

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zontivity 2 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,08 mg vorapaxár (vorapaxár-szulfát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

66,12 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga, ovális, 8,48 mm x 4,76 mm nagyságú filmtabletta, „351” jelöléssel az egyik oldalán, és az MSD logóval a másik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zontivity az atherothromboticus események előfordulásának csökkentésére javallott

- myocardialis infarctuson (MI) átesett felnőtt betegeknél, acetilszalicilsavval (ASA), és ahol helyénvaló, klopidoгрéllal együtt alkalmazva; vagy
- tünetekkel járó perifériás artériás betegségben (PAD) szenvedő felnőtt betegeknél, acetilszalicilsavval (ASA), vagy ahol helyénvaló, klopidoгрéllal együtt alkalmazva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

MI

A Zontivity ajánlott adagja 2,08 mg, naponta egyszer. A Zontivity-kezelést a MI után legalább 2 héttel, és lehetőleg az akut eseményt követő első 12 hónapon belül kell megkezdeni (lásd 5.1 pont). A Zontivity-vel kezdett terápia esetén a hatás kezdete várhatóan (legalább 7 nappal) késleltetett. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a Zontivity hatásosságáról és biztonságosságáról 24 hónapot meghaladó alkalmazás esetén. Az ezt meghaladó időtartamú terápiának a további kezelés adott személyre vonatkozó előnyei és kockázatai újraértékelésén kell alapulnia.

PAD

A Zontivity ajánlott adagja 2,08 mg, naponta egyszer. A tünetekkel járó PAD miatt Zontivity-terápiában részesülő betegeknél a kezelés bármikor megkezdhető.

Ha kimaradt egy adag:

Ha a beteg elfelejt bevenni egy adag Zontivity-t, a következő adag bevételének ideje előtt kevesebb, mint 12 órával már ne vegye be a kimaradt adagot, hanem folytassa a következő adag bevételét a szokásos időben.

Együttadás egyéb thrombocyta-aggregáció-gátlókkal

MI

A Zontivity-t szedő betegeknek acetilszalicilsavat is szedniük kell klopidogréllel együtt vagy anélkül, a gyógyszerek indikációinak, illetve a standard terápiának megfelelően. Prasugrellel korlátozott klinikai tapasztalatok állnak rendelkezésre, a ticagrelorral pedig a 3-as fázisú vizsgálatokban nincsenek tapasztalatok. Ennélfogva a vorapaxár nem alkalmazható prasugrellel vagy ticagrelorral együtt. Nem szabad vorapaxár-kezelést kezdeni a prasugrelt vagy ticagrelort szedő betegeknél, és ha további terápiára van szükség ezekkel a gyógyszerekkel, a vorapaxár adását abba kell hagyni.

PAD

A Zontivity-t szedő betegeknek acetilszalicilsavat vagy klopidogrélt is kell szedniük azok indikációinak, illetve a standard terápiának megfelelően.

Idősek

Időseknél dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A csökkent vesefunkció azonban vérzési kockázatot jelent, ezért a Zontivity-kezelés megkezdése előtt ezt mérlegelni kell. Súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy végstádiumú vesebetegeknél korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre. A Zontivity ezért ilyen betegeknél körültekintően alkalmazandó.

Májkárosodás

A csökkent májfunkció vérzési kockázatot jelent, ezért a Zontivity-kezelés megkezdése előtt ezt mérlegelni kell. Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Zontivity-t közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A korlátozott terápiás tapasztalat és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés szükségszerűen megnövekedett kockázata miatt a Zontivity ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek

A Zontivity biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás. A tablettát étellel együtt vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- Stroke vagy tranziens ischaemiás attack (TIA) a beteg anamnézisében (lásd 5.1 pont).
- Intracranialis vérzés (ICH) a beteg anamnézisében.
- Aktív patológiás vérzésben szenvedő betegek (lásd 4.4 and 4.8 pont).
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 pont).
- Súlyos májkárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános vérzési kockázat

A Zontivity-kezelés megnövekedett vérzési kockázattal jár, beleértve az intracranialis vérzést (ICH), és az időnként halálos kimenetelű vérzést is. A standard terápia (általában acetilszalicilsav és egy

tienopiridin) kiegészítéseként adott Zontivity a standard terápiához képest megnövelte a GUSTO-skála (Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries) szerinti közepesen súlyos vagy súlyos vérzés kockázatát (lásd 4.8 pont).

A Zontivity szedése a beteg már fennálló vérzési kockázatával arányosan növeli a vérzés kockázatát. A Zontivity-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a már fennálló vérzési kockázatot (pl.: nemrégiben elszenvedett trauma vagy műtét, közelmúltbeli vagy visszatérő gastrointestinalis vérzés, illetve aktív pepticus fekélybetegség). Az általános vérzési kockázati tényezők közé tartozik az idősor (azonban dózismódosításra időszerű betegeknél nincs szükség (lásd 5.2 pont)), az alacsony testtömeg és a csökkent vese- vagy májfunkció. Ezekben az alcsoportokban a Zontivity-t csak az egyéni potenciális kockázatok és előnyök gondos mérlegelését követően, valamint a vérzés kockázatát esetlegesen tovább növelő, együttesen szedett gyógyszerek szükségessége alapján szabad felírni. A Zontivity-t szedő betegeknél a kórtörténetben szereplő vérzési rendellenességek, illetve bizonyos egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek (pl.: antikoaguláns- és fibrinolyticus-terápia, és nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), szelektív-serotonin-visszavétel-gátlók, szelektív-norepinefrin-visszavétel-gátlók krónikus alkalmazása) szintén növelhetik a vérzés kockázatát.

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a vorapaxár és a warfarin vagy egyéb orális antikoagulánsok együttes alkalmazásáról. Vorapaxárral kombinációban adott warfarin vagy egyéb *per os* antikoagulánsok szerek megnövelhetik a vérzés kockázatát, így ezeket kerülni kell.

A vorapaxárral kezelt betegeknél a heparin (ide értve az alacsony molekulású heparint (LMWH)) együttes alkalmazása összefüggésbe hozható a vérzés fokozott kockázatával, és óvatosság javasolt.

Minden olyan betegnél fennáll a vérzés gyanúja, aki hypotóniában szenved, és a közelmúltban koronarográfián, percutan coronaria intervención (PCI), coronaria arteria bypass graft (CABG) műtéten, vagy egyéb műtéti beavatkozáson esett át; még abban az esetben is, ha a betegnél a vérzésnek semmilyen jele nem mutatkozik.

Alacsony testtömegű betegek (<60 kg)

Általánosságban véve, a 60 kg-nál alacsonyabb testtömeg a vérzés kockázati tényezője. A TRA 2 P - TIMI 50 vizsgálat vorapaxárral kezelt betegeinél, beleértve azokat, akiknek stroke szerepelt az anamnézisében, a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél nagyobb arányban figyeltek meg ICH-t, a legalább 60 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegekkkel összehasonlítva. A Zontivity-t 60 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél körültekintően kell alkalmazni.

Műtét

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy bármilyen műtéti beavatkozás ütemezése, és bármilyen új gyógyszer szedése előtt tájékoztassák kezelőorvosukat és fogorvosukat arról, hogy Zontivity-t szednek.

Noha a TRA 2^P-TIMI 50 vizsgálatban a vorapaxárral szedő betegeknél CABG-vel összefüggő, TIMI szerinti nagyobb vérzést figyeltek meg (lásd 4.8 pont), azok a betegek, akik folytatták a Zontivity-kezelést, miközben coronaria arteria bypass graft (CABG) műtéten estek át, nem mutatták a jelentős vérzés megnövekedett kockázatát a placebót kapókhoz képest. Az egyéb típusú műtéti beavatkozásokról kevesebb információ áll rendelkezésre, de az átfogó tapasztalatok nem utalnak a jelentős vérzések terén fellépő emelkedett kockázatra. Azok a betegek, akik a Zontivity szedése alatt sürgős CABG-n, PCI-n, non-CABG műtéten vagy egyéb invazív beavatkozáson esnek át, folytathatják a Zontivity szedését. Amennyiben azonban a beteg elektív műtétre vár, ha klinikailag megoldható, a Zontivity szedését legalább 30 nappal a műtéti beavatkozás előtt abba kell hagyni.

A Zontivity felezési ideje hosszú, ezért szedésének rövid ideig tartó abbahagyása nem alkalmas egy akut vérzéssel járó esemény megelőzésére vagy kezelésére (lásd 5.2 pont). A Zontivity thrombocytá-aggregáció-gátló hatásának visszafordítására nincs ismert kezelési mód. Az acetilszalicilsavat és a klopidogrél kiegészítő vorapaxár kezelés alatt előforduló vérzéseket figyelő preklinikai vizsgálatok eredményei alapján elképzelhető lehet a hemosztázis helyreállítása exogén thrombocytá adásával. (Lásd 5.3 pont).

Súlyos májkárosodás

A súlyos májkárosodás növeli a vérzés kockázatát, ezért a Zontivity alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodás

A csökkent vesefunkció a vérzés kockázati tényezője, és ezt a Zontivity szedésének megkezdése előtt figyelembe kell venni. Korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. A Zontivity-t ezért ilyen betegeknél körültekintően kell alkalmazni.

A Zontivity-kezelés abbahagyása

A Zontivity-kezelés megszakítása kerülendő. Amennyiben a Zontivity-kezelést átmenetileg szüneteltetni kell, azt minél előbb újra kell kezdeni. Azoknál a betegeknél, akiknél a Zontivity szedése alatt stroke, TIA vagy intracranialis vérzés (ICH) lép fel, a kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.8 és 5.1 pont). Azok a betegek, akiknél Zontivity-kezelés alatt acut coronaria szindróma (ACS) fordul elő, folytathatják a Zontivity szedését.

Laktóz

A Zontivity laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a vorapaxárra

A vorapaxár elsődlegesen metabolizmussal eliminálódik a CYP3A jelentős hozzájárulásával. A vorapaxár a CYP2J2 szubsztrátja is, ezért lehetséges, hogy a CYP2J2 erős inhibitorai a vorapaxár expozíció növekedését eredményezik.

Erős CYP3A inhibitorok

A (napi egyszer 400 mg) ketokonazol és vorapaxár együttes alkalmazása jelentősen növelte a vorapaxár átlagos C_{max} és AUC-értékét; egyenként 93%-kal, illetve 96%-kal. Kerülendő a Zontivity együttes alkalmazása a CYP3A erős inhibitoraival (pl.: ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir, szakvinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicin és konivaptán).

Fázis III vizsgálatokból származó adatok szerint egy gyenge vagy közepesen erős CYP3A inhibitor vorapaxárral történő együttadása nem növeli a vérzés kockázatát és nem módosítja a vorapaxár hatásosságát. Nincs szükség a vorapaxár dózisének módosítására a gyenge vagy közepesen erős CYP3A inhibitorokat szedő betegek esetében.

Erős CYP3A induktorok

A (napi egyszer 600 mg) rifampin és vorapaxár együttes alkalmazása jelentősen csökkentette a vorapaxár átlagos C_{max} és AUC-értékét; egyenként 39%-kal, illetve 55%-kal. Kerülendő a Zontivity együttes alkalmazása a CYP3A erős induktoraival (pl.: rifampin, karbamazepin és fenitoin).

A gyomor pH-ját növelő gyógyszerek

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a vorapaxár farmakokinetikájában egy alumínium-hidroxid/magnézium-karbonát tartalmú savkötővel vagy pantoprazollal (egy proton-pumpa inhibitor) naponta történő együttes alkalmazást követően.

A vorapaxár hatása más gyógyszerekre

Digoxin

A vorapaxár az intestinalis P-glikoprotein (P-gp) transzporter gyenge inhibitora. A (40 mg) vorapaxár és (0,5 mg egyszeri adag) digoxin együttadása a digoxin C_{max} és AUC-értékét egyenként 54%-kal, illetve 5%-kal növelte. A digoxin vagy Zontivity adagjának módosítása nem javasolt. A digoxint kapó betegeket a klinikai előírások alapján kell monitorozni.

CYP2C8 szubsztrátok

A vorapaxárral történő együttes alkalmazás nem módosította a (8 mg) egyszeri adag roziglitazon (egy, az EU-ban nem forgalmazott CYP2C8 szubsztrát) farmakokinetikáját.

Antikoagulánsok

A Zontivity és warfarin együttadása nem eredményezte a warfarin farmakokinetikájának vagy farmakodinámiájának módosulását. A *per os* antikoagulánsok vorapaxárral történő együttadásáról korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, és nincs tapasztalat a *per os* Xa faktor vagy IIa faktor inhibitorokról a vorapaxár fázis III programban. Kerülendő a Zontivity együttadása antikoagulánsokkal, pl.: warfarinnal és új *per os* antikoaguláns szerekekkel. (Lásd 4.4 pont).

A Zontivity-vel kezelt betegeknél a heparin (ide értve az LMWH-t) együttes alkalmazása összefüggésbe hozható a vérzés fokozott kockázatával, és ezért elővigyázatosan kell eljárni. (Lásd 4.4 pont).

A Zontivity prasugrellel való együttadásakor nem jelentkezett klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció. A vorapaxár fázis III vizsgálatokban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a prasugrellel kapcsolatban, és nincs tapasztalat a ticagrelorra vonatkozóan. A vorapaxárt nem szabad prasugrellel vagy ticagrelorral együtt alkalmazni (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vorapaxár terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre megbízható adatok. Állatoknál nem figyeltek meg releváns hatásokat (lásd 5.3 pont). A Zontivity terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az anyai potenciális előny igazolja a potenciális magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vorapaxár kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A patkányokon végzett vizsgálatok alapján a vorapaxár és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a tejbe. Mivel a szoptatott csecsemőknél nem ismert a Zontivity által okozott mellékhatások előfordulásának lehetősége, vagy a szoptatást vagy a Zontivity-kezelést kell abbahagyni, figyelembe véve a gyógyszer fontosságát az anyára nézve.

Termékenység

Nincsenek adatok a Zontivity-t szedők humán fertilitására vonatkozóan. Állatkísérletek során nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zontivity nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatás a vérzés. A gyakori vérzéses események közül az orrvérzés a leggyakoribb.

A mellékhatásokat 19 632, Zontivity-vel kezelt betegnél értékelték [13 186 beteg, közülük 2187, többmint 3 évig kezelt beteg a TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) vizsgálatban és 6446 beteg a TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) vizsgálatban]. Az 1. táblázatban szereplő, vérzéssel járó mellékhatások a TRA 2°P - TIMI 50 vizsgálat alapján kerültek összesítésre. Az 1. táblázatban felsorolt, vérzéssel nem járó mellékhatások a TRA 2°P - TIMI 50 és a TRACER vizsgálatok alapján kerültek összesítésre. (Lásd 1. táblázat.)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. Az előfordulási gyakoriságok meghatározása a következő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		Anaemia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		Conjunctivalis vérzés, diplopia
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Haematoma	Haemorrhagia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Orrvérzés	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		Gastritis, Gastrointestinalis haemorrhagia, ínyvérzés, melaena, rectalis haemorrhagia
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Fokozott hajlam véraláfutások kialakulására	Ecchymosis, bőrvérzés
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	Haematuria	
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	Vérömleny	Sebvérzés

A kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbiakban kerülnek felsorolásra az olyan, vorapaxárral (n=10 059) és placebóval kezelt (n=10 049), MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknek tapasztalt mellékhatások, akik anamnézisében stroke vagy TIA nem szerepelt.

Vérzés

A vérzési kategóriák meghatározása:

GUSTO-skála szerinti súlyos vérzés: halálos kimenetelű, intracranialis, illetve beavatkozást igénylő haemodinamikai károsodással járó vérzés;

GUSTO-skála szerinti közepes vérzés: teljes vér vagy vörösvérsejt transzfúziót igénylő vérzés haemodinamikai károsodás nélkül.

TIMI-skála szerinti nagyobb vérzés: klinikailag jelentős, >50 g/l hemoglobinszint csökkenés vagy intracranialis vérzés.

TIMI-skála szerinti kisebb vérzés: klinikailag jelentős, 30-50 g/l hemoglobinszint csökkenés.

A vérzési végpontok eredményeit olyan, MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknek, akik anamnézisében stroke vagy TIA nem szerepelt, a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Nem CABG vonatkozású vérzések olyan, MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknel, akik anamnézisében stroke vagy TIA nem szerepelt

Végpontok	Placebo (n=10 049)		Zontivity (n=10 059)		Kockázati arány ^{†,‡} (95% CI)	p-érték [‡]
	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek (%)	K-M %*	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek (%)	K-M %*		
GUSTO szerinti vérzési kategóriák						
Súlyos	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Közepes	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
TIMI szerinti vérzési kategóriák						
Nagyobb	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Kisebb	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
ICH (intracranialis vérzés)	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Halálos kimenetelű vérzés	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* Kaplan–Meier becslés az 1080. napnál

† A kockázati arány a Zontivity csoport a placebo csoporthoz képest

‡ A kockázati arányt és a p-értéket a Cox-féle arányos kockázati modell alapján számolták ki kovariáns kezeléssel és stratifikációs faktorokkal (a vizsgálati bevétel alapjául szolgáló atherosclerosis betegség és tervezett tienopiridin használat)

A Zontivity hatása a GUSTO-skála szerinti súlyos vagy közepes vérzésekre a placebohoz képest konzisztensnek mutatkozott a vizsgált alcsoportokban.

A TRA 2°P - TIMI 50 vizsgálatban 367, MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő beteg, akik anamnézisében stroke vagy TIA nem szerepelt, CABG beavatkozáson esett át. A CABG-n átesett betegek százalékos arányát és a CABG-vel összefüggő vérzéseket a 3. táblázat tartalmazza. Az arányok a Zontivity-nél és a placebónál hasonlóak voltak.

3. táblázat: CABG-vel összefüggő vérzések

MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegek, akik anamnézisében stroke vagy TIA nem szerepelt		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Végpontok	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek (%)	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek (%)
TIMI szerinti vérzési kategória		
Nagyobb	10 (5,1%)	11 (6,4%)
Teljes populáció		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
TIMI szerinti vérzési kategória		
Nagyobb	13 (5,7%)	12 (6,3%)

A vérzéssel járó eseményeket ugyanúgy kezelték, mint más thrombocyta-aggregáció-gátló gyógyszerek esetén, ide értve a vérzés elállítását célzó támogató kezelést is.

A gyógyszer szedésének abbahagyása

Az olyan, MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél, akik anamnézisében stroke vagy TIA nem szerepelt, a vizsgálati gyógyszer mellékhatások miatt történő abbahagyása a Zontivity-nél 6,8%, a placebónál pedig 6,9% volt. A leggyakoribb mellékhatás, amely a vizsgálati gyógyszer abbahagyásához vezetett, mindkét kezelés esetén a vérzés volt (a Zontivity-nél 3,0%, a placebónál 1,8%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A thrombocyta-aggregáció-gátlás a vorapaxárral fokozatos és visszafordítható. Feltételezett túlادagolás esetén a jeleket és tüneteket kell kezelni.

Mivel a vorapaxár erősen kötődik a fehérjékhez, túlادagolás kezelésekor a hemodialízis vélhetően hatástalan marad.

A vorapaxárt embereknél egyszeri, legfeljebb 120 mg-os adagokban, illetve napi 5 mg-os adagokban, legfeljebb 4 hétig alkalmazták, és nem figyeltek meg dóziszfüggő mellékhatásokat illetve nem azonosítottak specifikus kockázatot.

Esetlegesen fellépő vérzés esetén támogató kezelésként mérlegelendő a thrombocyta transzfúzió adása (lásd 5.3 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, thrombocyta-aggregációgátlók, a heparin kivételével, ATC kód: B01AC26.

Hatásmechanizmus

A vorapaxár a thrombocyták thrombin által aktivált PAR-1 receptorainak szelektív és reverzibilis inhibitora.

Farmakodinámiás hatások

Az *in vitro* vizsgálatokban a vorapaxár gátolja a thrombin indukálta thrombocyta aggregációt. A vorapaxár gátolja továbbá a thrombin receptor agonista peptid (TRAP) által indukált thrombocyta aggregációt anélkül, hogy megváltoztatná a koagulációs paramétereket. A vorapaxár nem gátolja az egyéb agonisták (pl.: adenzin-difoszfát [ADP], kollagén vagy egy tromboxán mimetikum) által indukált thrombocyta aggregációt.

Napi 2,5 mg (2,08 mg vorapaxárnak megfelelő) vorapaxár-szulfát adag mellett a vorapaxár a TRAP által indukált thrombocyta aggregáció $\geq 80\%$ -át gátolja a kezelés megkezdését követő 1 héten belül. A thrombocyta-aggregáció-gátlás dózis- és koncentrációfüggő. A TRAP által indukált thrombocyta-aggregáció-gátlás $\geq 80\%$ -os szinten a 2,5 mg vorapaxár-szulfát adag szedésének abbahagyását követő 2-4 hétig is fennmaradhat. E farmakodinámiás hatások időtartama konzisztens a gyógyszer eliminációs felezési idejével.

Egészséges vizsgálati alanyoknál és betegpopulációknál a vorapaxárnak – szelektív molekuláris céljának (PAR-1) megfelelően – nincs hatása az ADP-indukálta thrombocytá aggregációra.

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem történt változás a thrombocytá P-szelektin és a vízben oldódó CD40 ligandum (sCD40L) expresszióban vagy a koagulációs vizsgálati paraméterekben (TI, PI, aPTI, ACT, ECT) egyszeri vagy többszöri adag vorapaxár (28 napon át történő) adását követően. Nem figyeltek meg számottevő változást a P-szelektin, sCD40L és hs-CRP koncentrációkban a vorapaxárral kezelt betegek fázis II-III klinikai vizsgálataiban.

A Zontivity hatása a QTc-intervallumra

A vorapaxár QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy részletes QT vizsgálatban, valamint egyéb vizsgálatokban értékelték. A legfeljebb 120 mg-os egyszeri vorapaxár adagoknak nem volt hatásuk a QTc-intervallumra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kimutatták, hogy a Zontivity csökkenti a vizsgálat kombinált végpontjaként meghatározott szív- és érrendszeri események miatti halálozást, a MI, a stroke és a sürgős coronaria revascularisatio (SCR) előfordulását.

A Zontivity hatására vonatkozó klinikai bizonyíték azoknál a betegeknél, akik kórelőzményében myocardialis infarctus szerepel, mely a meghatározás alapján legalább 2 héttel, de legfeljebb 12 hónappal korábban, spontán bekövetkező MI volt, a TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) vizsgálatból származik. A TRA 2°P - TIMI 50 egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melyet olyan betegek bevonásával végeztek, akiknél igazolt vagy az anamnézisben szereplő atherosclerosis állt fenn, a coronaria, cerebralis, vagy peripheriás érrendszerek érintettsége mellett. A betegeket a standard terápia mellett napi egyszer 2,5 mg vorapaxár-szulfát (n=13 225) vagy placebo (n=13 224) kezelésre randomizálták. A vizsgálat elsődleges összetett végpontja a cardiovascularis eredetű halálozás, a MI, a stroke és a SCR voltak. A cardiovascularis eredetű halálozást, a MI-t és a stroke-ot másodlagos végpontként értékelték. A vorapaxár-kezelés időtartamának medián értéke 823 nap volt (az interkvartilis tartomány: 645-1016 nap).

Az elsődleges hatásossági összetett végpont eredményei egy 3 éves Kaplan-Meier (K-M)-féle túlélési skálán a Zontivity csoportban 11,2%-os esemény arányt mutatnak, a placebo csoportban megfigyelt 12,4%-os arányhoz képest (Kockázati arány [Hazard Rate; HR]: 0,88; 95%-os Konfidencia Intervallum [CI], 0,82-0,95; p=0,001) és a Zontivity előnyét bizonyította a placebohoz képest a cardiovascularis halálozás, a MI, a stroke illetve az UCR megelőzésében.

A legfontosabb másodlagos végpont eredményei egy 3 éves K-M-féle túlélési skálán a Zontivity csoportban 9,3%-os esemény arányt mutatnak, a placebo csoportban megfigyelt 10,5%-os arányhoz képest (HR: 0,87; 95%-os CI, 0,80-0,94; p <0,001).

Bár a TRA 2°P - TIMI 50 vizsgálatot nem azzal a céllal tervezték, hogy felmérjék a Zontivity relatív előnyét a betegek különböző alcsoportjaiban, a terápiás előny azoknál a betegeknél volt a legnyilvánvalóbb, akiket egy közelmúltban lezajlott MI alapján vettek be a vizsgálatba, a kórelőzményben szereplő, legalább 2 héttel, de legfeljebb 12 hónappal korábbi spontán bekövetkező MI (MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegcsoport), és a kórelőzményben nem szereplő stroke vagy TIA feltételek teljesülése mellett. Ezen betegek közül 10 080 (8458 MI-n átesett és 1622 PAD-ben szenvedő) kapott Zontivity-t, 10 090 (8439 MI-n átesett és 1651 PAD-ben szenvedő) pedig placebót a standard terápián felül, beleértve az acetilszalicilsavval és egy tienopiridinnel végzett thrombocytá-aggregáció-gátló kezelést is. A stroke vagy TIA kórelőzmény nélküli, MI-n átesett betegek csoportjában a vizsgálatba történő belépéskor a betegek 21%-a szedett tienopiridin nélkül acetilszalicilsavat, 1%-a szedett egy tienopiridint acetilszalicilsav nélkül, és 77%-a szedett együtt acetilszalicilsavat és egy tienopiridint. A stroke vagy TIA kórelőzmény nélküli, PAD-ben szenvedő betegek csoportjában a vizsgálatba történő belépéskor a betegek 61%-a szedett tienopiridin nélkül acetilszalicilsavat, 8%-a szedett egy tienopiridint acetilszalicilsav nélkül, és 27%-a szedett együtt acetilszalicilsavat és egy tienopiridint. A MI-n átesett és PAD-ben szenvedő betegeknél a

Zontivity-kezelés idejének középértéke 2,5 év (legfeljebb 4 év) volt. Ezt a háttér-terápiát a kezelőorvos döntése alapján folytatták a vizsgálat alatt, a standard terápia szerint.

A MI-n átesett betegek csoportjában, ahol a kórelőzményben nem szerepelt stroke vagy TIA, a résztvevők 88%-a kaukázusi, 20%-a nő, és 29%-a legalább 65 éves (medián életkor 58 év) volt, és a betegek között diabetesesek (21%) és magas vérnyomásban szenvedők (62%) is voltak. A medián testtömeg-index 28 volt.

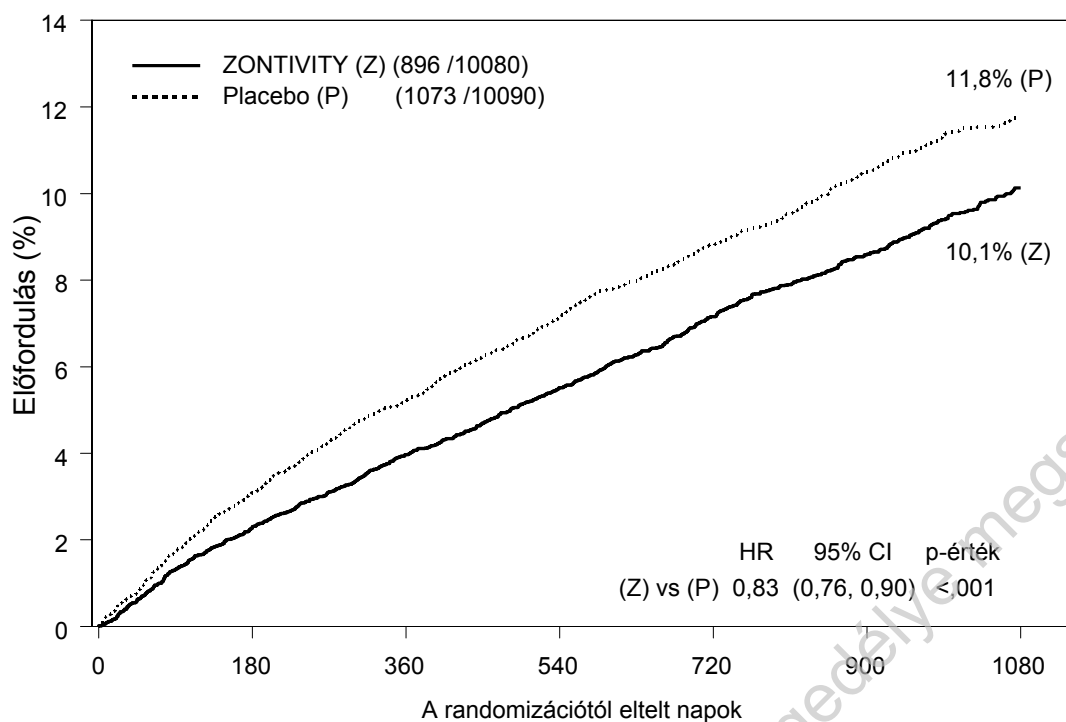
A stroke vagy TIA kórelőzmény nélküli, PAD-ben szenvedő betegek csoportjában a résztvevők 90%-a kaukázusi, 29%-a nő, és 57%-a legalább 65 éves (medián életkor 66 év) volt, és a betegek között diabetesben (35%), valamint magas vérnyomásban szenvedők (82%) is voltak. A medián testtömeg-index 27 volt.

A stroke vagy TIA kórelőzmény nélküli, MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegek kohorszában az elsődleges és a legfontosabb másodlagos összetett végpontok eredményei konzisztensek a teljes populációval (lásd 1. ábra és 4. táblázat).

A vizsgálati bevétel alapjául szolgáló MI-n átesett betegeknél a Zontivity-kezelést legalább 2 héttel a MI után és az akut eseményt követő első 12 hónapon belül kezdték el. Az adott időszakban a hatás hasonló volt, függetlenül attól, hogy mennyi idő telt el a vizsgálati bevétel alapjául szolgáló MI és a Zontivity kezelés megkezdése között.

A vorapaxár kezelés hatása az elsődleges, és a legfontosabb másodlagos végpontokra tartósnak és folyamatosnak bizonyult a TRA 2°P - TIMI 50 vizsgálat ideje alatt.

1. ábra: A cardiovascularis halálozás, a MI, a stroke illetve az UCR első jelentkezéséig eltelt idő MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél, akiknek kórelőzményében stroke vagy TIA nem szerepel



A kockázati csoportba tartozók száma:

ZONTIVITY (Z)	9745	9502	9261	7670	5394	2464
Placebo (P)	9659	9351	9087	7556	5364	2467

4. táblázat: Az elsődleges és a legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok a stroke vagy TIA kórelőzmény nélküli, MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél

Végpontok	Placebo (n=10 090)		Zontivity (n=10 080)		Kockázati arány ^{†,§} (95% CI)	p-érték [§]
	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek* (%)	K-M % [†]	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek* (%)	K-M % [†]		
Elsődleges hatásossági végpont (CV halálozás/MI/stroke/UCR)	1073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76 – 0,90)	<0,001
CV halálozás	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
MI	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Stroke	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
UCR	265 (2,6%)		226 (2,2%)			

	Placebo (n=10 090)		Zontivity (n=10 080)		Kockázati arány ^{‡,§} (95% CI)	p-érték [§]
Végpontok	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek* (%)	K-M % [†]	Vérzéssel járó eseményeket elszenvedett betegek* (%)	K-M % [†]		
Legfontosabb másodlagos hatásossági végpont (CV halálozás / MI / stroke)[§]	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
CV halálozás	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
MI	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Stroke	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

* Minden beteget csak egyszer (az esemény első előfordulásakor) számoltak az összesített pontszámba, amely hozzájárult az elsődleges hatásossági végponthoz

[†] K-M-féle becslés az 1080. napnál

[‡] Kockázati arány: a Zontivity csoport a placebo csoporthoz képest

[§] Cox-féle arányos kockázati modell kovariáns kezeléssel és stratifikációs faktorokkal (a vizsgálati bevétel alapjául szolgáló atherosclerosis betegség és tervezett tienopiridin használat)

Azon MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegek kohorszában, akik kórtörténetében stroke vagy TIA nem szerepelt, a végpontok (CV halálozás/MI/stroke/GUSTO-skála szerinti súlyos vérzés) többszörös előfordulásán alapuló, nettó klinikai végkimenetek analízise az ellenőrzés minden időpontjában (12, 18, 24, 30 és 36 hónap) végig konstans az összesített 6 hónapos időszakok során. (Lásd 5. táblázat.)

5. táblázat: A nettó klinikai végkimenetek többszörös előfordulása (CV halálozás/MI/stroke/GUSTO-skála szerinti súlyos vérzés*) azoknál a MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél, akik kórtörténetében stroke vagy TIA nem szerepelt

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Kockázati arány ^{†,‡} (95% CI)	p-érték [‡]
Randomizáció 12 hónapra				
Összes esemény	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Betegek, akiknél csak egy esemény fordult elő	337	269		
Betegek, akiknél két esemény fordult elő	49	47		
Betegek, akiknél ≥ 3 esemény fordult elő	11	12		
Randomizáció 18 hónapra				
Összes esemény	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Betegek, akiknél csak egy esemény fordult elő	463	361		
Betegek, akiknél két esemény fordult elő	82	67		
Betegek, akiknél ≥ 3 esemény fordult elő	21	21		
Randomizáció 24 hónapra				
Összes esemény	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Betegek, akiknél csak egy esemény fordult elő	554	456		
Betegek, akiknél két esemény fordult elő	114	80		

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Kockázati arány ^{†,‡} (95% CI)	p-érték [‡]
Betegek, akiknél ≥ 3 esemény fordult elő	34	38		
Randomizáció 30 hónapra				
Összes esemény	1070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Betegek, akiknél csak egy esemény fordult elő	658	524		
Betegek, akiknél két esemény fordult elő	121	102		
Betegek, akiknél ≥ 3 esemény fordult elő	46	48		
Randomizáció 36 hónapra				
Összes esemény	1166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Betegek, akiknél csak egy esemény fordult elő	700	569		
Betegek, akiknél két esemény fordult elő	138	112		
Betegek, akiknél ≥ 3 esemény fordult elő	52	55		

* Ide tartozik az összes CV halálozás, MI, stroke és GUSTO-skála szerinti súlyos esemény a táblázat által jelzett minden egyes időpontig.

[†] Kockázati arány: a vorapaxár csoport a placebo csoporthoz képest.

[‡] A kockázati arányt és a p-értéket az Andersen-Gill modell alapján számolták ki, kovariáns kezeléssel és stratifikációs faktorról (tervezett tienopiridin használat).

Azoknál a MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél, akik kórtörténetében stroke vagy TIA nem szerepelt, a megállapított végpontok többszörös előfordulásának elemzése azt mutatja, hogy a Zontivity összefüggött a visszatérő események előfordulásának csökkenésével.

Azoknál a MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél, akik kórtörténetében stroke vagy TIA nem szerepelt, a Zontivity csökkenteni látszott a bizonyított stent trombozisos előfordulásának mértékét (HR 0,71 [0,51-0,99 a „bizonyított” megállapításához]) a placebohoz képest, a vizsgálat előtt vagy alatt stentelt vizsgálati alanyoknál.

A vorapaxárra randomizált, stroke vagy TIA kórelőzmény nélküli, PAD-ben szenvedő betegeknél kevesebb perifériás revascularizációs beavatkozás történt (15,4% a 19,3%-hoz képest, 3 éves Kaplan–Meier-féle arányok; HR 0,82 [0,71-0,94; 95% CI]; P=0,005), és kevesebb hospitalizációt igénylő akut végtagi ischaemia fordult elő (2,0% a 3,3%-hoz képest; HR 0,59 [0,40-0,86]; P=0,007), mint a placebo-ra randomizált betegeknél.

A Zontivity-kezelés hatása konzisztens volt a számos alcsoportban mért összeredményekkel, beleértve a nemet; az életkort; a veseelégtelenséget; a kórelőzményben szereplő diabetes mellitust; a dohánytermékek használatát; a vizsgálatba történő belépéssel egyidejűleg zajló terápiákat, beleértve a tienopiridint, az acetilszalicilsavat és a sztatinoikat.

Azoknál a TRA 2°P - TIMI 50 vizsgálatba beválogatott betegeknél, akiknek kórtörténetében ischaemiás stroke szerepelt, a 3 éves K-M-féle esemény aránya az ICH vonatkozásában a Zontivity és a standard terápia kombinációja esetén magasabb volt (2,7%), mint az önmagában alkalmazott standard terápia mellett (0,9%). Azoknál a MI-n átesett vagy PAD-ben szenvedő betegeknél, akik kórtörténetében stroke vagy TIA nem szerepelt, a 3 éves Kaplan-Meier-féle esemény aránya az ICH vonatkozásában 0,6% volt a Zontivity és a standard terápia kombinációja esetén, és 0,5% az önmagában alkalmazott standard terápia mellett.

A TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) vizsgálatban, amelyben a résztvevő betegek többsége korábban nem kapott thrombocyt-aggregáció-gátló gyógyszert, a standard kezelés mellett az NSTEACS (non ST szegmens elevációval járó akut koronária szindróma) előfordulását követő 24 órán belül adott 40 mg-os telitő adag majd 2,5 mg/nap fenntartó adag vorapaxár nem érte el elsődleges hatásossági végpontját

(cardiovasculáris halálozás, MI, stroke, sürgős coronaria revascularisatio, és rehospitalizációval járó visszatérő ischaemia) és megnövekedett a GUSTO-skála szerinti közepes vagy súlyos vérzés kockázata.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Zontivity vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően artériás thromboembolia megelőzése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

2,5 mg vorapaxár-szulfát *per os* egyszeri adagolását követően a vorapaxár gyorsan felszívódik és csúcskoncentrációi 1 órás medián t_{max} -nál mutatkoznak (tartomány: 1-2) üres gyomor esetén. A 2,5 mg-os vorapaxár-szulfát adagból a vorapaxár átlagos abszolút biohasznosulása 100%-os.

A vorapaxár magas zsírtartalmú étellel való bevétele nem eredményezett jelentős változást az AUC-t illetően, bár (21%-os) enyhe csökkenést eredményezett a C_{max} terén és késleltetett t_{max} (45 perc) értékkel járt. A Zontivity étellel vagy anélkül is bevehető. Az együttes alkalmazás egy alumínium-hidroxid/magnézium-karbonát tartalmú savkötővel vagy egy proton-pumpa gátlóval (pantoprazol) nem befolyásolta a vorapaxár AUC-jét csupán a C_{max} enyhe csökkenését eredményezte. A Zontivity ezért a gyomor pH-t növelő (savkötő vagy proton pumpa inhibitor) szerek együttes alkalmazásától függetlenül adható.

Eloszlás

A vorapaxár átlagos eloszlási térfogata hozzávetőleg 424 liter. A vorapaxár és a főbb keringő aktív metabolitja (M20) erősen kötődik ($\geq 99\%$) a humán plazma proteinekhez. A vorapaxár erősen kötődik a humán szérum albuminhoz és elsődlegesen nem oszlik el a vörös vérszövetekben.

Biotranszformáció

A vorapaxár metabolizáció útján, a CYP3A4 és a CYP2J2 által eliminálódik, melyek a fő aktív, keringő metabolitja, az M20 képződéséért, illetve az M19, a szervezet által kiválasztott salakanyagokból azonosítható elsődleges metabolit képződéséért felelősek. Az M20 szisztémás expozíciója a vorapaxár expozíciójának $\sim 20\%$ -a.

Elimináció

Az elimináció elsődlegesen a székleten keresztül történik; a radioizotóppal jelölt adag körülbelül 91,5%-a várhatóan megjelenik a székletben, a vizeletben kimutatható 8,5%-hoz képest. A vorapaxár elsődlegesen metabolitok formájában eliminálódik, a vizeletben nem mutatható ki vorapaxár. A vorapaxár látszólagos terminális felezési ideje 187 óra (tartomány: 115-317 óra) és ez hasonló az aktív metabolitnál is.

Linearitás/non-linearitás

A vorapaxár expozíció hozzávetőleg dózisarányosan emelkedik 1-40 mg-os vorapaxár-szulfát egyszeri adagok, illetve 0,5-2,5 mg-os többszörös adagok adásakor. A vorapaxár szisztémás farmakokinetikája lineáris az egyszeri illetve többszörös adagolásból származó adatokból előrejelezhető (6-szoros) akkumulációval. Az egyensúlyi állapot a 21. napra alakul ki napi egyszeri adagolást követően.

Különleges betegcsoportok

A vese- (hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegség) és májelégtelenség hatásait a vorapaxár farmakokinetikájára specifikus farmakokinetikai vizsgálatokban értékelték, és az alábbiak szerint foglalták össze:

Vesekárosodás

A vorapaxár farmakokinetikája hasonló volt a haemodializált végstádiumú vesebetegeknél (ESRD) és az egészséges vizsgálati alanyoknál. Egészséges vizsgálati alanyoktól és atherosclerosisban szenvedő betegektől származó adatok felhasználásával készült populációs farmakokinetikai elemzések alapján a

vorapaxár átlagos AUC-ja a becslések alapján magasabb az enyhe (17%) és közepesen súlyos (34%) vesebetegségben szenvedő betegeknél, mint a normál vesefunkciójúaknál. Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag relevánsnak. Nincs szükség dózismódosításra a vesekárosodásban szenvedőknél, beleértve az ESRD-ben szenvedő betegeket. Korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében. A Zontivity-t ezért ilyen betegeknél körültekintően kell alkalmazni.

Májkárosodás

A vorapaxár farmakokinetikája hasonló az enyhe (Child Pugh érték: 5-6 pont), illetve közepesen súlyos (Child Pugh érték: 7-9 pont) májkárosodásban szenvedő betegeknél és az egészséges embereknél. A csökkent májfunkció a vérzés kockázati tényezője, és ezt figyelembe kell venni a Zontivity-kezelés megkezdése előtt. Enyhe májkárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. A Zontivity-t közepesen súlyos májkárosodás esetén körültekintően kell alkalmazni. Súlyos májkárosodásban (Child Pugh érték: 10-15 pont) szenvedő betegeknél a Zontivity alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az életkor, a nem, a testtömeg és a rassz értékelt tényezőkként szerepeltek a vorapaxár egészséges alanyoknál és betegeknél mutatott farmakokinetikájának értékelésére szolgáló populációs farmakokinetikai modellben:

Idősek

A vorapaxár farmakokinetikája hasonló az időseknél, beleértve a 75 éves és idősebbeket, és a fiatalabb betegeknél. Nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.4 pont).

Nem

A vorapaxár átlagos becsült C_{max} - és AUC-értéke 30%-kal, illetve 32%-kal magasabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag relevánsnak, és nincs szükség dózismódosításra.

Testtömeg

A vorapaxár átlagos becsült C_{max} - és AUC-értéke 35%-kal illetve 33%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint a 60-100 kg közöttiekénél. Összehasonlításképpen, a vorapaxár expozíció (AUC és C_{max}) várhatóan 19-21%-kal alacsonyabb a 100 kg-nál magasabb testtömegű betegeknél a 60-100 kg testtömegűekhez viszonyítva. Általánosságban véve, a 60 kg-nál alacsonyabb testtömeg a vérzés kockázati tényezője. A Zontivity-t 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél körültekintően kell alkalmazni.

Rassz

A vorapaxár átlagos becsült C_{max} - és AUC-értéke 24%-kal illetve 22%-kal magasabb volt az ázsiai betegeknél, mint a kaukázusiaknál. A vorapaxár expozíció (AUC és C_{max}) várhatóan 17-19%-kal alacsonyabb az afrikai származású betegeknél, mint a kaukázusiaknál. Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag relevánsnak, és nincs szükség dózismódosításra.

Gyógyszerinterakciók

A vorapaxár hatásai egyéb gyógyszerekre

Az *in vitro* metabolizmus vizsgálatok azt mutatják, hogy a vorapaxár várhatóan nem okozza a humán CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6 klinikailag jelentős gátlását. Az M20 általi klinikailag számottevő CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 vagy CYP2D6 gátlás nem várható. Továbbá nem várható az OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 és az OCT2 vorapaxár vagy M20 általi klinikailag jelentős gátlása sem. Az *in vitro* adatok alapján a vorapaxár krónikus alkalmazása várhatóan nem indukálja a főbb CYP izoformák által metabolizálódó gyógyszerek metabolizmusát.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, karcinogenitási és fertilitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A rágszálakon és majmokon végzett ismételt dózisu orális toxicitási vizsgálatokban az elsődleges, kezeléssel összefüggő elváltozások között az egereknél húgyhólyag- és húgyvezeték hyperplasiát, a patkányoknál hepaticus érrrendszeri thrombusokat, lymphoid necrosist és retina vakuolizációt, valamint az összes fajnál phospholipidosist figyeltek meg. A phospholipidosis emberről állatra vonatkoztatva elfogadható biztonságossági határértékek mellett fordul elő, és visszafordítható volt. E megfigyelés klinikai jelentősége pillanatnyilag nem ismert.

Nem figyeltek meg károsodást a patkányokon és nyulakon végzett embrionális-magzati fejlődési vizsgálatokban a javasolt humán adag mellett elért humán expozíciós szintet jóval meghaladó expozíciós szintek alkalmazásakor. A patkányokon végzett pre-és postnatalis fejlődési vizsgálatok csupán néhány inkonzisztens fejlődési hatást mutattak ki a vorapaxár 2,08 mg-os javasolt humán adagja mellett elért humán expozíciós szintet jóval meghaladó expozíciós szintek alkalmazásakor. A pre- és postnatalis fejlődésre gyakorolt hatás tekintetében az általános, hatással nem rendelkező szint napi 5 mg/ttkg volt, (mely [nőstény állatok esetében] a humán, napi 2,5 mg steady-state expozíció 6,8-szerese).

A vorapaxár nem volt hatással a hím és nőstény patkányok termékenységre a javasolt humán adag mellett elért humán expozíciós szintet jóval meghaladó expozíciós szintek alkalmazásakor.

A vorapaxár nem volt mutagén vagy genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatok sorozatában.

A vorapaxár nem növelte a vérzési időt a nem humán főemlősöknél, amikor önmagában 1 mg/ttkg-os adagban alkalmazták. A vérzési idő kissé megnövekedett acetilszalicilsav önmagában történő adásakor vagy azt vorapaxárral együtt alkalmazva. Az acetilszalicilsav, a vorapaxár és a klopidozegrél együtt adva a vérzési idő jelentős meghosszabbodásához vezetett. A humán thrombocytában gazdag plazma-transzfúzió normalizálta a vérzési időket az arachidonsav, de nem az ADP vagy TRAP indukálta *ex vivo* thrombocytá aggregáció részleges helyreállításával. A thrombocytában szegény plazmának nem volt hatása a vérzési időre vagy a thrombocytá aggregációra. (Lásd 4.4 pont.)

Nem figyeltek meg vorapaxárral összefüggő tumorokat a 2 évig tartó, patkányokon és egereken végzett vizsgálatokban; a patkányoknál legfeljebb 30 mg/ttkg/nap, illetve egereknél 15 mg/ttkg/nap *per os* adagok mellett (a patkányokra és egerekre vonatkozó plazma expozíciók alapján ez 8,9-szerese, illetve 30-szorosa a javasolt humán terápiás expozícióknak).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

Povidon (E1201)

Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Triacetin (E1518)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 28, 30 és 100 darab filmtablettát tartalmazó csomag alumínium/alumínium buborécsomagolásban.
10 és 50 darab filmtablettát tartalmazó csomag alumínium/alumínium egyadagos buborécsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zontivity 2 mg filmtabletta
Vorapaxár

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,08 mg vorapaxárt tartalmaz filmtablettánként (vorapaxár-szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
7 db filmtabletta
10 x 1 db filmtabletta
28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
50 x 1 db filmtabletta
100 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/976/001	7 db filmtabletta
EU/1/14/976/002	10 x 1 db (egyadagos) filmtabletta
EU/1/14/976/003	28 db filmtabletta
EU/1/14/976/004	30 db filmtabletta
EU/1/14/976/005	50 x 1 db (egyadagos) filmtabletta
EU/1/14/976/006	100 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zontivity

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zontivity 2 mg tableta
Vorapaxár

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS - egyadagos csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zontivity 2 mg tableta
Vorapaxár

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zontivity 2 mg filmtabletta vorapaxár

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zontivity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zontivity szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zontivity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zontivity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zontivity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Zontivity

A Zontivity a vorapaxárnak nevezett hatóanyagot tartalmazza és a „trombocita-aggregáció-gátlók” néven ismert gyógyszercsoportba tartozik.

A vérlemezkék (trombociták) olyan vörsejtek, amelyek elősegítik a normális véralvadást. A Zontivity megakadályozza a vérlemezkék összetapadását (aggregálódását), ezáltal csökkenti a vérrögök kialakulásának, és az erek – például a szívben levő verőerek – elzáródásának az esélyét.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Zontivity

A Zontivity szívinfarktuson átesett, vagy ún. „perifériás artériás betegségben” (más néven gyenge alsóvégtagi vérkeringésben) szenvedő felnőtteknél alkalmazandó.

A Zontivity-t az alábbi események előfordulási esélyének csökkentésére alkalmazzák:

- újabb szívinfarktus vagy sztrók előfordulása
- halálos kimenetelű szívinfarktus
- sürgős műtét az elzáródott szív-erőerek megnyitására.

Kezelőorvosa a Zontivity-vel esetleg együtt alkalmazandó acetilszalicilsavval vagy klopidogréllel (ezek a vérlemezkék összetapadását gátló egyéb gyógyszerek) kapcsolatban is tájékoztatni fogja Önt.

2. Tudnivalók a Zontivity szedése előtt

Ne szedje a Zontivity-t:

- ha már előfordult Önnél sztrók vagy átmeneti agyi vérrellátási zavar (amit „tranzienis isémiás attacknak” vagy TIA-nak is neveznek)
- ha már előfordult Önnél agyi vérzés
- ha jelenleg rendellenes vérzése van, pl. vérzés az agyban, gyomorban vagy a belekben
- ha allergiás a vorapaxár-szulfátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha súlyos májbetegségben szenved.

Ne szedje a Zontivity-t, amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a Zontivity szedése előtt forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zontivity szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- korábban voltak vérzéssel kapcsolatos problémái
- nemrégiben súlyos sérülést szenvedett vagy műtété volt
- műtét előtt áll, beleértve a fogászati műtétet is
- volt már gyomorfekélye vagy kis kinövések a beleiben (bélpolipok)
- nemrégiben gyomor- vagy bélvérzése volt
- aktív peptikus fekélybetegsége van
- máj- vagy veseproblémái vannak
- testsúlya kevesebb mint 60 kg
- 75 évesnél idősebb.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, vagy ha nem biztos benne, a Zontivity szedése előtt forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Mondja el valamennyi Önt kezelő orvosnak és fogorvosnak, hogy Zontivity-t szed. Műtét vagy más komolyabb beavatkozás előtt beszélniük kell a Zontivity-t az Ön számára felíró kezelőorvossal. Kezelőorvosa a Zontivity abbahagyását javasolhatja Önnek a műtét előtt.

Kezelőorvosának le kell állítania a Zontivity-kezelést, ha Önnél sztrók, átmeneti agyi vérrellátási zavar vagy agyi vérzés jelentkezik a Zontivity szedése közben. A Zontivity szedésének abbahagyásával kapcsolatban kövesse kezelőorvosa utasításait.

A vérlemezkék összetapadását gátló gyógyszerek szedése, az időskor, vagy az alacsony testsúly általában növeli a vérzés kockázatát. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ez a gyógyszer megfelelő-e az Ön számára.

Gyermekek és serdülők

A Zontivity nem ajánlott gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mivel a Zontivity biztonságossága és hatásossága gyermekeknél és serdülőknél nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Zontivity

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Zontivity befolyásolhatja egyéb gyógyszerek hatásosságát, illetve egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a Zontivity hatásosságát. Ne szedje a Zontivity-t ha jelenleg prasugrellel vagy ticagrelorral (egyéb vérlemezke-összetapadásgátló gyógyszerekkel) kezelik. Ha kezelőorvosa prasugrelt vagy ticagrelort ír fel Önnek, hagyja abba a Zontivity szedését és beszéljen kezelőorvosával.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbiakat szedi:

- itraconazol, ketokonazol, pozakonazol (gombás fertőzések kezelésére használatosak)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, szakvinavir (HIV-fertőzés/AIDS kezelésére használatosak)

- boceprevir, telaprevir (hepatitis C vírusfertőzések kezelésére használatosak)
- karbamazepin, fenitoin (görcsellenes szerek)
- klaritromicin, telitromicin (fertőzések kezelésére használatosak)
- rifampin (tuberkulózis és néhány egyéb fertőzés kezelésére használatos)
- nefazodon (depresszió kezelésére használatos)
- savkötők és pantoprazol (gyomorrontás kezelésére használatosak)
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére használatos)
- warfarin, egyéb szájon át szedhető antikoagulánsok, heparin vagy alacsony molekulású heparin (vérhígító gyógyszerek).

Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos abban, hogy az Ön gyógyszere szerepel-e a fenti listában.

Ismerje az Ön által szedett gyógyszereket. Készítsen róluk egy listát, hogy meg tudja mutatni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, amikor új gyógyszert kap.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Nem ismert, hogy a Zontivity károsítja-e meg nem született gyermekét. Ön és kezelőorvosa eldöntik majd, hogy szedje-e a Zontivity-t.

Közölje kezelőorvosával, ha Ön szoptat. Ez azért fontos, mert nem ismert, hogy a Zontivity kiválasztódik-e az anyatejbe. Ön és kezelőorvosa eldöntik majd, hogy a Zontivity-t szedje vagy szoptasson. Egyszerre mindkettőt nem szabad.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zontivity valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Zontivity laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez mielőtt elkezdene szedni a Zontivity-t.

3. Hogyan kell szedni a Zontivity-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja napi egy tablettá, szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Lehet, hogy legalább 7 napig tart, mire a Zontivity elkezdi kifejteni a hatását. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek kell-e 24 hónapnál hosszabb ideig szednie a Zontivity-t.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Zontivity-kezeléssel egyidejűleg szednie kell-e aszpirint, klopido-grélt, vagy mindkettőt.

Ha az előírtnál több Zontivity-t vett be

Ha az előírtnál több Zontivity-t vett be, haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Lehet, hogy fokozódik Önnél a vérzés kockázata.

Ha elfelejtette bevenni a Zontivity-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban ez kevesebb, mint 12 órával a következő adag bevitelének ideje előtt történik, ne vegye be a kihagyott adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zontivity szedését

- Ne hagyja abba a Zontivity szedését anélkül, hogy előbb ezt megbeszélne a gyógyszer felíró kezelőorvossal.
- A Zontivity-t rendszeresen szedje, ameddig kezelőorvosa felírja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a nem gyakran előforduló sztrók alábbi tüneteinek bármelyikét tapasztalja:

- a kar, a láb vagy az arc hirtelen érzéketlenné válása vagy elgyengülése, különösen, ha ez csak az egyik oldalon jelentkezik
- hirtelen fellépő zavarodottság, a beszédképesség vagy mások megértésének nehézsége
- hirtelen fellépő járási nehézség vagy egyensúlyvesztés vagy a koordinációs képesség elvesztése
- ismeretlen okból, hirtelen fellépő szédülés vagy hirtelen jelentkező erős fejfájás.

A súlyos vérzés nem gyakori, de életveszélyes lehet. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Zontivity szedése alatt a vérzés bármely alábbi jelét vagy tünetét tapasztalja:

- erős vagy csillapíthatatlan vérzés
- váratlanul jelentkező vagy elhúzódó vérzés
- rózsaszín, vörös vagy barna színű vizelet
- vérhányás vagy kávézacc-szerű hányás
- vörös vagy fekete színű (szurokra emlékeztető) széklet
- vér vagy vérrögök felköhögése.

További lehetséges mellékhatások

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- orrvérzés
- véraláfutás

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- fogínyvérzés
- a szem bevérvése
- a szokásosnál erősebb vérzés vágott vagy horzsolts sebektől
- kettőslátás
- a gyomor gyulladással megbetegedése

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zontivity-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zontivity

- A készítmény hatóanyaga a vorapaxár-szulfát. Tablettánként 2,08 mg vorapaxárt tartalmaz (vorapaxár-szulfát formájában).
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: laktóz-monohidrát; mikrokristályos cellulóz (E460); kroszkarmellóz-nátrium (E468); povidon (E1201); magnézium-sztearát (E572).

Filmbevonat: laktóz-monohidrát; hipromellóz (E464); titán-dioxid (E171); triacetin (E1518); sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Zontivity külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Sárga, ovális, 8,48 mm x 4,76 mm nagyságú filmtabletta, „351” jelöléssel az egyik oldalán, és az MSD logóval a másik oldalán.

Kiszerezés

7, 28, 30 és 100 darab tablettát tartalmazó csomag alumínium buboréksomagolásban.

10 db és 50 db tablettát tartalmazó csomag egyadagos alumínium buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_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.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@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

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

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

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

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.

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt