лекарства, метаболизиращи от основни CYP изоформи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал и фертилитет.

При проучвания за токсичност при многократно перорално приложение, при гризачи и маймуни, основните находки свързани с лечението са хиперплазия на пикочния мехур и уретерите при мишки, тромбози в хепаталните съдове, лимфоидна некроза и вакуолизация на ретината при плъхове и фосфолипидоза при всички видове. Фосфолипидозата се развива в приемливи граници на безопасност, разглеждани при хора спрямо животни, и е обратима. Клиничното значение на тази находка към настоящия момент, не е известно.

Не се наблюдават дефекти при проучвания на ембрио-феталното развитие на плъхове и зайци при експозиции значително по-високи от експозициите при хора, при прием на препоръчителните за хора дози (recommended human dose, RHD). Пре- и постнатални проучвания, само при плъхове, показват някои непостоянни ефекти върху развитието при експозиции значително по-високи от експозицията при хора при RHD 2,08 mg ворапаксар. Като цяло нивото без ефект за пред- и следродово развитие е 5 mg/kg/ден (6,8 пъти [женски животни] при експозиция 2,5 mg/ден в стационарно състояние при хора).

Ворапаксар не проявява ефекти по отношение на фертилитета при мъжките и женските плъхове, при експозиции значително по-високи от експозицията при хора, при RHD.

Ворапаксар не е мутагенен или генотоксичен в група от *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Ворапаксар не увеличава времето на кървене при нечовекоподобни примати, когато се прилага самостоятелно в доза 1 mg/kg. Времето на кървене слабо се удължава с приемането на ацетилсалицилова киселина самостоятелно или в комбинация с ворапаксар. Комбинацията от ацетилсалицилова киселина, ворапаксар и клопидогрел причинява значително удължаване на времето на кървене. Трансфузия на богата на тромбоцитна маса човешка плазма нормализира времето на кървене с частично възстановяване на *ex vivo* тромбоцитната агрегация, предизвикана от арахидоновата киселина, но не ако е предизвикана от АДФ или TRAP. Бедната на тромбоцити плазма не оказва ефект върху времето на кървене или агрегацията на тромбоцити. (Вж. точка 4.4.)

Не се наблюдават свързани с ворапаксар тумори по време на 2-годишни проучвания при плъхове и мишки, при перорални дози до 30 mg/kg/ден при плъхове и 15 mg/kg/ден при мишки (8,9 и 30 пъти препоръчителните терапевтични експозиции при хора, въз основа на плазмена експозиция на ворапаксар, съответно при плъхове и при мишки).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Повидон (E1201)

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки по 7, 28, 30 и 100 филмирани таблетки в алуминиеви/алуминиеви блистери.
Опаковки по 10 и 50 филмирани таблетки в еднодозови алуминий/алуминиеви блистери.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 19 януари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zontivity 2 mg филмирани таблетки
Ворапаксар

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,08 mg ворапаксар (като ворапаксаров сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
7 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/976/001	7 филмирани таблетки
EU/1/14/976/002	10 x1 филмирани таблетки (еднодозови)
EU/1/14/976/003	28 филмирани таблетки
EU/1/14/976/004	30 филмирани таблетки
EU/1/14/976/005	50 x1 филмирани таблетки (еднодозови)
EU/1/14/976/006	100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zontivity

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zontivity 2 mg таблетки
Ворапаксар

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР - едnodозов

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zontivity 2 mg таблетки
Ворапаксар

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГИ

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Zontivity 2 mg филмирани таблетки ворапаксар

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zontivity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zontivity
3. Как да приемате Zontivity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zontivity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zontivity и за какво се използва

Какво представлява Zontivity

Zontivity съдържа активно вещество наречено ворапаксар, което принадлежи към група лекарства наречени „антитромбоцитни лекарства“.

Тромбоцитите са кръвни клетки, които подпомагат нормалното кръвосъсирване. Zontivity пречи на тромбоцитите да се слепват помежду си. По този начин се намалява възможността за образуване на кръвни съсиреци и запушване на артериите, като например артериите снабдяващи сърцето с кръв.

За какво се използва Zontivity

Zontivity се използва при възрастни пациенти, които са претърпели инфаркт или имат заболяване, известно като „периферна артериална болест“ (известно също като лошо кръвообращение в краката).

Zontivity се използва за да се намали вероятността:

- за повторен инфаркт или инсулт
- за смърт в резултат на инфаркт
- от необходимост за спешна операция за възстановяване на проходимостта на запушени артерии, снабдяващи сърцето с кръв.

Вашият лекар ще Ви даде инструкции относно ацетилсалицилова киселина или клопидогрел (други антитромбоцитни средства), които може да се наложи да приемате със Zontivity.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zontivity

Не приемайте Zontivity:

- ако някога сте претърпяли инсулт или „микроинсулт“ (наричан още „преходна исхемична атака“ или ПИА)
- ако сте имали кръвоизлив в мозъка
- ако в момента страдате от необичаен кръвоизлив, като кръвоизлив в мозъка, стомаха или червата
- ако сте алергични към ворапаксаров сулфат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежко чернодробно заболяване

Не приемайте Zontivity, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Zontivity.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Zontivity, ако:

- сте имали проблеми, свързани с кръвоизливи в миналото
- наскоро сте претърпели тежка травма или хирургична операция
- планирате да се подложите на хирургична операция, включително стоматологична операция
- ако някога сте страдали от язва на стомаха или малки образувания по лигавицата на червата („полипи на дебелото черво“)
- наскоро сте имали кръвоизливи в стомаха или червата
- имате активна пептична язвена болест
- имате проблеми с черния дроб или бъбреците
- имате телесно тегло по-малко от 60 kg
- сте на възраст над 75 години

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Zontivity.

