

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zontivity 2 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține vorapaxar 2,08 mg (sub formă de sulfat de vorapaxar).

Excipient(i) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 66,12 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimatele filmate sunt de culoare galbenă, cu formă ovală, cu dimensiune de 8,48 mm x 4,76 mm, marcate cu „351” pe una dintre fețe și cu logo MSD pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Zontivity este indicat pentru reducerea riscului de apariție a evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu

- antecedente de infarct miocardic (IM), administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) și, după caz, clopidogrel; sau
- boală arterială periferică (BAP) simptomatică, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) și, după caz, clopidogrel.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### IM

Doza recomandată de Zontivity este de 2,08 mg o dată pe zi. Tratamentul cu Zontivity trebuie inițiat la cel puțin 2 săptămâni după producerea unui IM și preferabil în primele 12 luni de la producerea evenimentului acut (vezi pct. 5.1). Când se inițiază tratamentul cu Zontivity este de așteptat un debut tardiv al acțiunii acestuia (cel puțin 7 zile). Există date limitate privind eficacitatea și siguranța Zontivity peste 24 luni. Continuarea tratamentului după această perioadă trebuie să se bazeze pe o reevaluare a riscurilor și beneficiilor individuale ale tratamentului suplimentar.

##### BAP

Doza recomandată de Zontivity este de 2,08 mg o dată pe zi. Tratamentul poate fi inițiat oricând la pacienții cărora li se administrează deja Zontivity pentru BAP simptomatică.

Dacă se omite o doză:

Un pacient care omite o doză de Zontivity trebuie să nu mai ia doza omisă dacă au mai rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză planificată și să ia doza următoare la momentul obișnuit stabilit.

#### *Administrarea concomitentă cu alte medicamente antitrombotice*

##### **IM**

Pacienții care iau Zontivity trebuie să ia și acid acetilsalicilic cu sau fără clopidogrel, conform indicațiilor acestora sau tratamentului standard. În studiile clinice de fază 3, experiența clinică este limitată cu prasugrel și absentă cu ticagrelor. Prin urmare, vorapaxar nu trebuie utilizat cu prasugrel sau ticagrelor. Tratamentul cu vorapaxar nu trebuie inițiat la pacienții aflați în tratament cu prasugrel sau ticagrelor, iar în cazul necesității unui tratament suplimentar cu aceste medicamente, tratamentul cu vorapaxar trebuie oprit.

##### **BAP**

Pacienții care iau Zontivity trebuie să ia și acid acetilsalicilic sau clopidogrel, conform indicațiilor acestora sau tratamentului standard.

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, funcția renală redusă constituie un factor de risc pentru sângerare și trebuie luată în considerare înaintea inițierii tratamentului cu Zontivity. Experiența terapeutică este limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. De aceea, Zontivity trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

##### *Insuficiență hepatică*

Funcția hepatică redusă constituie un factor de risc pentru sângerare și trebuie luată în considerare înaintea inițierii tratamentului cu Zontivity. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Zontivity trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Datorită experienței terapeutice limitate și a riscului inerent crescut de apariție a sângerărilor la pacienții cu insuficiență hepatică severă, Zontivity este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Zontivity la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatul poate fi administrat cu sau fără alimente.

#### **4.3 Contraindicații**

- Pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral sau de atac ischemic tranzitor (AIT) (vezi pct. 5.1).
- Pacienți cu antecedente de hemoragie intracraniană (HIC).
- Pacienți cu orice tip de sângerare patologică activă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Risc general de sângerare

Zontivity crește riscul de sângerare, inclusiv HIC și uneori sângerare letală. Atunci când a fost administrat în asociere cu tratamentul standard, constând în general în acid acetilsalicilic și tienopiridină, comparativ doar cu tratamentul standard, Zontivity a crescut riscul de sângerare moderată sau severă conform criteriilor GUSTO (Utilizarea globală a streptokinazei și a activatorului plasminogenului tisular pentru arterele ocluzionate) (vezi pct. 4.8).

Zontivity crește riscul de sângerare proporțional cu riscul de sângerare preexistent al pacientului. Riscul de sângerare preexistent (de exemplu traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, sângerare gastrointestinală recentă sau recurentă sau ulcer peptic activ) trebuie luat în considerare înaintea inițierii tratamentului cu Zontivity. Factorii generali de risc de sângerare includ vârsta înaintată (cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2), masa corporală mică și funcția renală sau hepatică redusă. La aceste subgrupe, Zontivity trebuie prescris numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor potențiale individuale și a necesității administrării unui tratament concomitent care poate crește și mai mult riscul de sângerare. De asemenea, antecedentele de tulburări de sângerare și utilizarea concomitentă a anumitor medicamente (de exemplu tratament anticoagulant și fibrinolitic, tratament cronic cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitori de recaptare a serotoninei și norepinefrinei) pot crește riscul de sângerare la pacienții care urmează tratament cu Zontivity.

Există o experiență limitată în utilizarea concomitentă de vorapaxar cu warfarină sau alte anticoagulante orale. Asocierea vorapaxar cu warfarină sau alte anticoagulante orale poate crește riscul de sângerare și trebuie evitată.

La pacienții tratați cu vorapaxar, utilizarea concomitentă a heparinei (inclusiv heparinele cu masă moleculară mică (HMMM)) poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare și se recomandă prudență.

Sângerarea trebuie suspectată la orice pacient hipotensiv și care a fost supus recent unei angiografii coronariene, intervenții coronariene percutanate (ICP), intervenții chirurgicale de grefare bypass al arterei coronariene (GBAC) sau alte proceduri chirurgicale, chiar dacă pacientul nu prezintă niciun semn de sângerare.

##### Pacienți cu greutate corporală mică (<60 kg)

În general, o greutate corporală <60 kg este un factor de risc pentru sângerare. În studiul clinic TRA 2 P - TIMI 50, la pacienții tratați cu vorapaxar, inclusiv cei cu antecedente de AVC, s-a observat o rată crescută a HIC la pacienții cu greutatea corporală <60 kg comparativ cu pacienții cu greutatea corporală ≥60 kg. Zontivity trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu greutate corporală <60 kg.

##### Intervenție chirurgicală

Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicii și stomatologii că urmează tratament cu Zontivity înainte de programarea unei intervenții chirurgicale și înainte de a lua un medicament nou.

