

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zontivity 2 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,08 mg worapaksaru (w postaci siarczanu worapaksaru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 66,12 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, owalne tabletki powlekane o wymiarach 8,48 mm x 4,76 mm, z liczbą „351” wytłoczoną po jednej stronie i logo MSD po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zontivity jest wskazany w celu zmniejszenia liczby powikłań zakrzepowych miażdżycy u dorosłych pacjentów z

- zawałem mięśnia sercowego (ang. MI, *Myocardial Infarction*) w wywiadzie, podawany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA, *acetylsalicylic acid*) i w razie potrzeby z kłopidogrelem; lub
- z objawową chorobą tętnic obwodowych (ang. PAD, *Peripheral Arterial Disease*), podawany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub w razie potrzeby z kłopidogrelem.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### MI

Zalecana dawka produktu leczniczego Zontivity to 2,08 mg raz na dobę. Podawanie produktu leczniczego Zontivity należy rozpocząć przynajmniej 2 tygodnie po zawałe mięśnia sercowego i najlepiej w ciągu pierwszych 12 miesięcy od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego (patrz punkt 5.1). Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zontivity należy spodziewać się opóźnienia początku działania (o co najmniej 7 dni). Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zontivity w przypadku leczenia trwającego dłużej niż 24 miesiące. Kontynuacja leczenia po upływie tego czasu musi być oparta o ponowną indywidualną ocenę korzyści i ryzyka dla pacjenta w razie dalszego leczenia.

## PAD

Zalecana dawka produktu leczniczego Zontivity to 2,08 mg raz na dobę. U pacjentów rozpoczynających przyjmowanie produktu leczniczego Zontivity z powodu objawowej choroby tętnic obwodowych (PAD), leczenie można rozpocząć w dowolnej chwili.

W przypadku pominięcia dawki:

Jeśli pacjent zapomniiał przyjąć dawkę produktu leczniczego Zontivity, a kolejna dawka ma zostać przyjęta w ciągu 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę według ustalonego schematu.

*Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciwplatekowymi*

## MI

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Zontivity powinni również przyjmować kwas acetylosalicylowy razem z kłopidogrelem lub bez niego, zgodnie ze wskazaniami lekarza lub standardowym leczeniem. Dostępne są ograniczone doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania prasugrelu i nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania tikagreloru w badaniach fazy III. Dlatego też nie należy stosować worapaksaru z prasugrelem lub tikagrelem. Nie należy rozpoczynać podawania worapaksaru pacjentom, którzy przyjmują prasugrel lub tikagrelor, a w przypadku, gdy wymagane jest dodatkowe leczenie z użyciem tych leków, należy przerwać podawanie worapaksaru.

## PAD

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Zontivity powinni również przyjmować kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel, zgodnie ze wskazaniami lekarza lub standardowym leczeniem.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Jednak zaburzenie czynności nerek jest czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia i powinno zostać uwzględnione przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zontivity. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u takich pacjentów.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Zaburzenie czynności wątroby jest czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia i powinno zostać uwzględnione przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zontivity. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczone doświadczenie i podwyższone ryzyko krwawienia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie produktu leczniczego Zontivity u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zontivity u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Pacjenci z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu (TIA, ang. *transient ischaemic attack*) w wywiadzie (patrz punkt 5.1).

- Pacjenci z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie (ICH, ang. *intracranial hemorrhage*).
- Pacjenci z jakimkolwiek czynnym patologicznym krwawieniem (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ogólne ryzyko krwawienia

Produkt leczniczy Zontivity zwiększa ryzyko krwawienia, w tym krwotoku śródczaszkowego i niekiedy także krwawienia ze skutkiem śmiertelnym. Produkt leczniczy Zontivity podawany w połączeniu ze standardowym leczeniem (na ogół kwasem acetylosalicylowym i tienopirydyną) zwiększał ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub nasilonego krwawienia wg kryteriów GUSTO (GUSTO, ang. *Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*) w porównaniu z samym standardowym leczeniem (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Zontivity zwiększa ryzyko krwawienia proporcjonalnie do indywidualnego ryzyka krwawienia występującego u danego pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zontivity należy uwzględnić indywidualne ryzyko wystąpienia krwawienia (np. niedawny uraz, niedawny zabieg chirurgiczny, niedawne krwawienie z układu pokarmowego lub jego nawrót oraz czynną chorobę wrzodową w obrębie przewodu pokarmowego). Do ogólnych czynników ryzyka krwawienia należą podeszły wiek (jednak nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2)), niska masa ciała i zaburzenia czynności nerek lub wątroby. W tych podgrupach produkt leczniczy Zontivity należy przepisywać tylko po wykonaniu starannej indywidualnej oceny potencjalnego ryzyka i korzyści oraz zapotrzebowania na wprowadzenie produktu leczniczego podawanego jednocześnie, który może w późniejszym okresie zwiększyć ryzyko krwawienia. Do zwiększenia ryzyka krwawienia u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zontivity mogą przyczyniać się także zaburzenia krwawienia w wywiadzie i jednoczesne stosowanie niektórych produktów leczniczych (np. leków przeciwzakrzepowych i fibrynolitycznych oraz długotrwałe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny).

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego stosowania worapaksaru z warfaryną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi są ograniczone. Należy unikać stosowania worapaksaru z warfaryną lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, ponieważ może to zwiększać ryzyko krwawienia.

W przypadku pacjentów leczonych worapaksarem jednoczesne stosowanie heparyny (w tym heparyny niskocząsteczkowej (LMWH, ang. *low molecular weight heparin*) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Krwawienie należy podejrzewać u każdego pacjenta z obniżonym ciśnieniem krwi, u którego w ostatnim czasie wykonano angiografię wieńcową, przezskórną interwencję wieńcową (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, ang. *coronary artery bypass graft surgery*) lub inne zabiegi chirurgiczne, nawet jeśli u pacjenta nie występują żadne objawy krwawienia.

##### Pacjenci o niskiej masie ciała (< 60 kg)

Na ogół masa ciała < 60 kg jest czynnikiem ryzyka krwawienia. W badaniu TRA 2°P -TIMI 50 częstość występowania krwotoku śródczaszkowego wśród pacjentów otrzymujących worapaksar, w tym pacjentów z udarem mózgu w wywiadzie, była wyższa u pacjentów o masie ciała < 60 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≥ 60 kg. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u pacjentów o masie ciała < 60 kg.

### Zabieg chirurgiczny

Należy zalecić pacjentom konieczność informowania lekarzy i stomatologów o przyjmowaniu produktu leczniczego Zontivity przed jakimkolwiek planowanym zabiegiem chirurgicznym i przyjęciem jakichkolwiek nowych produktów leczniczych.