Уведомете всички Ваши лекари и стоматолози, че приемате Zontivity. Те трябва да разговарят с лекаря, който Ви е предписал Zontivity, преди да се подложите на хирургична операция или инвазивна процедура. Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на Zontivity преди операция.

Ако получите инсулт, микроинсулт или кръвоизлив в мозъка, докато приемате Zontivity, Вашият лекар трябва да спре лечението Ви със Zontivity. Следвайте указанията на Вашия лекар относно прекратяването на Zontivity.

Обикновено употребата на антитромбоцитни лекарства, старческата възраст или ниското телесно тегло увеличават риска от кръвоизливи. Вашият лекар ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.

Деца и юноши

Zontivity не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото не е известно дали Zontivity е безопасен и действа при деца и юноши.

Други лекарства и Zontivity

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Zontivity може да повлияе начина на действие на другите лекарства, както и другите лекарства може да повлияят начина на действие на Zontivity. Не приемайте Zontivity ако в момента се лекувате с прасугрел или тикагрелор (други

антитромбоцитни средства). Ако Вашият лекар Ви е предписал прасугрел или тикагрелор, Вие трябва да спрете приема на Zontivity и да говорите с Вашия лекар.

Особено важно е да уведомите Вашият лекар, ако приемате:

- итраконазол, кетоконазол, позаконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции)
- ритонавир, нелфинавир, индинавир, саквинавир (използвани за лечение на ХИВ-СПИН)
- боцепревир, телапревир (използвани за лечение на хепатит С вирусни инфекции)
- карбамазепин, фенитоин (лекарства срещу припадъци)
- кларитромиц, телитромицин (използвани за лечение на инфекции)
- рифампин (използван за лечение на туберкулоза и на някои други инфекции)
- нефазодон (използван за лечение на депресия)
- антиациди и пантопразол (използван за лечение на стомашно разстройство)
- дигоксин (използван за лечение на сърдечна недостатъчност)
- варфарин, други перорални антикоагуланти, хепарин или нискомолекулен хепарин (лекарства за разреждане на кръвта)

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е изброено в списъка по-горе.

Научете какви лекарства приемате. Пазете списък с тях, за да го показвате на Вашия лекар или фармацевт, когато получавате ново лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Zontivity ще навреди на плода. Вие и Вашият лекар ще решите дали да приемате Zontivity.

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Това се налага, тъй като не е известно дали Zontivity преминава в кърмата. Вие и Вашия лекар ще решите дали да приемате Zontivity или да кърмите. Не бива да съчетавате и двете.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Zontivity да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

Zontivity и лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Zontivity.

3. Как да приемате Zontivity

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка през устата всеки ден, приемана със или без храна.

Може да отнеме най-малко 7 дни докато Zontivity започне да действа. Вашият лекар ще определи дали трябва да приемате Zontivity повече от 24 месеца.

Вашият лекар ще определи дали трябва да приемате също аспирин, клопидогрел или и двете, докато приемате Zontivity.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zontivity

Ако сте приели повече от необходимата доза Zontivity, говорете с Вашия лекар или отидете незабавно в болницата. Вземете със себе си опаковката на лекарството. Може да сте с повишен риск от кръвоизливи.

Ако сте пропуснали да приемете Zontivity

- Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом се сетите. Обаче, ако това се случи в рамките на 12 часа преди приема на следващата доза, пропуснете неприетата доза.
- Не вземайте двойна доза (две дози едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zontivity

- Не спирайте приема на Zontivity без преди това да сте говорили с лекаря, който Ви го е предписал.
- Приемайте Zontivity редовно и толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви го предписва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обадете се незабавно на Вашия лекар, ако получите някои от следните симптоми на инсулт, които са нечести:

- внезапно схващане или слабост в ръка, крак или лицето, особено, ако е само от едната страна на тялото
- внезапно объркване, затруднения в говора или в разбирането на други хора
- внезапно затруднение в ходенето или загуба на равновесие и координация
- внезапно усещане за замаяване или внезапно остро главоболие без известна причина

Тежкото кървене се случва нечесто, но може да бъде животозастрашаващо. Обадете се незабавно на Вашия лекар, ако Ви се появят някои от следните признаци или симптоми на кръвоизлив, докато приемате Zontivity:

- тежък или невъзможен за овладяване кръвоизлив
- неочакван или продължителен кръвоизлив
- розова, червена или кафява урина
- повръщане на кръв или повърнатото, което прилича на утайка от кафе
- червени или черни изпражнения (подобни на катран)
- кашлене на кръв или кръвни съсиреци

Други възможни нежелани реакции

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кървене от носа
- образуване на синини

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой червени кръвни клетки (анемия)
- кървене от венците
- кръвоизлив в окото
- по-силно от нормалното кървене при порязвания и рани
- двойно виждане
- възпаление на стомаха

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zontivity

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zontivity.

- Активното вещество е ворапаксаров сулфат. Всяка таблетка съдържа 2,08 mg ворапаксар (като ворапаксаров сулфат).
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат; микрокристална целулоза (E460); кроскармелоза натрий (E468), повидон (E1201), магнезиев стеарат (E572).

Филмово покритие: лактоза монохидрат; хипромелоза (E464); титанов диоксид(E171); триацетин (E1518); жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Zontivity и какво съдържа опаковката

Таблетките са жълти на цвят, с овална форма филмирани таблетки с размери 8,48 mm x 4,76 mm, с надпис „351“ от едната страна и логото на MSD от другата страна.

Видове опаковки

Опаковки по 7, 28, 30, и 100 таблетки в алуминиеви блистери.

Опаковки по 10 и 50 таблетки в алуминиеви едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел: 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.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.