În studiul clinic TRA 2<sup>o</sup>P-TIMI 50, deși la pacienții tratați cu vorapaxar a fost observată sângerare majoră TIMI legată de GBCA (vezi pct. 4.8), pacienții înrolați care au continuat tratamentul cu vorapaxar pe durata GBCA nu au prezentat un risc crescut de sângerare majoră comparativ cu cei care au primit placebo. Despre alte tipuri de intervenții chirurgicale sunt disponibile mai puține informații, însă dovezile generale nu sugerează un risc excesiv de sângerare majoră. Pacienții supuși urgent unei GBCA, ICP, intervenții non-GBCA sau altor proceduri invazive pe durata tratamentului cu Zontivity, pot continua acest tratament. Cu toate acestea, dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale electivă, dacă este posibil din punct de vedere clinic, tratamentul cu Zontivity trebuie întrerupt cu cel puțin 30 de zile înainte de intervenția chirurgicală.

Întreruperea tratamentului cu Zontivity pe o perioadă scurtă de timp nu va fi utilă în prevenirea sau gestionarea unui eveniment de sângerare acută datorită timpului său de înjumătățire lung (vezi pct. 5.2). Nu se cunosc tratamente care să suprimă efectul antitrombotic al Zontivity. Conform

rezultatelor obținute în studiile preclinice care au investigat sângerarea pe durata tratamentului cu vorapaxar pe fondul administrării de acid acetilsalicilic și clopidogrel, poate fi posibilă restabilirea hemostazei prin administrarea de trombocite exogene. (Vezi pct. 5.3.)

#### Insuficiență hepatică severă

Insuficiența hepatică severă crește riscul de sângerare; prin urmare, utilizarea Zontivity la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență renală severă

Funcția renală redusă constituie un factor de risc pentru sângerare și trebuie luată în considerare înaintea inițierii tratamentului cu Zontivity. Experiența terapeutică este limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. De aceea, Zontivity trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

#### Întreruperea tratamentului cu Zontivity

Trebuie evitată întreruperea tratamentului cu Zontivity. În cazul în care tratamentul cu Zontivity trebuie întrerupt temporar, reluarea acestuia trebuie efectuată cât mai curând posibil. Tratamentul trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă un accident vascular cerebral, AIT sau HIC pe durata tratamentului cu Zontivity (vezi pct. 4.8 și 5.1). Pacienții care prezintă sindrom coronarian acut (SCA) pe durata tratamentului cu Zontivity pot continua acest tratament.

#### Lactoză

Zontivity conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectele altor medicamente asupra vorapaxar

Vorapaxar este eliminat în principal prin metabolizare, cu contribuția semnificativă a CYP3A. Vorapaxar este de asemenea un substrat al CYP2J2; prin urmare, există posibilitatea ca inhibitorii potenți ai CYP2J2 să determine creșteri ale expunerii la vorapaxar.

#### *Inhibitori CYP3A puternici*

Administrarea concomitentă a ketoconazolului (400 mg o dată pe zi) cu vorapaxar a determinat creșterea semnificativă a mediei  $C_{max}$  și a ASC a vorapaxar cu 93%, respectiv 96%. Utilizarea concomitentă a Zontivity cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicină, nefazodonă, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicină și conivaptan) trebuie evitată.

Datele din studiile clinice de fază 3 sugerează că administrarea concomitentă a unui inhibitor CYP3A slab sau moderat cu vorapaxar nu crește riscul de sângerare și nu modifică eficacitatea vorapaxar. Nu este necesară ajustarea dozei de vorapaxar la pacienții care iau inhibitori CYP3A slabi sau moderați.

#### *Inductori puternici ai CYP3A*

Administrarea concomitentă de rifampicină (600 mg o dată pe zi) și vorapaxar a redus substanțial media  $C_{max}$  și ASC a vorapaxar cu 39%, respectiv 55%. Utilizarea concomitentă de Zontivity cu inductori puternici (potenți) ai CYP3A (de exemplu rifampicină, carbamazepină și fenitoină) trebuie evitată.

#### *Medicamente care cresc pH-ul gastric*

Nu s-au observat diferențe relevante clinic în farmacocinetica vorapaxar după administrarea zilnică concomitentă a unui antiacid de hidroxid de aluminiu/carbonat de magneziu sau pantoprazol (un inhibitor al pompei de protoni).

## Efectele vorapaxar asupra altor medicamente

### Digoxină

Vorapaxar este un inhibitor slab al transportorului glicoproteina P intestinală (P-gp). Administrarea concomitentă de vorapaxar (40 mg) și digoxină (0,5 mg în doză unică) a crescut  $C_{max}$  și ASC a digoxinei cu 54%, respectiv 5%. Nu se recomandă ajustarea dozei de digoxină sau Zontivity. Pacienții cărora li se administrează digoxină trebuie monitorizați conform indicațiilor clinice.

### Substraturi CYP2C8

Administrarea concomitentă cu vorapaxar nu a modificat farmacocinetica dozei unice de rosiglitazonă (8 mg), un substrat CYP2C8 necomercializat în UE.

### Anticoagulante

Când Zontivity a fost administrat concomitent cu warfarină, nu au existat modificări în farmacocinetica sau farmacodinamia warfarinei. Experiența clinică referitoare la administrarea concomitentă a anticoagulantelor orale cu vorapaxar este limitată și nu există experiență clinică cu inhibitorii orali de factor Xa sau factor IIa în studiul de fază 3 cu vorapaxar. Trebuie evitată administrarea concomitentă de Zontivity cu anticoagulante, cum sunt warfarina și anticoagulantele orale noi (ACON). (Vezi pct. 4.4.)

La pacienții tratați cu Zontivity utilizarea concomitentă a heparinei (inclusiv HMMM) poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare și se recomandă prudență (vezi pct. 4.4).

Când Zontivity a fost administrat concomitent cu prasugrel, nu s-a demonstrat existența unei interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic. În studiile clinice de fază 3 cu vorapaxar, experiența clinică este limitată cu prasugrel și absentă cu ticagrelor. Vorapaxar nu trebuie utilizat cu prasugrel sau ticagrelor (vezi pct. 4.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date certe privind utilizarea vorapaxar la femeile gravide. Nu s-au observat efecte relevante la animale (vezi pct. 5.3). Zontivity nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vorapaxar este excretat în laptele matern. Studiile la șobolan au arătat că vorapaxar și/sau metaboliții săi sunt excretați în lapte. Datorită potențialului necunoscut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu Zontivity la sugarii alăptați, trebuie luată în considerare fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu Zontivity, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om după administrarea Zontivity. În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra fertilității (Vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Zontivity nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă raportată în timpul tratamentului este sângerarea. Dintre cele mai frecvente evenimente hemoragice, epistaxisul este cel mai frecvent.