Chociaż w badaniu TRA 2<sup>o</sup>P - TIMI 50 u pacjentów przyjmujących worapaksar zaobserwowano duże krwawienie (wg kryteriów TIMI) związane z CABG (patrz punkt 4.8), to u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie worapaksarem w czasie CABG, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka dużego krwawienia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Informacje na temat innych zabiegów chirurgicznych są ograniczone, lecz ogólne dane nie wskazują na istnienie podwyższonego ryzyka dużego krwawienia. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem leczniczym Zontivity wykonuje się nagłe CABG, PCI, zabieg chirurgiczny inny niż CABG lub inne zabiegi inwazyjne, mogą w dalszym ciągu przyjmować produkt leczniczy Zontivity. Jeżeli jednak pacjent ma zostać poddany planowanemu zabiegowi chirurgicznemu, jeśli jest on klinicznie wykonalny, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zontivity przynajmniej 30 dni przed zabiegiem.

Ze względu na długi okres półtrwania wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Zontivity przez krótki okres czasu nie będzie pomocne w zapobieganiu lub leczeniu ostrego krwawienia (patrz punkt 5.2). Nie jest znane żadne leczenie odwracające przeciwplatekcyjne działanie produktu leczniczego Zontivity. W oparciu o wyniki badań przedklinicznych, w których analizowano przypadki krwawień podczas leczenia worapaksarem podawanym w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem, można przypuszczać, że istnieje możliwość przywrócenia prawidłowej hemostazy poprzez podawanie płytek egzogennych. (Patrz punkt 5.3.)

### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby zwiększają ryzyko krwawienia, dlatego stosowanie produktu leczniczego Zontivity u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek jest czynnikiem ryzyka krwawienia i powinno zostać uwzględnione przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zontivity. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek jest ograniczone. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u takich pacjentów.

### Przerwanie leczenia produktem leczniczym Zontivity

Należy unikać przerywania przyjmowania produktu leczniczego Zontivity. Jeśli przyjmowanie produktu leczniczego Zontivity musi zostać czasowo przerwane, należy je wznowić tak szybko, jak to możliwe. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem leczniczym Zontivity wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu lub krwotok śródczaszkowy, powinni zakończyć przyjmowanie produktu leczniczego Zontivity (patrz punkty 4.8 i 5.1). Pacjenci, u których podczas leczenia produktem leczniczym Zontivity wystąpił ostry zespół wieńcowy (ACS, ang. *acute coronary syndrome*) mogą kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Zontivity.

### Laktoza

Zontivity zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na worapaksar

Worapaksar jest eliminowany głównie drogą metabolizmu, przy istotnym udziale CYP3A. Worapaksar jest także substratem CYP2J2, dlatego silne inhibitory CYP2J2 mogą powodować zwiększenie ekspozycji na worapaksar.

### *Silne inhibitory CYP3A*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę) z worapaksarem istotnie zwiększało średnie wartości  $C_{max}$  i AUC worapaksaru o odpowiednio 93% i 96%. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Zontivity z silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazolem, itrakonazolem, pozakonazolem, klarytromycyną, nefazodonem, rytonawirem, sakwinawirem, nelfinawirem, indynawirem, boceprewirem, telaprewirem, telitromycyną i koniwaptanem).

Dane z badań fazy III wskazują, że jednoczesne podawanie słabego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A z worapaksarem nie zwiększa ryzyka krwawienia, ani nie osłabia skuteczności worapaksaru. Nie ma konieczności dostosowania dawki worapaksaru u pacjentów przyjmujących słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A.

### *Silne induktory CYP3A*

Jednoczesne podawanie ryfampicyny (600 mg raz na dobę) z worapaksarem istotnie zmniejszało średnie wartości  $C_{max}$  i AUC worapaksaru o odpowiednio 39% i 55%. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Zontivity z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, karbamazepiną i fenytoiną).

### *Produkty lecznicze zwiększające pH żołądka*

Po jednoczesnym podaniu leku zobojętniającego zawierającego wodorotlenek glinu / węglan magnezu lub pantoprazol (inhibitor pompy protonowej) nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce worapaksaru.

### Wpływ worapaksaru na inne produkty lecznicze

#### Digoksyna

Worapaksar jest słabym inhibitorem jelitowej glikoproteiny P (P-gp, ang. *P-glycoprotein*). Jednoczesne podawanie worapaksaru (40 mg) i digoksyny (pojedyncza dawka wynosząca 0,5 mg) powodowało zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC digoksyny o odpowiednio 54% i 5%. Nie zaleca się dostosowania dawki digoksyny lub produktu leczniczego Zontivity. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### *Substraty CYP2C8*

Jednoczesne podawanie worapaksaru nie zmieniało farmakokinetyki pojedynczej dawki rozyglitazonu (8 mg), substratu CYP2C8 niedostępnego na rynku Unii Europejskiej.

#### Leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Zontivity z warfaryną nie spowodowało zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice warfaryny. Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych z worapaksarem jest ograniczone; brak doświadczeń dotyczących doustnych inhibitorów Czynnika Xa lub Czynnika IIa z badań fazy III dotyczących worapaksaru. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Zontivity z lekami przeciwzakrzepowymi, np. warfaryną oraz nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (NOAC, ang. *new oral anticoagulants*). (Patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Zontivity jednoczesne stosowanie heparyny (w tym LMWH) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności. (Patrz punkt 4.4).

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Zontivity i prasugrelu. Dostępne są ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania prasugrelu; brak doświadczeń dotyczących stosowania tikagreloru w badaniach fazy III z worapaksarem. Nie należy podawać worapaksaru z prasugrelem i tikagrelorem (patrz punkt 4.2).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania warapaksaru u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano istotnych efektów działania warapaksaru (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Zontivity może być stosowany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy warapaksar przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że warapaksar i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Ze względu na nieznaną potencjalny wpływ na występowanie działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u dzieci karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią lub przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Zontivity, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Zontivity na płodności u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zontivity nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest krwawienie. Wśród częstych zdarzeń związanych z krwawieniem najczęściej występuje krwawienie z nosa.

Dokonano oceny działań niepożądanych u 19 632 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zontivity [13 186 pacjentów, w tym 2187 pacjentów leczonych przez ponad 3 lata w ramach badania TRA 2°P TIMI 50 (ang. *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) oraz 6446 pacjentów w badaniu TRACER (ang. *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*). Działania niepożądane związane z krwawieniem przedstawione w Tabeli 1 zostały podsumowane dla badania TRA 2°P TIMI 50. Działania niepożądane niezwiązane z krwawieniem przedstawione w Tabeli 1 zostały podsumowane dla badań TRA 2°P TIMI 50 i TRACER. (Patrz Tabela 1.).

### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono jako:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Tabelaryczna lista działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość
Zaburzenia oka		Krwotok spojówkowy, podwójne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak	Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, smoliste stolce, krwotok z odbytnicy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Zwiększona podatność na powstawanie siniaków	Wylewy podskórne, krwawienie śródskórne
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Krwiomocz	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Stłuczenie	Krwawienie z ran

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych przyjmujących warapaksar (n=10 059) i placebo (n=10 049), u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu.

#### Krwawienie

##### Definicje kategorii krwawienia:

Nasilone wg kryteriów GUSTO: zakończone zgonem, śródczaszkowe lub krwawienie z towarzyszącym niekorzystnym wpływem hemodynamicznym wymagającym interwencji;  
 Umiarkowane wg kryteriów GUSTO: krwawienie wymagające przetoczenia krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych krwi bez niekorzystnego wpływu hemodynamicznego.

Duże wg kryteriów TIMI: Klinicznie jawne ze zmniejszeniem poziomu hemoglobiny o > 50 g/l lub krwotok śródczaszkowy.

Niewielkie wg kryteriów TIMI: Klinicznie jawne ze zmniejszeniem poziomu hemoglobiny o 30-50 g/l.

W Tabeli 2 przedstawiono punkty końcowe krwawienia u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu.



**Tabela 2: Krwawienia niezwiązane z CABG u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu**

Punkty końcowe	Placebo (n=10 049)		Produkt leczniczy Zontivity (n=10 059)		Współczynnik ryzyka <sup>†,‡</sup> (95% CI)	wartość p <sup>‡</sup>
	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia (%)	K-M %*	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia (%)	K-M %*		
<b>Kategorie krwawienia wg GUSTO</b>						
Nasilone	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Umiarkowane	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	< 0,001
<b>Kategorie krwawienia wg TIMI</b>						
Duże	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Niewielkie	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	< 0,001
Krwotok śródczaszkowy	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

\* Ocena wg K-M po upływie 1080 dni

† Współczynnik ryzyka w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity w porównaniu z grupą placebo

‡ Współczynnik ryzyka i wartość p obliczono na podstawie analizy modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, w której zmiennymi było leczenie i czynniki stratyfikacji (miażdżyca kwalifikująca do leczenia oraz planowane zastosowanie tienopirydyny)

Wykazano, że wpływ produktu leczniczego Zontivity na krwawienie nasilone lub umiarkowane wg kryteriów GUSTO względem placebo jest zbliżony we wszystkich badanych podgrupach.

W badaniu TRA 2°P - TIMI 50, 367 pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego lub pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu poddano operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Odsetek pacjentów po CABG, u których wystąpiły krwawienia związane z przeprowadzoną operacją, przedstawiono w Tabeli 3. Wskaźniki w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity i w grupie placebo są zbliżone.

**Tabela 3: Krwawienia związane z CABG**

<b>Pacjenci po przebytych zawale mięśnia sercowego lub pacjenci z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu</b>		
	Placebo (n=196)	Produkt leczniczy Zontivity (n=171)
Punkty końcowe	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia (%)	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia (%)
Kategoria krwawienia wg TIMI		
Duże	10 (5,1%)	11 (6,4%)
<b>Populacja całkowita</b>		
	Placebo (n=230)	Produkt leczniczy Zontivity (n=189)
Kategoria krwawienia wg TIMI		
Duże	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Proces leczenia krwawień był taki sam, jak leczenie stosowane w przypadku innych leków przeciwplatek, włączając tamowanie krwawienia przy jednoczesnym stosowaniu leczenia podtrzymującego.

#### Przerwanie przyjmowania produktu leczniczego

U pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, wskaźnik przerwania leczenia produktem leczniczym Zontivity i placebo ze względu na działania niepożądane wynosił odpowiednio 6,8% i 6,9%. Krwawienie było najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia badanym produktem leczniczym w obu grupach terapeutycznych (3,0% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity i 1,8% w grupie placebo).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zahamowanie agregacji płytek krwi przez worapaksar jest stopniowe i odwracalne. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

Worapaksar w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, zatem nie jest prawdopodobne, aby hemodializa była skuteczną metodą leczenia przedawkowania.

W badaniach z udziałem ludzi worapaksar podawano w dawkach pojedynczych wynoszących do 120 mg i w dawkach dobowych wynoszących 5 mg przez okres do 4 tygodni; nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z dawką, ani żadnego szczególnego zagrożenia.

W przypadku krwawienia można rozważyć leczenie podtrzymujące polegające na przetoczeniu płytek krwi (patrz punkt 5.3).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny, kod ATC: B01AC26.

#### Mechanizm działania

Worapaksar jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem receptorów PAR-1 dla trombiny występujących na powierzchni płytek krwi.

#### Działanie farmakodynamiczne

Worapaksar hamuje agregację płytek krwi indukowaną przez trombinę w badaniach *in vitro*. Hamuje on także agregację płytek krwi wywołaną przez agonistę receptora trombinowego (TRAP, ang. *thrombin receptor agonist peptide*), nie wpływając na parametry krzepnięcia. Worapaksar nie hamuje agregacji płytek krwi indukowanej przez innych agonistów, w tym adenozynodifosforan (ADP), kolagen lub mimetyk tromboksanu.

Siarczan worapaksaru w dawce dobowej wynoszącej 2,5 mg (która odpowiada 2,08 mg worapaksaru) powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi indukowane przez TRAP o  $\geq 80\%$  w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Czas utrzymywania się efektów leczenia jest zależny od dawki i stężenia. Zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez TRAP na poziomie  $\geq 80\%$  może utrzymywać się przez 2-4 tygodnie po zaprzestaniu podawania siarczaniu worapaksaru w dawce dobowej wynoszącej 2,5 mg. Czas trwania tych efektów farmakodynamicznych jest zgodny z okresem półtrwania w fazie eliminacji.

Ze względu na swój selektywny punkt uchwytu (PAR-1) worapaksar nie ma wpływu na agregację płytek krwi indukowane przez ADT u zdrowych ochotników i w populacjach pacjentów.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników po podaniu worapaksaru w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych (28 dni) nie wystąpiły zmiany w zakresie ekspresji selektyny P i rozpuszczalnego ligandu CD40 (sCD40L), ani parametrów krzepnięcia (TT, PT, aPTT, ACT, ECT). U pacjentów przyjmujących worapaksar w badaniach klinicznych fazy II i III nie stwierdzono istotnych zmian stężenia selektyny P, sCD40L i hs-CRP.

#### Ocena wpływu produktu leczniczego Zontivity na odstęp QTc

Wpływ worapaksaru na odstęp QTc oceniono w dokładnym badaniu QT i w innych badaniach. Worapaksar podawany w dawkach pojedynczych wynoszących do 120 mg nie wywierał wpływu na odstęp QTc.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że produkt leczniczy Zontivity zmniejsza częstość występowania złożonego punktu końcowego, na który składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i pilna rewaskularyzacja wieńcowa (URC, ang. *urgent coronary revascularization*).

Dane kliniczne dotyczące działania produktu leczniczego Zontivity u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie definiowanym, jako spontaniczny zawał mięśnia sercowego, który miał miejsce  $\geq 2$  tygodnie, ale  $\leq 12$  miesięcy wcześniej, pochodzą z badania TRA 2°P - TIMI 50 (TRA). TRA 2°P - TIMI 50 było wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych, mózgowych lub obwodowych, potwierdzoną lub w wywiadzie. Pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej 2,5 mg siarczaniu worapaksaru na dobę (n=13 225) lub placebo (n=13 224) w połączeniu z innym leczeniem standardowym. Na złożony pierwszorzędowy punkt końcowy badania składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i pilna rewaskularyzacja wieńcowa. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu oceniano łącznie, jako drugorzędowy punkt końcowy. Mediana czasu trwania leczenia worapaksarem wyniosła 823 dni (rozstęp ćwiartkowy: 645-1016 dni).

Obserwacje dotyczące pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego skuteczności wskazują, że 3-letni wskaźnik występowania zdarzeń obliczony metodą Kaplana-Meiera (K-M) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity i w grupie placebo wynosi odpowiednio 11,2% i 12,4% (współczynnik ryzyka [HR, ang. *Hazard Ratio*]: 0,88; 95% przedział ufności [CI], 0,82 do 0,95;  $p=0,001$ ) i dowodzą większej skuteczności produktu leczniczego Zontivity w porównaniu z grupą placebo w zapobieganiu zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałowi mięśnia sercowego, udarowi mózgu i pilnej rewaskularyzacji wieńcowej.

Obserwacje dotyczące najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego skuteczności wskazują, że 3-letni wskaźnik występowania zdarzeń obliczony metodą K-M w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity i w grupie placebo wynosi odpowiednio 9,3% i 10,5% (HR: 0,87; 95% CI, 0,80 do 0,94;  $p < 0,001$ ).

Chociaż celem badania TRA 2°P – TIMI 50 nie była ocena względnych korzyści leczenia produktem leczniczym Zontivity w poszczególnych podgrupach pacjentów, korzyści te były najbardziej widoczne u pacjentów zakwalifikowanych na podstawie niedawnego zawału mięśnia sercowego, tj. pacjentów, u których spontaniczny zawał mięśnia sercowego wystąpił w okresie od  $\geq 2$  tygodni do  $\leq 12$  miesięcy wcześniej (populacja po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub z chorobą tętnic obwodowych), bez udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu w wywiadzie. 10 080 z tych pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Zontivity (8458 po przebytych zawałach mięśnia sercowego i 1622 z chorobą tętnic obwodowych) i 10 090 pacjentów otrzymywało placebo (8439 po przebytych zawałach mięśnia sercowego i 1651 z chorobą tętnic obwodowych) w połączeniu z leczeniem standardowym, w tym leczeniem przeciwplatekocytowym z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego i tienopirydyny. Spośród pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego bez udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu w wywiadzie, 21% pacjentów otrzymywało kwas acetylosalicylowy bez tienopirydyny, 1% pacjentów otrzymywało tienopirydynę bez kwasu acetylosalicylowego, a 77% pacjentów otrzymywało zarówno kwas acetylosalicylowy jak i tienopirydynę w momencie włączenia do badania. Spośród pacjentów z chorobą tętnic obwodowych bez udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu w wywiadzie, 61% pacjentów otrzymywało kwas acetylosalicylowy bez tienopirydyny, 8% pacjentów otrzymywało tienopirydynę bez kwasu acetylosalicylowego, a 27% pacjentów otrzymywało zarówno kwas acetylosalicylowy jak i tienopirydynę w momencie włączenia do badania. Mediana czasu trwania leczenia produktem leczniczym Zontivity u tych pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego i pacjentów z chorobą tętnic obwodowych wynosiła 2,5 roku (do 4 lat). Terapię podstawową kontynuowano podczas badania według uznania lekarza, zgodnie z leczeniem standardowym.

Populacja pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego, bez udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu w wywiadzie składała się z osób rasy kaukaskiej (88%), kobiet (20%) oraz osób w wieku  $\geq 65$  lat (29%); mediana wieku wynosiła 58 lat. W skład tej populacji wchodziłi pacjenci z cukrzycą (21%) oraz pacjenci z nadciśnieniem (62%). Mediana wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *Body Mass Index*) wynosiła 28.

Populacja pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, bez udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu w wywiadzie składała się z osób rasy kaukaskiej (90%), kobiet (29%) oraz osób w wieku  $\geq 65$  lat (57%); mediana wieku wynosiła 66 lat. W skład tej populacji wchodziłi pacjenci z cukrzycą (35%) oraz pacjenci z nadciśnieniem (82%). Mediana wskaźnika masy ciała (BMI) wynosiła 27.

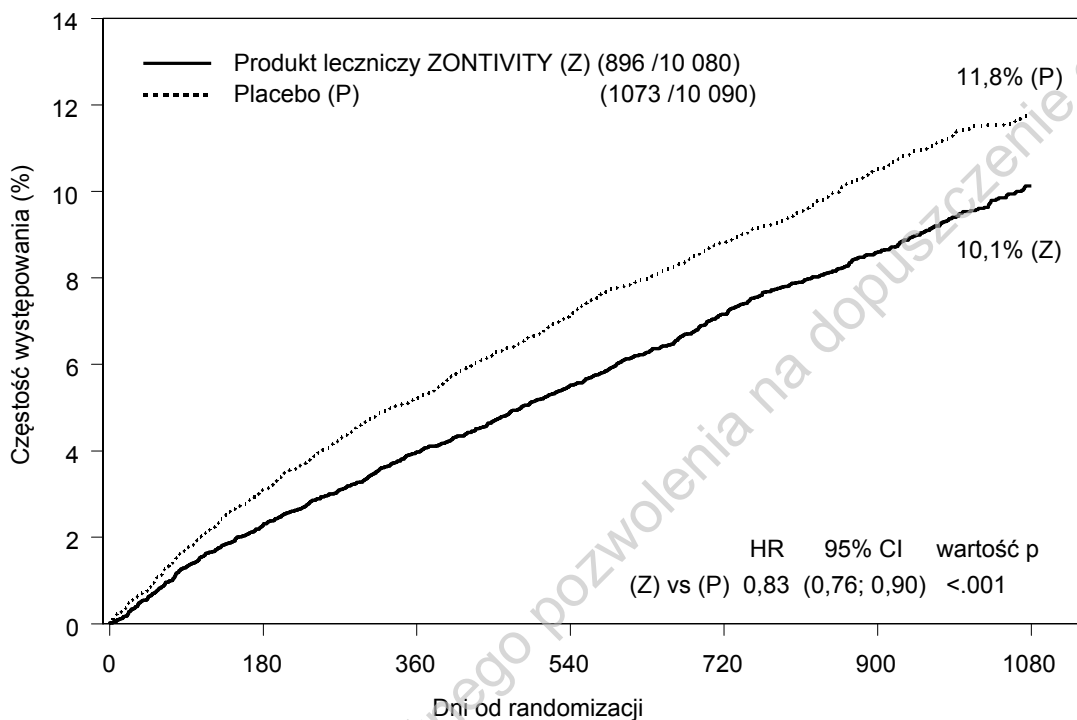
W kohorcie pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, obserwacje dotyczące pierwszorzędowego i najważniejszego drugorzędowego złożonego punktu końcowego są zgodne z obserwacjami dotyczącymi populacji ogólnej (patrz Rycina 1 i Tabela 4).

Wśród pacjentów ze stwierdzonym zawałem mięśnia sercowego podawanie produktu leczniczego Zontivity rozpoczęto przynajmniej 2 tygodnie po zawałach mięśnia sercowego i w ciągu pierwszych

12 miesięcy od wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego. W ciągu tego okresu efekty leczenia były zbliżone niezależnie od czasu, jaki upłynął od wystąpienia zawału mięśnia sercowego do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Zontivity.

Wykazano, że wpływ leczenia worapaksarem na pierwszorzędowy i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy był trwały i utrzymywał się w czasie badania TRA 2°P - TIMI 50.

**Rycina 1: Czas do wystąpienia pierwszego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub pilnej rewaskularyzacji wieńcowej u pacjentów po przebytym zawałe mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu**



Liczba pacjentów z grupy ryzyka:

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

**Tabela 4: Pierwszorzędowe i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe skuteczności u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu**

Punkty końcowe	Placebo (n=10 090)		Produkt leczniczy Zontivity (n=10 080)		Współczynnik ryzyka <sup>‡,§</sup> (95% CI)	wartość p <sup>§</sup>
	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia* (%)	K-M % <sup>†</sup>	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia* (%)	K-M % <sup>†</sup>		
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/zawał mięśnia sercowego/udar mózgu/pilna rewaskularyzacja wieńcowa)</b>	1073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76-0,90)	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
Zawał mięśnia sercowego	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Udar mózgu	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
Pilna rewaskularyzacja wieńcowa	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
<b>Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/zawał mięśnia sercowego/udar mózgu)</b> §	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
Zawał mięśnia sercowego	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Udar mózgu	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

\* W podsumowaniu składowych pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności każdego pacjenta liczono tylko raz (pierwsze zdarzenie)

† Ocena wg K-M po upływie 1080 dni

‡ Współczynnik ryzyka w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity w porównaniu z grupą placebo

§ Model proporcjonalnego ryzyka Coxa, w której zmiennymi było leczenie i czynniki stratyfikacji (miażdżycza kwalifikująca do leczenia i planowe leczenie tienopirydyną)

W kohorcie pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu ani przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, wyniki analizy korzyści klinicznej netto opartej o przypadki wielokrotnego wystąpienia punktów końcowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/zawał mięśnia sercowego/udar mózgu/nasilone krwawienie wg kryteriów GUSTO) są stałe w czasie w każdym ze zbadanych momentów oceny (12, 18, 24, 30 i 36 miesięcy) w skumulowanych przedziałach 6-miesięcznych. (Patrz Tabela 5).

**Tabela 5: Wielokrotne wystąpienie analizy korzyści klinicznej netto (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/zawał mięśnia sercowego/udar mózgu/nasilone krwawienie wg kryteriów GUSTO\*) u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu ani przemijającego incydentu niedokrwienia mózgu**

	Placebo n=10 049	Zontivity n=10 059	Współczynnik ryzyka <sup>†,‡</sup> (95% CI)	wartość p <sup>‡</sup>
<b>Od randomizacji do końca 12 miesiąca</b>				
Całkowita liczba zdarzeń	474	401	0,83 (0,73–0,95)	0,008
Pacjenci, u których wystąpiło tylko jedno zdarzenie	337	269		
Pacjenci, u których wystąpiły dwa zdarzenia	49	47		
Pacjenci u których wystąpiły $\geq 3$ zdarzenia	11	12		
<b>Od randomizacji do końca 18. miesiąca</b>				
Całkowita liczba zdarzeń	703	564	0,79 (0,71–0,89)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło tylko jedno zdarzenie	463	361		
Pacjenci, u których wystąpiły dwa zdarzenia	82	67		
Pacjenci u których wystąpiły $\geq 3$ zdarzenia	21	21		
<b>Od randomizacji do końca 24. miesiąca</b>				
Całkowita liczba zdarzeń	903	741	0,81 (0,73–0,89)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło tylko jedno zdarzenie	554	456		
Pacjenci, u których wystąpiły dwa zdarzenia	114	80		
Pacjenci u których wystąpiły $\geq 3$ zdarzenia	34	38		
<b>Od randomizacji do końca 30. miesiąca</b>				
Całkowita liczba zdarzeń	1070	893	0,82 (0,75–0,90)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło tylko jedno zdarzenie	658	524		
Pacjenci, u których wystąpiły dwa zdarzenia	121	102		
Pacjenci u których wystąpiły $\geq 3$ zdarzenia	46	48		
<b>Od randomizacji do końca 36. miesiąca</b>				
Całkowita liczba zdarzeń	1166	987	0,83 (0,76–0,91)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiło tylko jedno zdarzenie	700	569		
Pacjenci, u których wystąpiły dwa zdarzenia	138	112		
Pacjenci u których wystąpiły $\geq 3$ zdarzenia	52	55		

\* W tym wszystkie zdarzenia obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i nasilone krwawienie wg kryteriów GUSTO w okresie do każdego punktu czasowego określonego w tabeli.

† Współczynnik ryzyka w grupie przyjmującej worapaksar w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

‡ Współczynnik ryzyka i wartość p obliczono na podstawie analizy modelu AG (ang. *Andersen-Gill*), w której zmiennymi były leczenie i czynnik stratyfikacji (planowane zastosowanie tienopirydyny).

U pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, analiza przypadków wielokrotnego wystąpienia potwierdzonych punktów końcowych wskazuje, że leczenie produktem leczniczym Zontivity wiązało się ze zmniejszeniem częstości powtórnego występowania zdarzeń.

Wśród pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, produkt leczniczy Zontivity zmniejszył wskaźnik występowania pewnej zakrzepicy w stencie (HR 0,71 (0,51-0,99 dla określonej, jako „pewna”) względem placebo u pacjentów, którym wszczepiono stent przed badaniem lub podczas badania.

U pacjentów po przebytej chorobie tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, losowo przydzielanych do grupy otrzymującej worapaksar, stwierdzono mniejszą liczbę zabiegów rewaskularyzacji naczyń obwodowych (15,4% w porównaniu do 19,3%, 3-letnie wskaźniki zdarzeń obliczone metodą K-M; HR 0,82 [0,71-0,94; 95% CI]; P=0,005) oraz mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu ostrego niedokrwienia kończyny (2,0% w porównaniu do 3,3%; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; P=0,007) niż u pacjentów losowo przydzielanych do grupy otrzymującej placebo.

Działanie terapeutyczne produktu leczniczego Zontivity było spójne z wynikami ogólnymi uzyskanymi w wielu podgrupach (płeć, wiek, niewydolność nerek, cukrzyca w wywiadzie, palenie tytoniu, jednoczesne leczenie w chwili rozpoczęcia badania, w tym stosowanie tienopirydyny, kwasu acetylosalicylowego i statyn).

W badaniu TRA 2<sup>o</sup>P - TIMI 50, 3-letni współczynnik zdarzeń obliczony metodą K-M dla krwotoku śródczaszkowego był wyższy u pacjentów z udarem niedokrwinnym w wywiadzie przyjmujących produkt leczniczy Zontivity w połączeniu z leczeniem standardowym (2,7%), niż w grupie otrzymującej tylko leczenie standardowe (0,9%). U pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, u których w wywiadzie nie stwierdzono udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu, 3-letnie wskaźniki K-M dla krwotoku śródczaszkowego w grupie przyjmującej produkt leczniczy Zontivity w połączeniu z leczeniem standardowym i w grupie otrzymującej tylko leczenie standardowe wynosiły odpowiednio 0,6% i 0,5%.

W badaniu TRACER (ang. *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*) z udziałem pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEACS, ang. *non-ST segment elevation acute coronary syndrome*), z których większość nie przyjmowała nigdy leków przeciwplatek, leczonych worapaksarem podawanym w dawce nasycającej wynoszącej 40 mg, a następnie w dawce podtrzymującej wynoszącej 2,5 mg na dobę w połączeniu z leczeniem standardowym rozpoczętym w ciągu 24 godzin od NSTEACS, nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, pilna rewaskularyzacja wieńcowa i nawracające niedokrwienie z powtórą hospitalizacją). Nie zaobserwowano także zwiększonego ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub nasilonego krwawienia wg kryteriów GUSTO.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zontivity w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki siarczanu worapaksaru wynoszącej 2,5 mg worapaksar jest szybko wchłaniany; stężenie maksymalne jest obserwowane po medianie  $t_{max}$  wynoszącej 1 godzinę (zakres: 1 do 2) na czczo. Średnia bezwzględna biodostępność worapaksaru po podaniu 2,5 mg siarczanu worapaksaru wynosi 100%.

Po przyjęciu worapaksaru z wysokotłuszczowym posiłkiem obserwowano brak istotnej zmiany w AUC oraz niewielkie (21%) zmniejszenie  $C_{max}$  i opóźnienie  $t_{max}$  (45 minut). Produkt leczniczy Zontivity można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Jednoczesne podawanie leku zobojętniającego zawierającego wodorotlenek glinu / węglan magnezu lub inhibitora pompy protonowej (pantoprazolu) nie miało wpływu na AUC worapaksaru i spowodowało niewielkie zmniejszenie  $C_{max}$ . Produkt leczniczy Zontivity można zatem podawać niezależnie od podawania leków zwiększających pH soku żołądkowego (leku zobojętniającego sok żołądkowy lub inhibitora pompy protonowej).

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji worapaksaru wynosi około 424 l. Worapaksar i jego główny czynny krążący metabolit, M20, ulegają silnemu wiązaniu z białkami ludzkiego osocza ( $\geq 99\%$ ). Worapaksar silnie wiąże się z albuminą surowicy ludzkiej i nie ulega preferencyjnej dystrybucji do krwinek czerwonych.

### Metabolizm

Worapaksar jest eliminowany drogą metabolizmu, przy udziale CYP3A4 i CYP2J2, które są odpowiedzialne za tworzenie M20, głównego czynnego krążącego metabolitu oraz M19, głównego metabolitu obecnego w wydzielinach. Ekspozycja układowa na M20 wynosi  $\sim 20\%$  wartości ekspozycji na worapaksar.

### Eliminacja

Worapaksar jest eliminowany głównie z kałem. Około 91,5% znakowanej radioaktywnie dawki jest odzyskiwane w kale, a 8,5% w moczu. Worapaksar jest eliminowany głównie w postaci metabolitów; nie wykryto obecności worapaksaru w moczu. Pozorny końcowy okres półtrwania worapaksaru wynosi 187 godzin (zakres: 115-317 godzin) i jest zbliżony do obserwowanego dla czynnego metabolitu.

### Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu pojedynczych dawek siarczanu worapaksaru wynoszących od 1 do 40 mg oraz dawek wielokrotnych wynoszących od 0,5 do 2,5 mg zwiększenie ekspozycji na worapaksar jest w przybliżeniu proporcjonalny do dawki. Farmakokinetyka układowa worapaksaru jest liniowa; kumulację (6-krotną) można oszacować na podstawie danych dotyczących podawania dawki pojedynczej i wielokrotnej. Stan stacjonarny osiągnąć jest po upływie 21 dni po podaniu dawki pojedynczej.

### Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek (schyłkowa niewydolność nerek wymagająca hemodializy) i wątroby na farmakokinetykę worapaksaru oceniono w specjalnych badaniach farmakokinetycznych i streszczono poniżej:

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetyka worapaksaru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) poddawanych hemodializie i osób zdrowych jest podobna. W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej wykorzystującej dane od zdrowych osób i pacjentów z miażdżycą, oszacowano, że średnia wartość AUC worapaksaru jest wyższa u pacjentów z łagodnymi (17%) i umiarkowanymi (34%) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek; różnice te nie zostały uznane za klinicznie istotne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową

niewydolnością nerek. Doświadczenie terapeutyczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek jest ograniczone. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u takich pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetyka worapaksaru u pacjentów z łagodnymi (5-6 punktów w skali Child Pugh) i umiarkowanymi (7-9 punktów w skali Child Pugh) zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób zdrowych jest zbliżona. Zaburzenie czynności wątroby jest czynnikiem ryzyka krwawienia i należy je wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Zontivity. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zontivity pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Zontivity u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (10-15 punktów w skali Child Pugh) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Do czynników uwzględnionych w modelu farmakokinetyki populacyjnej w celu dokonania oceny farmakokinetyki worapaksaru u osób zdrowych i pacjentów należał wiek, płeć, masa ciała i rasa:

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka worapaksaru u pacjentów w podeszłym wieku (w tym pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat) i pacjentów młodszych jest zbliżona. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

#### *Płeć*

Średnie szacunkowe wartości  $C_{max}$  i AUC worapaksaru były odpowiednio o 30% i 32% wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Różnice te nie zostały uznane za klinicznie istotne; nie ma konieczności dostosowania dawki.

#### *Masa ciała*

Średnie szacunkowe wartości  $C_{max}$  i AUC worapaksaru były odpowiednio o 35% i 33% wyższe u pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg w porównaniu z pacjentami ważącymi 60-100 kg. Szacunkowa ekspozycja na worapaksar (AUC i  $C_{max}$ ) jest o 19-21% niższa u pacjentów o masie ciała  $> 100$  kg w porównaniu z pacjentami ważącymi 60-100 kg. Na ogół masa ciała  $< 60$  kg stanowi czynnik ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zontivity u pacjentów o masie ciała  $< 60$  kg.

#### *Rasa*

Średnie szacunkowe wartości  $C_{max}$  i AUC worapaksaru były odpowiednio o 24% i 22% wyższe u Azjatów niż u pacjentów rasy kaukaskiej. Szacunkowa ekspozycja na worapaksar (AUC i  $C_{max}$ ) jest o 17-19% niższa u pacjentów pochodzenia afrykańskiego w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Różnice te nie zostały uznane za klinicznie istotne; nie ma konieczności dostosowania dawki.

#### *Interakcje z innymi produktami leczniczymi*

##### *Wpływ worapaksaru na inne produkty lecznicze*

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że klinicznie istotne zahamowanie ludzkiego układu CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6 przez worapaksar jest mało prawdopodobne. Nie oczekuje się klinicznie istotnego zahamowania CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 lub CYP2D6 przez M20. Ponadto, nie należy się spodziewać klinicznie istotnego zahamowania OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 i OCT2 przez worapaksar lub M20. W oparciu o dane *in vitro* można stwierdzić, że indukowanie metabolizmu leków metabolizowanych przez główne izoformy CYP w wyniku długotrwałego podawania worapaksaru jest mało prawdopodobne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości i płodności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na gryzoniach i małpach, do głównych nieprawidłowości związanych z podawaniem produktu leczniczego należała hiperplazja pęcherza moczowego i cewki moczowej u myszy, zakrzepy w naczyniach żył wątrobowych, martwica tkanki limfoidalnej i wakuolizacja siatkówki u szczurów oraz fosfolipidoza u wszystkich gatunków. Fosfolipidoza miała charakter odwracalny i występowała z dopuszczalnym marginesem bezpieczeństwa otrzymanym po ekstrapolacji wyników badań na zwierzętach i u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest obecnie nieznane.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonych na szczurach i królikach, którym podawano dawki znacznie przewyższające dawki zalecane u ludzi (RHD, ang. *recommended human dose*) nie zaobserwowano występowania wad rozwojowych. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowym przeprowadzonych na szczurach, którym podawano worapaksar w dawkach znacznie przewyższających dawki zalecane u ludzi (2,08 mg), obserwowano niejednolity charakter wad rozwojowych. Ogólny poziom niepowodujący zmian w rozwoju przed- i pourodzeniowym wynosił 5 mg/kg na dobę (6,8 raza więcej [samice zwierząt] niż narażenie w stanie równowagi u człowieka, który wynosi 2,5 mg na dobę).

Worapaksar nie miał wpływu na płodność samców i samic szczura, którym podawano dawki znacznie przewyższające dawki zalecane u ludzi.

Worapaksar nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*.

Worapaksar w monoterapii podawany w dawce 1 mg/kg mc. nie powodował wydłużenia czasu krwawienia u zwierząt z rzędu naczelnych. Czas krwawienia ulegał lekkiemu wydłużeniu w wyniku podawania kwasu acetylosalicylowego w monoterapii lub w skojarzeniu z worapaksarem. Leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym, worapaksarem i kłopidogrelem spowodowało istotne wydłużenie czasu krwawienia. Przetoczenie ludzkiego osocza bogatego w płytki krwi skutkowało normalizacją czasu krwawienia i częściową poprawą agregacji płytek *ex vivo* indukowanej kwasem arachidonowym, lecz nieindukowanej przez ADP lub TRAP. Osocze ubogie w płytki krwi nie miało wpływu na czas krwawienia ani agregację płytek. (Patrz punkt 4.4.).

W 2-letnich badaniach na szczurach i myszach, którym podawano doustne dawki wynoszące do 30 mg/kg mc. na dobę u szczurów i 15 mg/kg mc. na dobę u myszy (odpowiednio 8,9 i 30 razy większe od zalecanych dawek terapeutycznych u ludzi, na podstawie ilości worapaksaru w osoczu), nie zaobserwowano występowania guzów związanych z podawaniem worapaksaru.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)  
Kroskarmeloza sodowa (E 468)  
Powidon (E 1201)  
Magnezu stearynian (E 572)

#### Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza (E 464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna (E 1518)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowania po 7, 28, 30 i 100 tabletek powlekanych w blistrach typu aluminium/aluminium.  
Opakowania po 10 i 50 tabletek powlekanych w blistrach jednostkowych typu aluminium/aluminium.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2015 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zontivity 2 mg tabletki powlekane  
Worapaksar

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 2,08 mg worapaksaru (w postaci siarczanu worapaksaru).

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.  
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana  
7 tabletek powlekanych  
10 x 1 tabletki powlekana  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
50 x 1 tabletki powlekana  
100 tabletek powlekanych

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/976/001	7 tabletek powlekanych
EU/1/14/976/002	10 x 1 tabletki powlekana (dawka jednostkowa)
EU/1/14/976/003	28 tabletek powlekanych
EU/1/14/976/004	30 tabletek powlekanych
EU/1/14/976/005	50 x 1 tabletki powlekana (dawka jednostkowa)
EU/1/14/976/006	100 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

zontivity

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zontivity 2 mg tabletki  
Worapaksar

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER - dawka jednostkowa**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zontivity 2 mg tabletki  
Worapaksar

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Zontivity 2 mg tabletki powlekane worapaksar

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Zontivity i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zontivity
3. Jak przyjmować lek Zontivity
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zontivity
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Zontivity i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest lek Zontivity**

Lek Zontivity zawiera substancję czynną o nazwie worapaksar i należy do grupy leków zwanych „lekami przeciwplatekowymi”.

Płytki są komórkami krwi, które przyczyniają się do prawidłowego krzepnięcia krwi. Lek Zontivity zapobiega sklejanemu się płytek krwi, zmniejszając ryzyko powstania zakrzepu krwi i zablokowania tętnic, takich jak tętnice w sercu.

##### **W jakim celu stosuje się lek Zontivity**

Lek Zontivity stosuje się u dorosłych, u których wystąpił zawał serca lub, u których występuje choroba określana, jako „choroba tętnic obwodowych” (znana również, jako słabe krążenie krwi w nogach).

Lek Zontivity stosuje się w celu zmniejszenia ryzyka:

- kolejnego zawału serca lub udaru mózgu
- zgonu na skutek zawału serca
- konieczności wykonania pilnej operacji w celu udrożnienia zablokowanych tętnic w sercu.

Lekarz poda także instrukcje dotyczące stosowania kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu (lub innych leków przeciwplatekowych), ponieważ może wystąpić konieczność jednoczesnego przyjmowania tych leków z lekiem Zontivity.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zontivity

### Kiedy nie przyjmować leku Zontivity:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpił udar mózgu lub „mini udar” (także nazywany „przemijającym napadem niedokrwienia mózgu” - TIA, ang. *transient ischemic attack*)
- jeśli u pacjenta wystąpiło krwawienie w obrębie mózgu
- jeśli u pacjenta występuje obecnie niepokojące krwawienie, np. krwawienie w mózgu, żołądka lub jelitach
- jeśli pacjent ma uczulenie na siarczan worapaksaru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby

Nie przyjmować leku Zontivity, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych powyżej stanów chorobowych. W razie wątpliwości przed przyjęciem leku Zontivity należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zontivity należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta wystąpiło w przeszłości krwawienie
- jeśli pacjent doznał w ostatnim czasie ciężkiego urazu lub została przeprowadzona operacja
- jeśli pacjent ma zaplanowaną operację, w tym zabieg stomatologiczny
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały wrzody żołądka lub małe narośla w obrębie jelit („polipy okrężnicy”)
- jeśli u pacjenta występowało w ostatnim czasie krwawienie z żołądka lub jelit
- jeśli u pacjenta występuje czynna choroba wrzodowa
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub nerek
- jeśli masa ciała pacjenta jest mniejsza niż 60 kg
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat

Przed przyjęciem leku Zontivity należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli którykolwiek z wymienionych powyżej stanów chorobowych dotyczy pacjenta lub, gdy istnieją jakiegokolwiek wątpliwości.

Należy poinformować innych lekarzy i stomatologa o przyjmowaniu leku Zontivity. Lekarz i stomatolog powinni skontaktować się z lekarzem, który przepisał pacjentowi lek Zontivity przed wykonaniem jakiegokolwiek operacji lub inwazyjnego zabiegu. Lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku Zontivity przed zabiegiem chirurgicznym.

Jeśli podczas przyjmowania leku Zontivity u pacjenta wystąpił udar mózgu, „mini udar” lub krwawienie w mózgu, lekarz powinien zalecić przerwanie przyjmowania leku Zontivity. Należy przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przerwania przyjmowania leku Zontivity.

Stosowanie leków przeciwplatek, podeszły wiek lub niska masa ciała zwiększają ryzyko krwawienia. Lekarz zadecyduje, czy ten lek jest odpowiedni dla danego pacjenta.

### Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Zontivity u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy lek Zontivity jest bezpieczny i skuteczny, gdy jest stosowany u dzieci i młodzieży.

### Lek Zontivity a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Lek Zontivity może wpływać na sposób działania innych leków i inne leki mogą wpływać na działanie leku Zontivity. Leku Zontivity nie należy przyjmować w trakcie leczenia prasugrelem lub tikagrelorom (inne leki przeciwplatekowe). W przypadku przepisania przez lekarza prasugrelu lub tikagreloru należy przerwać przyjmowanie leku Zontivity i zwrócić się do lekarza.

Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu następujących leków:

- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol (stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych)
- rytonawir, nelfinawir, indynawir, sakwinawir (stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV - AIDS)
- boceprewir, telaprewir (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowym zapaleniem wątroby typu C)
- karbamazepina, fenytoina (leki przeciwdrgawkowe)
- klarytromycyna, telitromycyna (stosowane w leczeniu zakażeń)
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń)
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji)
- leki zobojętniające i pantoprazol (stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych)
- digoksyna (stosowana w leczeniu niewydolności serca)
- warfaryna, inne doustne leki przeciwzakrzepowe, heparyna lub heparyna niskocząsteczkowa (leki zmniejszające krzepliwość krwi)

Jeśli pacjent ma wątpliwości, czy przyjmuje którykolwiek z powyższych leków powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjent powinien wiedzieć jakie leki przyjmuje. Należy mieć przy sobie listę przyjmowanych leków, aby móc ją pokazać lekarzowi lub farmaceucie, gdy otrzymuje się nowy lek.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Zontivity zaszkodzi nienarodzonemu dziecku. Lekarz w porozumieniu z pacjentką podejmie decyzję o przyjmowaniu leku Zontivity.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo, czy lek Zontivity przenika do mleka ludzkiego. Lekarz w porozumieniu z pacjentką zadecyduje, czy pacjentka rozpocznie przyjmowanie leku Zontivity, czy będzie karmiła piersią. Nie należy przyjmować leku Zontivity i jednocześnie karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Zontivity wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Zontivity zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zontivity.

## **3. Jak przyjmować lek Zontivity**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletką przyjmowana doustnie raz na dobę z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Lek może zacząć działać po upływie co najmniej 7 dni. O tym, czy należy przyjmować lek Zontivity przez okres dłuższy niż 24 miesiące, zadecyduje lekarz prowadzący.

Lekarz określi czy pacjent powinien przyjmować także aspirynę, klopidogrel lub zarówno aspirynę jak i klopidogrel podczas przyjmowania leku Zontivity.



### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zontivity**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Zontivity należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Przyjęcie dawki większej niż zalecana może spowodować zwiększenie ryzyka krwawienia.

### **Pominięcie przyjęcia leku Zontivity**

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, należy przyjąć ją tak szybko, jak to jest możliwe. Jeżeli jednak kolejna dawka zostanie przyjęta w ciągu 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę.
- Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Zontivity**

- Nie należy przerywać przyjmowania leku Zontivity bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, który przepisał lek.
- Lek Zontivity należy przyjmować regularnie i tak długo, jak długo lekarz będzie go przepisywał.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów udaru mózgu, który występuje niezbyt często, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie kończyny górnej, kończyny dolnej lub twarzy, zwłaszcza jeśli dotyczy tylko jednej strony ciała
- nagłe pojawienie się dezorientacji, trudności z mówieniem, lub rozumieniem mowy innych ludzi
- nagłe wystąpienie trudności z chodzeniem lub utrata równowagi lub koordynacji
- nagłe wystąpienie zawrotów głowy lub nagły, silny ból głowy o nieznanym przyczynie

Ciężkie krwawienia występują niezbyt często, ale mogą zagrażać życiu. W razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia podczas przyjmowania leku Zontivity należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- silne lub niekontrolowane krwawienie
- nieoczekiwane lub długotrwałe krwawienie
- różowe, czerwone lub brązowe zabarwienie moczu
- wymiotowanie krwią lub wymioty o wyglądzie przypominającym „fusy kawy”
- czerwone lub czarne stolce (wyglądające jak smoła)
- odkasływanie krwią lub zakrzepami krwi

### **Inne możliwe działania niepożądane**

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10

- krwawienie z nosa
- zasinienie

Niezbyt często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100

- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- krwawienie z dziąseł
- krwawienie w obrębie oka
- zbyt obfite krwawienie ze skaleczeń lub ran
- podwójne widzenie

- zapalenie żołądka

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Zontivity**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Zontivity**

- Substancją czynną leku jest siarczan worapaksaru. Każda tabletką zawiera 2,08 mg worapaksaru (w postaci siarcznanu worapaksaru).
- Pozostałe składniki to:  
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna; celuloza mikrokrystaliczna (E 460); kroskarmeloza sodowa (E 468); powidon (E 1201); magnezu stearynian (E 572).

Otoczka: laktoza jednowodna; hypromeloza (E 464); tytanu dwutlenek (E 171); triacetyna (E 1518); żelaza tlenek żółty (E 172).

### **Jak wygląda lek Zontivity i co zawiera opakowanie**

Żółte, owalne tabletki powlekane o wymiarach 8,48 mm x 4,76 mm, z liczbą „351” wytłoczoną po jednej stronie i logo MSD po drugiej stronie.

### Wielkości opakowań

Opakowania po 7, 28, 30 i 100 tabletek w blistrach z folii aluminiowej.

Opakowania po 10 i 50 tabletek w blistrach jednostkowych z folii aluminiowej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

**Podmiot odpowiedzialny**  
Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire  
EN11 9BU  
Wielka Brytania

**Wytwórca**  
S-P Labo NV  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.**

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.