Reacțiile adverse au fost evaluate la 19632 pacienți tratați cu Zontivity [13186 pacienți incluzând 2187 pacienți tratați mai mult de 3 ani în studiul clinic TRA 2°P TIMI 50 (Antagoniști ai Receptorilor Trombinici în Prevenția Secundară a Evenimentelor Ischemice Aterotrombotice) și 6446 pacienți în studiul clinic TRACER (Antagoniști ai Receptorilor Trombinici pentru Reducerea Evenimentelor Clinice în Sindromul Coronarian Acut)]. Reacțiile adverse hemoragice pentru studiul clinic TRA 2°P TIMI 50 sunt cuprinse în Tabelul 1. Reacțiile adverse non-hemoragice cuprinse în Tabelul 1 provin din ambele studii clinice TRA 2°P TIMI 50 și TRACER (Vezi Tabelul 1).

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabel 1: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse**

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie
<i>Tulburări oculare</i>		Hemoragie conjunctivală, diplopie
<i>Tulburări vasculare</i>	Hematom	Hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Epistaxis	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Gastrită, Hemoragie gastro-intestinală, sângerări gingivale, melenă, hemoragie rectală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Tendință crescută de echimoze	Echimoză, hemoragie cutanată
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Hematurie	
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Contuzie	Hemoragie în plagă

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse manifestate la pacienții tratați cu vorapaxar (n=10059) și placebo (n=10049) post-IM sau BAP, fără antecedente de AVC sau AIT sunt prezentate mai jos.

### Sângerare

#### Definiții ale categoriilor de sângerare:

GUSTO sever: sângerare letală, intracraniană sau sângerare cu funcție hemodinamică compromisă care necesită intervenție;

GUSTO moderat: sângerare care necesită transfuzie de sânge total sau de masă eritrocitară, fără compromiterea funcției hemodinamice.

TIMI major: scădere relevantă clinic a hemoglobinei  $>50$  g/l sau hemoragie intracraniană.

TIMI minor: scădere relevantă clinic a hemoglobinei cu 30-50 g/l.

Rezultatele criteriilor finale de sângerare la pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabel 2: Sângerările fără legătură cu GBCA la pacienți post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT**

Obiective finale	Placebo (n=10049)		Zontivity (n=10059)		Rata de risc <sup>†‡</sup> (ÎI 95%)	Valoare p <sup>‡</sup>
	Pacienți cu evenimente (%)	K-M %*	Pacienți cu evenimente (%)	K-M %*		
<b>Categoriile de sângerare GUSTO</b>						
Sever	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Moderat	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
<b>Categoriile de sângerare TIMI</b>						
Major	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Minor	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
HIC	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Sângerare letală	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

\* estimare K-M la 1080 zile

† Raportul de risc este reprezentat de grupul Zontivity versus grupul placebo

‡ Raportul de risc și valoarea p au fost calculate pe baza modelului Cox PH cu variabile de tratament și factori de stratificare (depistarea bolii aterosclerotice și utilizarea planificată de tienopiridină)

S-a demonstrat că efectul Zontivity în relație cu placebo asupra sângerării severe sau moderate conform categoriilor GUSTO este constant în subgrupurile examinate.

În studiul clinic TRA 2°P - TIMI 50, 367 de pacienți post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT au fost supuși unei intervenții chirurgicale GBCA. Procentul de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale GBCA și care au prezentat sângerări asociate cu GBCA este indicat în Tabelul 3. Procentele au fost similare pentru Zontivity și placebo.

**Tabel 3: Sângerări asociate cu GBCA**

<b>Pacienți post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT</b>		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Obiective finale	Pacienți cu evenimente (%)	Pacienți cu evenimente (%)
<b>Categorie de sângerare TIMI</b>		
Major	10 (5,1%)	11 (6,4%)
<b>Populație totală</b>		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
<b>Categorie de sângerare TIMI</b>		
Major	13 (5,7%)	12 (6,3%)



Evenimentele de sângerare au fost tratate în aceeași manieră ca în cazul altor medicamente antitrombotice incluzând abordarea sursei de sângerare concomitent cu tratament de susținere.

#### Înteruperea administrării medicamentului

Pentru pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT, procentul de întrerupere a medicamentului investigat datorită reacțiilor adverse a fost de 6,8% pentru Zontivity și 6,9% pentru placebo. Sângerarea a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea medicamentului investigat în cazul ambelor tratamente (3,0% pentru Zontivity și 1,8% pentru placebo).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Inhibarea agregării trombocitare cu vorapaxar este tratată și reversibilă. Tratamentul supradozajului presupus trebuie să vizeze semnele și simptomele.

Deoarece vorapaxar se leagă în mod semnificativ de proteine, este puțin probabil ca hemodializa să fie eficientă în tratamentul unui supradozaj.

La om, vorapaxar a fost administrat în doze unice de până la 120 mg și doze zilnice de 5 mg timp de până la 4 săptămâni, fără a se observa reacții adverse asociate dozei sau identificarea unui risc specific.

Transfuzia de masă trombocitară poate fi luată în considerare ca tratament de susținere în cazul apariției sângerării (vezi pct. 5.3).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori ai agregării trombocitare excluzând heparina, cod ATC: B01AC26.

#### Mecanism de acțiune

Vorapaxar este un inhibitor selectiv și reversibil al receptorilor PAR-1 de pe trombocitele activate de trombină.

#### Efecte farmacodinamice

Vorapaxar inhibă agregarea trombocitară indusă de trombină în studiile *in vitro*. În plus, vorapaxar inhibă agregarea trombocitară indusă de peptida agonistului de receptor de trombină (TRAP) fără să afecteze parametri de coagulare. Vorapaxar nu inhibă agregarea trombocitară indusă de alți agoniști cum sunt adenzin-difosfat (ADP), colagen sau un mimetic al tromboxanului.

La o doză de sulfat de vorapaxar de 2,5 mg pe zi (echivalent cu vorapaxar 2,08 mg), vorapaxar atinge constant o inhibare  $\geq 80\%$  a agregării trombocitare induse de TRAP în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului. Durata inhibării trombocitare este dependentă de doză și concentrație. Inhibarea agregării trombocitare induse de TRAP la un nivel de  $\geq 80\%$  poate persista 2 până la 4 săptămâni de la întreruperea dozelor zilnice de sulfat de vorapaxar 2,5 mg. Durata acestor efecte farmacodinamice este în concordanță cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al medicamentului.

În concordanță cu ținta sa moleculară selectivă (PAR-1), vorapaxar nu are niciun efect asupra agregării trombocitare induse de ADP la subiecții și la populațiile de pacienți sănătoși.

În studiile clinice la voluntari sănătoși nu s-au produs modificări ale expresiei P-selectinei și a ligandului trombocitar solubil CD40 (sCD40L) sau ale parametrilor testului de coagulare (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) după administrarea vorapaxar în doză unică sau doze multiple (28 de zile). Nu s-au observat modificări semnificative ale concentrațiilor de P-selectină, sCD40L și hs-CRP la pacienții tratați cu vorapaxar în studiile clinice de fază 2/3.

#### *Evaluarea efectului Zontivity asupra intervalului QTc*

Efectul vorapaxar asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu QT amănunțit și în alte studii. Vorapaxar nu a avut niciun efect asupra intervalului QTc în doze unice de până la 120 mg.

#### Eficacitate și siguranță clinică

S-a demonstrat că Zontivity reduce rata criteriului final compus privind decesul de cauză cardiovasculară, IM, AVC și revascularizare coronariană urgentă (RCU).

Dovada clinică privind efectul Zontivity la pacienții cu antecedente de infarct miocardic, definit ca un IM spontan prezent la  $\geq 2$  săptămâni, dar  $\leq 12$  luni înainte, derivă din studiul TRA 2°P - TIMI 50 (Antagoniști ai Receptorilor de Trombinici în Prevenția Secundară a Evenimentelor Ischemice Aterotrombotice). TRA 2°P - TIMI 50 a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, placebo controlat, efectuat la pacienți cu simptome sau antecedente de ateroscleroză care implică sistemele vasculare coronariene, cerebrale sau periferice. Pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament zilnic cu sulfat de vorapaxar 2,5 mg (n=13225) sau placebo (n=13224) pe lângă alt tratament standard. Obiectivul final principal al studiului clinic a fost asocierea decesului de cauză cardiovasculară, IM, AVC și RCU. Asocierea decesului de cauză cardiovasculară, IM și AVC a fost evaluată ca obiectiv final secundar. Durata mediană a tratamentului cu vorapaxar a fost de 823 zile (interval interquartil: 645-1016 zile).

Constatățile pentru obiectivul final principal compus de eficacitate indică o rată de producere a evenimentelor Kaplan-Meier (K-M) la 3 ani de 11,2% în grupul Zontivity comparativ cu o rată de 12,4% în grupul placebo (rata de risc [RR]: 0,88; interval de încredere 95% [II] 0,82 până la 0,95; p=0,001) și au demonstrat superioritatea Zontivity față de placebo în prevenirea decesului de cauză cardiovasculară, IM, AVC sau RCU.

Constatățile pentru obiectivul final secundar cheie de eficacitate, indică o rată de producere a evenimentelor K-M la 3 ani de 9,3% în grupul Zontivity comparativ cu o rată de 10,5% în grupul placebo (RR: 0,87; II 95% 0,80 până la 0,94; p <0,001).

Deși studiul clinic TRA 2°P - TIMI 50 nu a fost conceput pentru a evalua beneficiul relativ al Zontivity în subgrupuri individuale de pacienți, beneficiul a fost cel mai vizibil la pacienții înrolați pe baza unui IM recent, așa cum a fost indicat de antecedentele de IM spontan la  $\geq 2$  săptămâni, dar  $\leq 12$  luni anterior (populație de pacienți post-IM sau BAP) și fără antecedente de AVC sau AIT. Dintre acești pacienți, la 10080 li s-a administrat Zontivity (8458 post-IM și 1622 BAP) și la 10090 li s-a administrat placebo (8439 post-IM și 1651 BAP) în plus față de tratamentul standard, inclusiv tratament antitrombocitar cu acid acetilsalicilic și tienopiridină. Dintre pacienții cu IM fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT, 21% utilizau acid acetilsalicilic fără tienopiridină, 1% utilizau o tienopiridină fără acid acetilsalicilic și 77% utilizau atât acid acetilsalicilic cât și o tienopiridină la înrolarea în studiul clinic. Dintre pacienții cu BAP fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT, 61% utilizau acid acetilsalicilic fără tienopiridină, 8% utilizau o tienopiridină fără acid acetilsalicilic și 27% utilizau atât acid acetilsalicilic cât și o tienopiridină la înrolarea în studiul clinic. La pacienții post-IM sau BAP, durata mediană a tratamentului cu Zontivity la acești pacienți a fost de 2,5 ani (până la 4 ani). Acest tratament de fond urma să fie continuat pe parcursul studiului clinic la discreția medicului curant, conform tratamentului standard.

Populația de pacienți post-IM fără antecedente de AVC sau AIT a fost formată din 88% caucazieni, 20% subiecți de sex feminin și 29% pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani, cu o vârstă mediană de 58 de ani, și a inclus pacienți cu diabet (21%) și pacienți cu hipertensiune arterială (62%). Indicele median de masă corporală a fost 28.

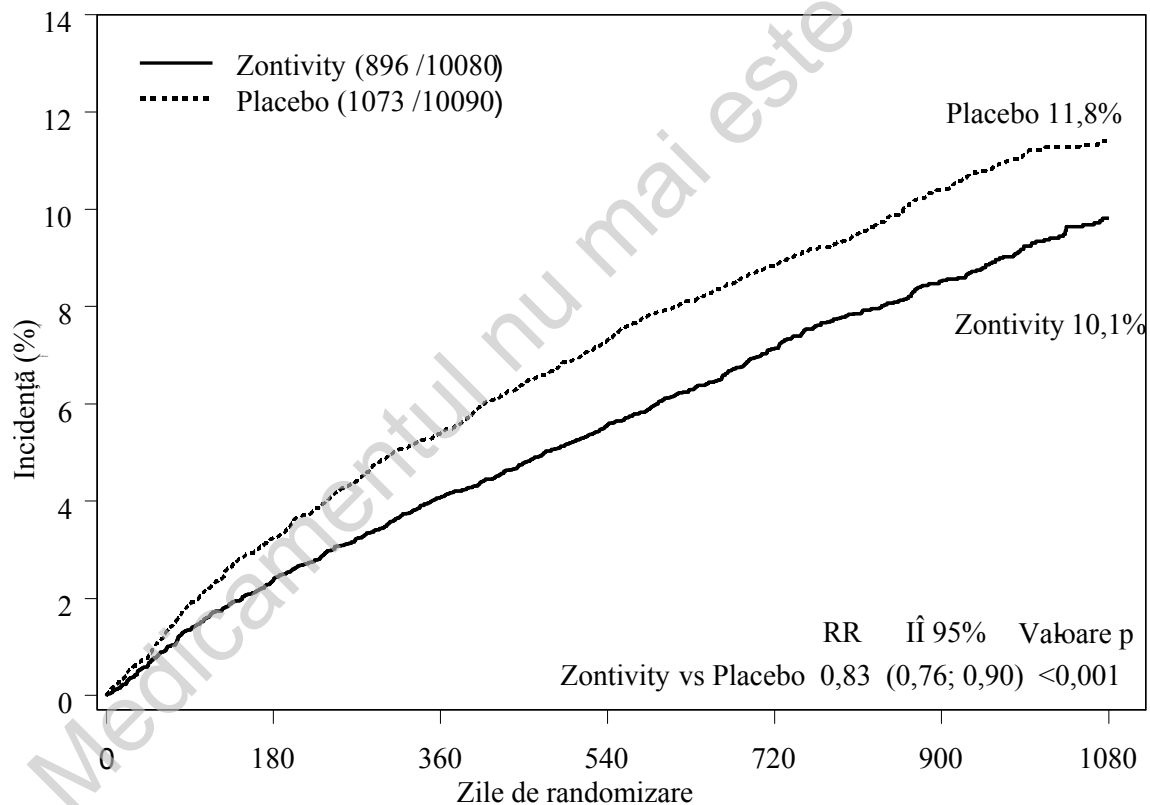
Populația de pacienți cu BAP fără antecedente de AVC sau AIT a fost formată din 90% caucazieni, 29% subiecți de sex feminin și 57% pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani, cu o vârstă mediană de 66 de ani, și a inclus pacienți cu diabet (35%) și pacienți cu hipertensiune arterială (82%). Indicele median de masă corporală a fost 27.

În cohorta de pacienți post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT, constatările pentru criteriile finale compuse principale și secundare cheie sunt concordante cu populația generală (vezi Figura 1 și Tabelul 4).

La pacienții cu IM depistat, tratamentul cu Zontivity a fost inițiat la cel puțin 2 săptămâni după IM și în primele 12 luni de la producerea evenimentului acut. Efectul a fost similar indiferent de timpul scurs de la depistarea IM până la inițierea tratamentului cu Zontivity.

S-a demonstrat că efectul tratamentului cu vorapaxar asupra obiectivelor finale principale și secundare cheie a fost durabil și persistent pe durata studiului TRA 2°P - TIMI 50.

**Figura 1: Timp până la apariția primului caz de deces de cauză cardiovasculară, IM, AVC sau RCU la pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT**



Nr. Subiecți predispuși la risc:

Zontivity	9745	9502	9261	7670	5394	2464
Placebo	9659	9351	9087	7556	5364	2467

**Tabel 4: Obiectivele finale principale și secundare cheie de eficacitate la pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT**

Obiective finale	Placebo (n=10090)		Zontivity (n=10080)		Rata de risc <sup>‡,§</sup> (Î 95%)	Valoare p <sup>§</sup>
	Pacienți cu evenimente* (%)	K-M % <sup>†</sup>	Pacienți cu evenimente* (%)	K-M % <sup>†</sup>		
<b>Obiectiv final principal de eficacitate (deces de cauză cardiovasculară/IM/AVC/RCU)</b>	1073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76 – 0,90)	<0,001
deces de cauză cardiovasculară	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
IM	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
AVC	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
RCU	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
<b>Obiectiv final secundar cheie privind eficacitatea (deces de cauză cardiovasculară / IM / AVC)<sup>§</sup></b>	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	<0,001
deces de cauză cardiovasculară	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
IM	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
AVC	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

\* Fiecare pacient a fost luat în calcul o singură dată (primul eveniment component) în rezumatul componentelor care au contribuit la obiectivul final principal de eficacitate.

<sup>†</sup> Estimare K-M după 1080 de zile

<sup>‡</sup> Raportul de risc este reprezentat de grupul Zontivity versus grupul placebo

<sup>§</sup> Modelul Cox de risc proporțional cu anumite covariabile de tratament și factori de stratificare (depistarea bolii aterosclerotice și utilizarea planificată de tienopiridină)

În cohorta de pacienți post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT, analiza netă a rezultatelor clinice bazată pe multiplele apariții a criteriilor finale (deces de cauză cardiovasculară/IM/AVC/GUSTO Severe) este constantă în timp la fiecare din timpii de monitorizare examinați (12, 18, 24, 30 și 36 luni) la intervale de 6 luni cumulate (vezi Tabelul 5).

**Tabel 5: Apariții multiple ale rezultatelor clinice nete (deces de cauză cardiovasculară/IM/AVC/GUSTO severe\*) la pacienți post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT**

	Placebo n=10049	Zontivity n=10059	Rată de risc <sup>†,‡</sup> (Î 95%)	Valoare p <sup>‡</sup>
<b>Randomizare la 12 luni</b>				
Total evenimente	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Pacienți cu un singur eveniment	337	269		
Pacienți cu două evenimente	49	47		
Pacienți cu ≥3 evenimente	11	12		
<b>Randomizare la 18 luni</b>				
Total evenimente	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001
Pacienți cu un singur eveniment	463	361		
Pacienți cu două evenimente	82	67		
Pacienți cu ≥3 evenimente	21	21		
<b>Randomizare la 24 luni</b>				
Total evenimente	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Pacienți cu un singur eveniment	554	456		
Pacienți cu două evenimente	114	80		
Pacienți cu ≥3 evenimente	34	38		
<b>Randomizare la 30 luni</b>				
Total evenimente	1070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Pacienți cu un singur eveniment	658	524		
Pacienți cu două evenimente	121	102		
Pacienți cu ≥3 evenimente	46	48		
<b>Randomizare la 36 luni</b>				
Total evenimente	1166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Pacienți cu un singur eveniment	700	569		
Pacienți cu două evenimente	138	112		
Pacienți ≥3 evenimente	52	55		

\* Include toate evenimentele de deces de cauză cardiovasculară, IM, AVC și GUSTO severe până la fiecare din timpii de monitorizare așa cum este indicat în tabel.

† Raportul de risc în grupul vorapaxar versus grupul placebo.

‡ Raportul de risc și valoarea p au fost calculate pe baza modelului Andersen-Gill cu covariabile de tratament și factor de stratificare (utilizare planificată de tienopiridină).

La pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT, o analiză a aparițiilor multiple a obiectivelor finale adjudecate indică faptul că Zontivity a fost asociat cu o reducere în incidența evenimentelor recurente.

La pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT, se pare că Zontivity a redus rata de tromboză de stent dovedită (RR 0,71 (0,51-0,99 pentru clasificarea „dovedită”) versus placebo la subiecții cărora li s-a montat un stent înaintea sau în timpul studiului.

Pacienții cu antecedente de BAP dar fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT care au fost randomizați să li se administreze vorapaxar au avut mai puține proceduri de revascularizare periferică (15,4% versus 19,3%, rata K-M după 3 ani; RR 0,82 [0,71-0,94, ÎI 95%]; p=0,005) și mai puține spitalizări pentru ischemie acută periferică (2,0% versus 3,3%, RR 0,59 [0,40-0,86]; p=0,007) comparativ cu pacienții randomizați să li se administreze placebo.

Efectul tratamentului cu Zontivity a fost concordant cu rezultatele generale obținute în numeroase subgrupuri, incluzând sex, vârstă, insuficiență renală, antecedente medicale de diabet zaharat, fumat, tratamente concomitente administrate la momentul inițial incluzând tienopiridină, acid acetilsalicilic și statine.

În studiul clinic TRA 2°P - TIMI 50, printre pacienții care au fost înrolați în studiu, cei cu antecedente de atac ischemic au prezentat o rată de evenimente K-M la 3 ani mai mare pentru HIC cu Zontivity plus tratament standard (2,7%) comparativ doar cu administrarea tratamentului standard (0,9%). La pacienții post-IM sau BAP fără antecedente de AVC sau AIT, ratele de evenimente K-M la 3 ani pentru HIC au fost de 0,6% și 0,5% pentru Zontivity plus tratament standard, respectiv doar tratament standard.

În studiul clinic TRACER (Antagoniști ai Receptorilor Trombinici pentru Reducerea Evenimentelor Clinice în Sindromul Coronarian Acut) care a inclus în proporție mare pacienți cu SCA-FSST (sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST) netratați anterior cu tratament antitrombotic, administrarea de vorapaxar în doză de încărcare de 40 mg urmată apoi de o doză de întreținere de 2,5 mg/zi plus tratamentul standard, inițiată în termen de 24 de ore de la SCA-FSST nu a atins obiectivul final principal de eficacitate (deces de cauză cardiovasculară, IM, AVC, revascularizare coronariană urgentă și ischemie recurentă cu reinternare) și a existat un risc crescut de sângerare moderată sau severă conform criteriilor GUSTO.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor clinice efectuate cu Zontivity la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea tromboembolismului arterial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de sulfat de vorapaxar 2,5 mg vorapaxar se absoarbe rapid în condiții de repaus alimentar, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la un  $t_{max}$  median de o oră (interval: 1 până la 2). Biodisponibilitatea absolută medie a vorapaxar după administrarea dozei de sulfat de vorapaxar 2,5 mg este de 100%.

Ingerarea de vorapaxar cu alimente cu un conținut ridicat de grăsimi nu a condus la modificări semnificative ale ASC, cu o scădere mică (21%) a  $C_{max}$  și un  $t_{max}$  întârziat (45 de minute). Zontivity poate fi administrat cu sau fără alimente. Administrarea concomitentă a unui antiacid de hidroxid de aluminiu/carbonat de magneziu sau a unui inhibitor de pompă de protoni (pantoprazol) nu a afectat ASC pentru vorapaxar decât prin reduceri minore ale  $C_{max}$ . Astfel, Zontivity poate fi administrat fără a ține cont de administrarea concomitentă a medicamentelor care cresc pH-ul gastric (antacide sau inhibitori al pompei de protoni).

### Distribuție

Volumul mediu de distribuție a vorapaxar este de aproximativ 424 de litri. Vorapaxar și principalul său metabolit activ circulant, M20, se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare ( $\geq 99\%$ ). Vorapaxar se leagă de albumina serică umană în proporție mare și nu este distribuit preferențial în eritrocite.

### Metabolizare

Vorapaxar se elimină prin metabolizare, CYP3A4 și CYP2J2 fiind responsabile pentru formarea M20, principalul său metabolit activ circulant, și a M19, metabolitul predominant regăsit în excreții. Expunerea sistemică la M20 este de aproximativ 20% din expunerea la vorapaxar.

### Eliminare

Vorapaxar se elimină în principal prin materiile fecale, în proporție de aproximativ 91,5% din doza radiomarcată anticipată pentru a fi recuperată din fecale comparativ cu 8,5% din urină. Vorapaxar se elimină în principal sub formă de metaboliți, fără să se detecteze vorapaxar în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent prin eliminare al vorapaxar este de 187 de ore (interval 115-317 ore) și este similar pentru metabolitul activ.

### Linearitate/Non-linearitate

Expunerea la vorapaxar crește în manieră aproximativ proporțională cu doza după doze unice de 1 până la 40 mg și doze multiple de 0,5 până la 2,5 mg de sulfat de vorapaxar. Farmacocinetica sistemică a vorapaxar este liniară cu acumulare (de 6 ori) predictibilă din datele asociate cu doze unice și doze multiple. Starea de echilibru se atinge în 21 de zile de administrare o dată pe zi.

### Grupe speciale de pacienți

Efectele insuficienței renale (pacienți hemodializați cu boală renală în stadiu terminal) și hepatice asupra farmacocineticii vorapaxar au fost evaluate în studii speciale de farmacocinetică și sunt prezentate pe scurt în continuare:

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica vorapaxar este similară la pacienții hemodializați cu boală renală în stadiu terminal (BRST) și la subiecții sănătoși. Conform analizei asupra farmacocineticii populației realizată utilizând date de la subiecți sănătoși și pacienți cu boală aterosclerotică, se estimează că ASC medie pentru vorapaxar este mai mare la pacienții cu insuficiență renală ușoară (17%) și moderată (34%) comparativ cu cei cu funcție renală normală; aceste diferențe nu sunt considerate a fi relevante din punct de vedere clinic. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții cu BRST. Experiența terapeutică este limitată la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. De aceea, Zontivity trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica vorapaxar este similară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh între 5 și 6 puncte) spre moderată (Child Pugh între 7 și 9 puncte) și pacienți sănătoși. Funcția hepatică redusă este un factor de risc pentru sângerare și trebuie luată în considerare înaintea inițierii tratamentului cu Zontivity. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Zontivity trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Zontivity este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh între 10 și 15 puncte) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Vârsta, sexul, greutatea și rasa au fost incluse ca factori evaluați în modelul de farmacocinetică a populației pentru a evalua farmacocinetica vorapaxar la subiecții sănătoși și la pacienți:

#### *Vârștnici*

Farmacocinetica vorapaxar este similară în rândul vârstnicilor, inclusiv cei cu vârsta  $\geq 75$  de ani, și al pacienților mai tineri. Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4).

#### *Sex*

Valorile medii  $C_{max}$  și ASC estimate pentru vorapaxar au fost cu 30% respectiv 32% mai mari la femeii comparativ cu bărbații. Aceste diferențe nu sunt considerate relevante clinic și nu necesită ajustări ale dozei.

#### *Greutate*

Valorile medii  $C_{max}$  și ASC estimate pentru vorapaxar au fost cu 35% respectiv 33% mai mari la pacienții cu o greutate corporală  $< 60$  kg comparativ cu cei cu o greutate de 60-100 kg. În comparație,

expunerea la vorapaxar (ASC și  $C_{max}$ ) se estimează ca fiind cu 19-21% mai mică la pacienții cu o greutate corporală >100 kg comparativ cu cei cu o greutate de 60-100 kg. În general, o greutate corporală <60 kg este un factor de risc pentru sângerare. Zontivity trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu greutate corporală <60 kg.

#### Rasă

Valorile medii  $C_{max}$  și ASC estimate pentru vorapaxar au fost cu 24% respectiv 22% mai mari la pacienții asiatici comparabil cu cei caucazieni. Se estimează că expunerea la vorapaxar (ASC și  $C_{max}$ ) la pacienții cu origini africane este cu 17-19% mai mică în comparație cu cea prezentată de caucazieni. Aceste diferențe nu sunt considerate relevante clinic și nu necesită ajustări ale dozei.

#### Interacțiuni medicamentoase

##### Efectele vorapaxar asupra altor medicamente

Studiile metabolice *in vitro* demonstrează că este puțin probabil ca vorapaxar să determine inhibarea semnificativă clinic a enzimelor umane CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Nu se preconizează o inhibare semnificativă clinic a CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 sau CYP2D6 prin intermediul M20. În plus, nu se anticipează o inhibare semnificativă clinic a OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 și OCT2 prin intermediul vorapaxar sau M20. Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro*, este puțin probabil ca administrarea cronică de vorapaxar să inducă metabolizarea medicamentelor metabolizate de izoforme CYP majore.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea.

În studiile de toxicitate după doze orale repetate la rozătoare și maimuță, principalele constatări asociate tratamentului au fost hiperplazia ureterală și de vezică urinară la șoarece, trombi vasculari hepatici, necroză limfoidă și vacuolizare retiniană la șobolan și fosfolipidoză la toate speciile. Fosfolipidoza se manifestă în limite de siguranță acceptabile de la om la animal și a fost reversibilă. În prezent, nu se cunoaște semnificația clinică a acestei descoperiri.

Nu s-au observat defecte de dezvoltare embrion-fetală în studiile efectuate la șobolan și iepure la expuneri suficient mai mari decât expunerea la om la doza umană recomandată (RHD). Studiile pre- și postnatale la șobolan au arătat doar efecte inconsecvente în dezvoltare la expuneri suficient mai mari decât expunerea la om la RHD cu vorapaxar 2,08 mg. În general nu au fost observate efecte asupra dezvoltării pre- și post natale la doze de 5 mg/kg și zi (de 6,8 ori [animale femele] expunerea sistemică la om la starea de echilibru obținută cu 2,5 mg/zi).

Vorapaxar nu a prezentat efecte asupra fertilității masculilor și femelelor șobolan la expuneri mai mari decât expunerea la om la RHD.

Vorapaxar nu a prezentat potențial mutagen sau genotoxic în cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo*.

Vorapaxar nu a crescut timpul de sângerare la primate neumane atunci când a fost administrat individual, în doză de 1 mg/kg. Timpul de sângerare a fost ușor prelungit după administrarea acidului acetilsalicilic în monoterapie sau în combinație cu vorapaxar. Acid acetilsalicilic, vorapaxar și clopidogrel administrate concomitent au determinat o prelungire semnificativă a timpului de sângerare. Transfuzia de plasmă umană bogată în trombocite a normalizat timpul de sângerare cu recuperarea parțială a agregării trombocitare *ex vivo* indusă de acidul arahidonic, însă nu indusă de ADP sau TRAP. Plasma cu o concentrație redusă de trombocite nu are efect asupra timpului de sângerare sau a agregării trombocitare. (Vezi pct. 4.4.)

Nu s-au observat tumori asociate cu vorapaxar în studiile la 2 ani efectuate la șobolan și șoarece cu doze orale de până la 30 mg/kg și zi la șobolan și 15 mg/kg și zi la șoarece (de 8,9 și respectiv 30 ori expunerile terapeutice recomandate la om pe baza expunerii la vorapaxar pentru șobolan, respectiv șoarece).



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Celuloză, microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Povidonă (E1201)  
Stearat de magneziu (E572)

#### Film

Lactoză monohidrat  
Hipromeloză (E464)  
Dioxid de titan (E171)  
Triacetină (E1518)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.  
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu 7, 28, 30, și 100 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu.  
Cutii cu 10 și 50 comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 ianuarie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## **A. ETICHETAREA**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zontivity 2 mg comprimate filmate  
Vorapaxar

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vorapaxar 2,08 mg (sub formă de sulfat de vorapaxar).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
7 comprimate filmate  
10 x 1 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
50 x 1 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/976/001	7 comprimate filmate
EU/1/14/976/002	10 x 1 comprimate filmate (unidoză)
EU/1/14/976/003	28 comprimate filmate
EU/1/14/976/004	30 comprimate filmate
EU/1/14/976/005	50 x 1 comprimate filmate (unidoză)
EU/1/14/976/006	100 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zontivity



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zontivity 2 mg comprimate  
Vorapaxar

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister pentru eliberarea unei unități dozate**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zontivity 2 mg comprimate  
Vorapaxar

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Medicamentul nu mai este autorizat

**B. PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru pacient

### Zontivity 2 mg comprimate filmate vorapaxar

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zontivity și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zontivity
3. Cum să luați Zontivity
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zontivity
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Zontivity și pentru ce se utilizează

##### Ce este Zontivity

Zontivity conține o substanță activă denumită vorapaxar și aparține unui grup de medicamente denumite „medicamente antitrombotice”.

Trombocitele sunt celule sanguine care ajută la coagularea normală a sângelui. Zontivity nu permite trombocitelor să se lipească unele de altele. Se reduce astfel probabilitatea de formare a unui cheag de sânge și de blocare a arterelor, cum ar fi cele de la nivelul inimii.

##### Pentru ce se utilizează Zontivity

Zontivity se utilizează la adulții care au suferit un atac de cord sau care prezintă o afecțiune cunoscută sub numele de „boală arterială periferică” (denumită deasemenea și circulație proastă la nivelul picioarelor).

Zontivity este utilizat pentru a scădea riscul de:

- a suferi un alt atac de cord sau un accident vascular cerebral (AVC)
- a deceda în urma unui atac de cord
- a necesita o intervenție chirurgicală urgentă pentru a deschide arterele blocate de la nivelul inimii.

Medicul dumneavoastră va oferi și instrucțiuni cu privire la acidul acetilsalicilic sau la clopidogrel (alte medicamente antitrombotice), medicamente pe care ar putea fi necesar să le luați împreună cu Zontivity.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zontivity

### Nu luați Zontivity:

- dacă ați avut vreodată un AVC sau un „mini AVC” (cunoscut și sub numele de „atac ischemic tranzitor” sau AIT)
- dacă ați avut sângerări la nivelul creierului
- dacă în prezent aveți sângerări neobișnuite, cum ar fi sângerări la nivelul creierului, la nivelul stomacului sau al intestinelor
- dacă sunteți alergic la sulfat de vorapaxar sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă aveți o boală hepatică severă

Nu luați Zontivity dacă vă regăsiți în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Zontivity.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Zontivity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut probleme de sângerare în trecut
- ați avut recent orice accidentare gravă sau intervenție chirurgicală
- planificați să fiți supuși unei intervenții chirurgicale stomatologice
- ați avut vreodată ulcer gastric sau mici excrescențe ale mucoasei intestinale („polipi la nivelul colonului”)
- ați avut sângerări recente la nivelul stomacului sau al intestinelor
- aveți ulcer peptic activ
- aveți probleme la nivelul ficatului sau rinichilor
- dacă aveți greutatea corporală mai mică de 60 kg
- dacă aveți vârsta peste 75 ani

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați Zontivity.

Spuneți medicului și stomatologului dumneavoastră că luați Zontivity. Aceștia trebuie să discute cu medicul care v-a prescris Zontivity înainte de a vă supune unei intervenții chirurgicale sau unei proceduri invazive. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să întrerupeți utilizarea Zontivity înainte de intervenția chirurgicală.

În cazul în care aveți un AVC, un „mini- AVC” sau o sângerare la nivelul creierului în timpul tratamentului cu Zontivity, medicul dumneavoastră trebuie să vă întrerupă tratamentul cu Zontivity. Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră cu privire la întreruperea Zontivity.

În general, utilizarea medicamentelor antitrombocitare, vârsta înaintată sau o greutate corporală scăzută crește riscul de sângerare. Medicul dumneavoastră va decide dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

### Copii și adolescenți

Zontivity nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta pentru că nu se cunoaște dacă Zontivity este sigur și dacă funcționează la copii și adolescenți.

### Zontivity împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Zontivity poate influența efectul altor medicamente, iar alte medicamente pot influența efectul Zontivity. Nu luați Zontivity dacă în prezent sunteți tratat(ă) cu prasugrel sau ticagrelor (alte medicamente antitrombocitare). Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris prasugrel sau ticagrelor, trebuie să opriți utilizarea Zontivity și să discutați cu medicul dumneavoastră.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- itraconazol, ketoconazol, posaconazol (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV SIDA)
- boceprevir, telaprevir (medicamente utilizate în tratamentul infecției cu virusul hepatic C)
- carbamazepină, fenitoină (medicamente anticonvulsivante)
- claritromicină, telitromicină (medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor)
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei și al altor infecții)
- nefazodonă (utilizată în tratamentul depresiei)
- antiacide și pantoprazol (utilizate în tratamentul problemelor la nivelul stomacului)
- digoxină (utilizată în tratamentul insuficienței cardiace)
- warfarină, alte anticoagulante orale, heparină sau heparine cu masă moleculară mică (medicamente cu efect de subțiere a sângelui)

Dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul pe care îl luați este enumerat mai sus, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Rețineți medicamentele pe care le luați. Păstrați o listă cu acestea pe care să o arătați medicului și farmacistului atunci când vi se prescrie un medicament nou.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Zontivity va avea efecte negative asupra fătului. Veți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă veți lua Zontivity.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Aceasta pentru că nu se cunoaște dacă Zontivity este excretat în laptele matern. Veți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă veți lua Zontivity sau veți alăpta. Nu sunt permise ambele simultan.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Zontivity să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Zontivity și lactoza**

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la anumite zaharuri, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Zontivity.

## **3. Cum să luați Zontivity**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi, administrat pe cale orală cu sau fără alimente.

Este posibil să dureze cel puțin 7 zile pentru ca Zontivity să înceapă să acționeze. Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să luați Zontivity mai mult de 24 luni.

Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să luați, și aspirină, clopidogrel, sau ambele, în timp ce luați Zontivity.

### **Dacă luați mai mult Zontivity decât trebuie**

Dacă luați mai mult Zontivity decât trebuie, adresați-vă medicului sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră. Puteți avea un risc crescut de sângerare.

### **Dacă uitați să luați Zontivity**

- Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, nu mai luați doza uitată.
- Nu luați o doză dublă (două doze odată) pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Zontivity**

- Nu încetați să luați Zontivity fără să discutați înainte cu medicul care v-a prescris medicamentul.
- Luați Zontivity în mod regulat și cât timp vi l-a prescris medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome ale unui accident vascular cerebral, care este mai puțin frecvent:

- amorțeală sau slăbiciune bruscă la nivelul brațului, piciorului sau al feței, în special dacă se manifestă pe o singură parte a corpului
- stare bruscă de confuzie, dificultate în vorbire sau în a-i înțelege pe ceilalți
- dificultate bruscă la mers sau pierderea echilibrului sau a coordonării
- senzație bruscă de amețală sau durere de cap bruscă, fără cauză cunoscută

Sângerarea severă este mai puțin frecventă, dar poate pune viața în pericol. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele semne și simptome de sângerare în timp ce luați Zontivity:

- sângerare severă sau pe care nu o puteți controla
- sângerare neașteptată sau care durează mult timp
- urină roz, roșie sau maro
- vărsături cu sânge sau cu aspect de „cafea măcinată”
- scaune de culoare roșie sau neagră (arată ca smoala)
- tuse cu sânge sau cheaguri de sânge

### **Alte reacții adverse posibile**

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- sângerări nazale
- vânătăi

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut al celulelor roșii ale sângelui (anemie)
- sângerare la nivelul gingiilor
- sângerare la nivelul ochilor
- sângerare peste normal la nivelul tăieturilor sau rănilor
- vedere dublă
- inflamația stomacului

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Zontivity

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Zontivity

- Substanța activă este sulfatul de vorapaxar. Fiecare comprimat conține vorapaxar 2,08 mg (sub formă de sulfat de vorapaxar).
- Celelalte componente sunt:  
Nucleu: lactoză monohidrat; celuloză microcristalină (E460); croscarmeloză sodică (E468); povidonă (E1201); stearat de magneziu (E572).

Film: lactoză monohidrat; hipromeloză (E464); dioxid de titan (E171); triacetină (E1518); oxid galben de fer (E172).

### Cum arată Zontivity și conținutul ambalajului

Comprimate filmate de culoare galbenă, cu formă ovală, cu dimensiune de 8,48 mm x 4,76 mm, marcate cu „351” pe una dintre fețe și cu logo MSD pe cealaltă față.

### Mărimi de ambalaj

Cutii cu 7, 28, 30, și 100 comprimate în blistere din aluminiu.

Cutii cu 10 și 50 comprimate în blistere din aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire  
EN11 9BU  
Marea Britanie

#### Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### Belgique/België/Belgien

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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Тел.: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Тел.: +353 (0)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тел.: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Тел.: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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.

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat