

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zontivity 2 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,08 mg vorapaxar (som vorapaxarsulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 66,12 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Gule, ovale filmovertrukne tabletter, 8,48 mm x 4,76 mm, med "351" præget på den ene side og MSD-logoet på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zontivity er indiceret til reduktion af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med

- myokardieinfarkt (MI) i anamnesen, administreret sammen med acetylsalicylsyre (ASA) og, hvor det er hensigtsmæssigt, clopidogrel eller
- symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD), administreret sammen med acetylsalicylsyre (ASA) eller, hvor det er hensigtsmæssigt, clopidogrel.

4.2 Dosering og administration

Dosering

MI

Den anbefalede dosis af Zontivity er 2,08 mg en gang dagligt. Behandlingen med Zontivity skal initieres mindst 2 uger efter et myokardieinfarkt (MI) og preferentielt inden for de første 12 måneder efter den akutte hændelse (se pkt. 5.1). Forsinket virkning skal forventes (mindst 7 dage), når behandling med Zontivity igangsættes. Der er begrænsede data vedrørende Zontivitys virkning og sikkerhed ud over 24 måneder. Fortsat behandling herefter skal baseres på en revurdering af fordele og risici for den enkelte ved yderligere behandling.

PAD

Den anbefalede dosis af Zontivity er 2,08 mg en gang dagligt. Behandlingen med Zontivity kan initieres når som helst hos patienter, som sættes i behandling med Zontivity på grund af symptomatisk PAD.

Glemte dosis:

En patient, der glemmer at tage en dosis af Zontivity, skal springe den glemte dosis over, hvis der er mindre end 12 timer til den næste planlagte dosis, og skal tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt.

Samtidig anvendelse af andre trombocytfunctions-hæmmende midler

MI

Patienter, der tager Zontivity, skal også tage acetylsalicylsyre med eller uden clopidogrel i henhold til indikationerne herfor eller standardbehandling. Der er begrænset klinisk erfaring med prasugrel og ingen erfaring med ticagrelor i fase III-studierne. Derfor må vorapaxar ikke anvendes sammen med prasugrel eller ticagrelor. Behandlingen med vorapaxar må ikke initieres hos patienter, der tager prasugrel eller ticagrelor, og hvis der er behov for yderligere behandling med disse midler, skal behandlingen med vorapaxar stoppes.

PAD

Patienter, der tager Zontivity, skal også tage acetylsalicylsyre eller clopidogrel i henhold til indikationerne herfor eller standardbehandling.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Nedsat nyrefunktion er dog en risikofaktor for blødning og skal tages i betragtning før initiering af behandling med Zontivity. Der er begrænset terapeutisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom. Derfor skal Zontivity anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion er en risikofaktor for blødning og skal tages i betragtning før initiering af behandling med Zontivity. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Zontivity skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Zontivity er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af den begrænsede terapeutiske erfaring og den øgede iboende risiko for blødning hos sådanne patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Zontivitys sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletten kan indtages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Patienter, der tidligere har haft apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI) (se pkt. 5.1).
- Patienter, der tidligere har haft intrakraniell blødning (ICH).
- Patienter med aktiv patologisk blødning (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generel blødningsrisiko

Zontivity øger risikoen for blødning, herunder intrakraniell blødning (ICH) og somme tider letal blødning. Når Zontivity blev administreret som tillæg til standardbehandling, normalt acetylsalicylsyre

og et thienopyridin, øgede Zontivity risikoen for GUSTO (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*) moderat eller svær blødning sammenlignet med standardbehandling alene (se pkt. 4.8).

Zontivity øger risikoen for blødning i forhold til patientens underliggende blødningsrisiko. Den underliggende blødningsrisiko (f.eks. nyligt traume, nylig operation, nylig eller recidiverende gastrointestinal blødning eller aktivt peptisk ulcus) skal tages i betragtning, før behandling med Zontivity påbegyndes. Generelle risikofaktorer for blødning omfatter høj alder (dosisjustering er dog ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2), lav legemsvægt og nedsat nyre- eller leverfunktion. I disse undergrupper må Zontivity kun ordineres efter en nøje vurdering af de individuelle potentielle risici og fordele samt behovet for samtidig anvendelse af medicin, som kan øge risikoen for blødning yderligere. Blødningssygdomme i anamnesen og samtidig brug af visse typer medicin (f.eks. behandling med antikoagulantia og fibrinolytika og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler til kronisk behandling (NSAID), selektive serotonin-reuptake-hæmmere, serotonin-noradrenalin-reuptake-hæmmere) kan ligeledes øge risikoen for blødning hos patienter, der tager Zontivity.

Der er begrænset erfaring med samtidig brug af vorapaxar og warfarin eller andre orale antikoagulantia. Samtidig brug af vorapaxar og warfarin eller andre orale antikoagulantia kan øge risikoen for blødning og derfor frarådes dette.

Hos patienter i behandling med vorapaxar kan samtidig brug af heparin (herunder lavmolekylært heparin (LMWH)) associeres med øget risiko for blødning, og forsigtighed tilrådes.

Blødning bør mistænkes hos alle patienter, som har et lavt blodtryk og som for nyligt har fået foretaget koronarangiografi (KAG), perkutan koronarintervention (PCI), bypassoperation (CABG) eller andre kirurgiske indgreb, dette også selv om patienten ikke viser tegn på blødning.

Patienter med lav legemsvægt (<60 kg)

Generelt er en legemsvægt på <60 kg en risikofaktor for blødning. Hos de patienter i TRA 2°P - TIMI 50-studiet (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*), der blev behandlet med vorapaxar, herunder patienter med apopleksi i anamnesen, blev der observeret en højere hyppighed af intrakraniell blødning (ICH) hos de patienter, der vejede <60 kg i forhold til de patienter, der vejede ≥60 kg. Zontivity skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en legemsvægt <60 kg.

Operation

Patienterne skal informere deres læge eller tandlæge om, at de tager Zontivity, før der planlægges operationer, og før de tager et hvilket som helst nyt lægemiddel.

Selvom der i TRA 2°P-TIMI 50-studiet (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) blev observeret CABG-relateret større blødning i henhold til TIMI hos de patienter, der fik vorapaxar (se pkt. 4.8), udviste de patienter, som fortsatte i behandling med vorapaxar, mens de fik foretaget bypassoperation (CABG), ikke en øget risiko for større blødning i forhold til placebo. Der er færre oplysninger om andre operationstyper, men den samlede evidens tyder ikke på en usædvanlig stor risiko for større blødning. Patienter, der får foretaget akut CABG, PCI, ikke-CABG-kirurgi eller andre invasive indgreb, mens de er i behandling med Zontivity, kan fortsætte behandlingen med Zontivity. Hvis en patient skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvis det er klinisk muligt, skal Zontivity dog seponeres mindst 30 dage før indgrebet.

Seponering af Zontivity i en kort periode vil ikke være gavnlig med hensyn til at forebygge eller behandle en akut blødningshændelse på grund af Zontivitys lange halveringstid (se pkt. 5.2). Der findes ingen kendt behandling til at reversere Zontivitys trombocytfunctions hæmmende effekt. På basis af prækliniske studier, som undersøgte blødning, mens patienten var i behandling med vorapaxar og i samtidig baggrundsbehandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel, er det måske muligt at genoprette hæmostase ved at administrere eksogene trombocytter (se pkt. 5.3).

Svært nedsat leverfunktion

Svært nedsat leverfunktion øger risikoen for blødning. Brugen af Zontivity er derfor kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Svært nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion er en risikofaktor for blødning og skal tages i betragtning før initiering af behandling med Zontivity. Der er begrænset terapeutisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom. Derfor skal Zontivity anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Seponering af Zontivity

Afbrydelse af behandlingen med Zontivity bør undgås. Hvis det er nødvendigt at seponere Zontivity midlertidigt, skal behandlingen genoptages så hurtigt som muligt. Hos patienter, som får apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI) eller intrakraniell blødning (ICH), mens de er i behandling med Zontivity, skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.8 og 5.1). Patienter, som får akut koronarsyndrom (AKS), mens de er i behandling med Zontivity, kan fortsætte behandlingen med Zontivity.

Lactose

Zontivity indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose-galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på vorapaxar

Vorapaxar elimineres overvejende gennem metabolisering med signifikant bidrag fra CYP3A. Vorapaxar er også et CYP2J2-substrat. Derfor er der mulighed for, at potente CYP2J2-hæmmere giver forhøjet eksponering for vorapaxar.

Stærke CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af ketoconazol (400 mg en gang dagligt) og vorapaxar øgede i signifikant grad gennemsnitlig C_{max} og AUC for vorapaxar med henholdsvis 93% og 96%. Samtidig brug af Zontivity og stærke CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telithromycin og conivaptan) frarådes.

Fase III-data tyder på, at samtidig administration af en svag eller moderat CYP3A-hæmmer og vorapaxar ikke øger blødningsrisikoen eller påvirker vorapaxars virkning. Dosisjustering af vorapaxar er ikke nødvendig hos patienter, der tager svage eller moderate CYP3A-hæmmere.

Stærke CYP3A-induktorer

Samtidig administration af rifampin (600 mg en gang dagligt) og vorapaxar sænkede i væsentlig grad gennemsnitlig C_{max} og AUC for vorapaxar med henholdsvis 39% og 55%. Samtidig brug af Zontivity og stærke (potente) CYP3A-induktorer (f.eks. rifampin, carbamazepin og phenytoin) frarådes.

Lægemidler, der øger gastrisk pH

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for vorapaxar efter daglig samtidig anvendelse af et antacidum indeholdende aluminiumhydroxid/magnesiumcarbonat eller pantoprazol (en protonpumpehæmmer).

Vorapaxars virkning på andre lægemidler

Digoxin

Vorapaxar er en svag hæmmer af transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) i tarmen. Samtidig administration af vorapaxar (40 mg) og digoxin (0,5 mg enkeltdosis) øgede C_{max} og AUC for digoxin med henholdsvis 54% og 5%. Dosisjustering af digoxin eller Zontivity frarådes. Patienter, der får digoxin, skal monitoreres som klinisk indiceret.

CYP2C8-substrater

Samtidig administration af vorapaxar ændrede ikke enkeltdosis-farmakokinetikken for rosiglitazon (8 mg), som er et CYP2C8-substrat, der ikke er markedsført i EU.

Antikoagulantia

Ved samtidig administration af Zontivity og warfarin var der ingen ændringer i farmakokinetikken eller farmakodynamikken for warfarin. Den kliniske erfaring, som involverer samtidig anvendelse af orale antikoagulantia og vorapaxar, er begrænset, og der er ingen klinisk erfaring med orale faktor Xa- eller faktor IIa-hæmmere i fase III-programmet for vorapaxar. Samtidig administration af Zontivity og antikoagulantia, f.eks. warfarin og nye orale antikoagulantia (NOAC), frarådes (se pkt. 4.4).

Hos patienter i behandling med vorapaxar kan samtidig brug af heparin (herunder lavmolekylært heparin (LMWH)) associeres med øget risiko for blødning, og forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

Når Zontivity blev administreret samtidig med prasugrel, blev der ikke påvist klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion. Der er begrænset erfaring med prasugrel og ingen erfaring med ticagrelor i fase III-studierne med vorapaxar. Det frarådes at anvende vorapaxar sammen med prasugrel eller ticagrelor (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vorapaxar til gravide kvinder. Der blev ikke observeret nogen relevant virkning hos dyr (se pkt. 5.3). Zontivity må kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om vorapaxar udskilles i human mælk. Studier med rotter har vist, at vorapaxar og/eller dets metabolitter udskilles i mælk. På grund af den ukendte risiko for bivirkninger fra Zontivity hos ammede spædbørn, skal det besluttes, om amning eller behandling med Zontivity skal ophøre, idet der tages hensyn til vigtigheden af lægemidlet for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen af Zontivity på fertilitet hos mennesker. Der blev ikke observeret nogen virkning på fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zontivity påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning under behandling er blødning. Næseblod er den hyppigst rapporterede bivirkning blandt de almindelige blødningshændelser.

Bivirkningerne blev vurderet hos 19.632 patienter, som har været i behandling med Zontivity (13.186 patienter, herunder 2.187 patienter, som har været i behandling i mere end 3 år, i TRA 2°P TIMI 50-studiet (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) og 6.446 patienter i TRACER-studiet (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)). De blødningsrelaterede bivirkninger i tabel 1 er opsummeret for TRA 2°P TIMI 50-studiet. De ikke-blødningsrelaterede bivirkninger i tabel 1 er opsummeret for både TRA 2°P TIMI 50-studiet og TRACER-studiet (se tabel 1).

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er inddelt i henhold til hyppighed og systemorganklasse. Hyppigheden er angivet som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkningstabel

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
<i>Blod og lymfesystem</i>		Anæmi
<i>Øjne</i>		Konjunktivalblødning, diplopi (dobbeltsyn)
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Hæmatom	Blødning
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Næseblod	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Gastritis, gastrointestinal blødning, gingival blødning, melæna, rektalblødning
<i>Hud og subkutane væv</i>	Øget tendens til blå mærker	Ekkymose, blodudtrædning under huden
<i>Nyrer og urinveje</i>	Blod i urinen	
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Kontusion	Blødning fra sår

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningerne hos post-MI-patienter (efter myokardieinfarkt) og PAD-patienter, der var blevet behandlet med vorapaxar (n=10.059) eller havde fået placebo (n=10.049) uden apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI) i anamnesen, er vist nedenfor.

Blødning

Blødningskategorier:

Svær blødning i henhold til GUSTO: letal, intrakraniell blødning, eller blødning med hæmodynamisk kompromittering, der kræver intervention.

Moderat blødning i henhold til GUSTO: blødning, der kræver transfusion af fuldblod eller pakkede erythrocytter uden hæmodynamisk kompromittering.

Større blødning i henhold til TIMI: Klinisk tydelig blødning med et fald på >50 g/l i hæmoglobin eller intrakraniell blødning.

Mindre blødning i henhold til TIMI: Klinisk tydelig blødning med et fald på 30-50 g/l i hæmoglobin.

Resultaterne for blødningsendepunkterne hos post-MI- eller PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen er vist i tabel 2.

Tabel 2: Ikke-CABG-relaterede blødninger hos post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen

	Placebo (n=10.049)		Zontivity (n=10.059)		Hazard ratio ^{†,‡} (95% CI)	p-værdi [‡]
Endepunkter	Patienter med hændelser (%)	K-M %*	Patienter med hændelser (%)	K-M %*		
GUSTO-blødningskategorier						
Svær	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
TIMI-blødningskategorier						
Større	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Mindre	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
Intrakraniel blødning (ICH)	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Letal blødning	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* K-M-estimat efter 1.080 dage

[†] Hazard ratio er Zontivity-gruppen *versus* placebogruppen

[‡] Hazard ratio og p-værdi blev beregnet på basis af Cox *proportional hazards*-model med kovariaterne behandling og stratificeringsfaktorer (kvalificerende aterosklerotisk sygdom og planlagt brug af thienopyridin)

Det blev påvist, at indvirkningen af Zontivity på GUSTO svær eller moderat blødning i forhold til placebo var ensartet på tværs af de undersøgte undergrupper.

I TRA 2°P - TIMI 50 fik 367 post-MI- eller PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen foretaget bypassoperation (CABG). Procentdelen af patienter, som fik foretaget bypassoperation (CABG) og som havde CABG-relaterede blødninger, er vist i tabel 3. Andelen var den samme for Zontivity og placebo.

Tabel 3: CABG-relaterede blødninger

Post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Endepunkter	Patienter med hændelser (%)	Patienter med hændelser (%)
TIMI-blødningskategori		
Større	10 (5,1%)	11 (6,4%)
Samlet population		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
TIMI-blødningskategori		
Større	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Blødningshændelser blev behandlet på samme måde som ved andre trombocytfunktionshæmmende midler, herunder håndtering af blødningsårsagen, samtidig med at patienten får understøttende behandling.

Seponering af lægemidlet

Henholdsvis 6,8% af post-MI- og PAD-patienterne uden apopleksi eller TCI i anamnesen i Zontivity-gruppen og 6,9% i placebogruppen seponerede studiemedicinen som følge af bivirkninger. Blødning var den bivirkning, som hyppigst medførte seponering af studiemedicinen for begge behandlinger (3,0% for Zontivity og 1,8% for placebo).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Trombocythæmningen med vorapaxar sker gradvist og er reversibel. Ved formodet overdosering behandles tegn og symptomer.

Da vorapaxar har en høj proteinbinding, vil hæmodialyse højst sandsynligt ikke være en effektiv metode til behandling af en overdosering.

Hos mennesker er vorapaxar blevet administreret i enkeltdoser på op til 120 mg og i daglige doser på 5 mg i op til 4 uger, uden at der blev observeret dosisrelaterede bivirkninger eller identificeret en specifik risiko.

Transfusion af trombocytter kan overvejes som understøttende behandling, hvis der forekommer blødning (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, trombocyttaggregationshæmmere, eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC26.

Virkningsmekanisme

Vorapaxar er en selektiv og reversibel hæmmer af PAR-1-receptorer på trombocytter, som aktiveres ved hjælp af trombin.

Farmakodynamisk virkning

Vorapaxar hæmmer trombin-induceret trombocyttaggregation i *in vitro*-studier. Derudover hæmmer vorapaxar trombin-receptor-agonist-peptid (TRAP)-induceret trombocyttaggregation uden at påvirke koagulationsparametre. Vorapaxar hæmmer ikke trombocyttaggregation, der er induceret af andre agonister såsom adenosindiphosphat (ADP), collagen eller tromboxan-mimetika.

Ved en dosis på 2,5 mg vorapaxarsulfat (svarende til 2,08 mg vorapaxar) dagligt opnår vorapaxar konsekvent $\geq 80\%$ hæmning af TRAP-induceret trombocyttaggregation inden for en uge efter påbegyndelse af behandlingen. Varigheden af trombocythæmningen er dosis- og koncentrationsafhængig. Hæmningen af TRAP-induceret trombocyttaggregation ved et niveau på $\geq 80\%$ kan vare i 2 til 4 uger efter seponering af daglige doser af vorapaxarsulfat på 2,5 mg. Varigheden af disse farmakodynamiske virkninger er overensstemmende med lægemidlets halveringstid.

I overensstemmelse med vorapaxars selektive molekulære *target* (PAR-1) har vorapaxar ingen indvirkning på ADP-induceret trombocyttaggregation hos raske forsøgspersoner og patientpopulationer.

I studier med raske forsøgspersoner forekom der ingen ændringer i ekspresion af trombocyt P-selectin og opløselig CD40 ligand (sCD40L) eller koagulationstestparametre (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) efter administration af vorapaxar som enkelt- eller flerdosis (28 dage). Der blev ikke observeret betydningsfulde ændringer i koncentrationen af P-selectin, sCD40L og hs-CRP hos patienter, der var i behandling med vorapaxar i kliniske fase II/III-studier.

Evaluering af Zontivitys indvirkning på QTc-intervallet

Vorapaxars indvirkning på QTc-intervallet blev vurderet i et indgående QT-studie og i andre studier. Vorapaxar havde ingen indvirkning på QTc-intervallet i enkeltdoser på op til 120 mg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det er påvist, at Zontivity reducerer hyppigheden af det kombinerede endepunkt kardiovaskulær (CV) død, myokardieinfarkt (MI), apopleksi og akut koronar revaskularisering (UCR).

Den kliniske evidens for Zontivitys virkning hos patienter med myokardieinfarkt i anamnesen, defineret som et spontant MI ≥ 2 uger siden, men inden for ≤ 12 måneder, er udledt fra TRA 2°P - TIMI 50-studiet (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*). TRA 2°P - TIMI 50 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie gennemført i patienter, som havde tegn på eller tidligere havde haft aterosklerose involverende det koronare, cerebrale eller det perifere karsystem. Patienterne blev randomiseret til at få daglig behandling med 2,5 mg vorapaxarsulfat (n=13.225) eller placebo (n=13.224) i tillæg til anden standardbehandling. Studiets primære sammensatte endepunkt var kardiovaskulær død, MI, apopleksi og UCR. Kardiovaskulær død, MI og apopleksi blev vurderet som sekundære endepunkter. Den gennemsnitlige varighed af behandlingen med vorapaxar var 823 dage (interkvartil interval: 645-1.016 dage).

Resultaterne for det primære sammensatte endepunkt viser en 3-års Kaplan-Meier (K-M)-event rate på 11,2% i Zontivity-gruppen sammenlignet med 12,4% i placebogruppen (*Hazard ratio* [HR]: 0,88; 95% konfidensinterval [CI], 0,82 til 0,95; p=0,001) og påviste superioritet af Zontivity i forhold til placebo med hensyn til at forebygge CV-død, MI, apopleksi eller UCR.

Resultatet for det centrale sekundære endepunkt, 3-års K-M-event rate på 9,3% i Zontivity-gruppen, var sammenligneligt med resultatet på 10,5% i placebogruppen (HR: 0,87; 95% CI, 0,80 til 0,94; p < 0,001).

Selvom TRA 2°P - TIMI 50-studiet ikke var designet med henblik på at vurdere den relative gavn af Zontivity i de enkelte patientundergrupper, var den gavnlige virkning mest tydelig hos patienter, som blev inkluderet på basis af et nyligt myokardieinfarkt (MI), defineret ved spontant MI ≥ 2 uger siden, men inden for ≤ 12 måneder (post-MI- eller PAD-patientpopulation) uden apopleksi eller TCI i anamnesen. Af disse patienter fik 10.080 Zontivity (8.458 post-MI og 1.622 PAD), og 10.090 fik placebo (8.439 post-MI og 1.651 PAD) i tillæg til standardbehandling, inklusive trombocytfunktionshæmmende behandling med acetylsalicylsyre og thienopyridin. Af patienterne med MI uden apopleksi eller TCI i anamnesen var 21% i behandling med acetylsalicylsyre uden thienopyridin, 1% var i behandling med et thienopyridin uden acetylsalicylsyre, og 77% fik både acetylsalicylsyre og et thienopyridin, da de blev inkluderet i studiet. Af patienterne med PAD uden apopleksi eller TCI i anamnesen fik 61% acetylsalicylsyre uden thienopyridin, 8% fik et thienopyridin uden acetylsalicylsyre, og 27% fik både acetylsalicylsyre og et thienopyridin, da de blev inkluderet i studiet. Hos post-MI- og PAD-patienter var den gennemsnitlige behandlingsvarighed med Zontivity 2,5 år (op til 4 år). Baggrundsbehandlingen skulle fortsætte under studiet efter den behandlende læges skøn i henhold til standardbehandling.

Post-MI-patientpopulationen uden apopleksi eller TCI i anamnesen bestod af 88% kaukasere, 20% var kvinder og 29% ≥ 65 år, medianalderen var 58 år, og inkluderede patienter med diabetes (21%) og patienter med hypertension (62%). Det mediane BMI (*Body Mass Index*) var 28.

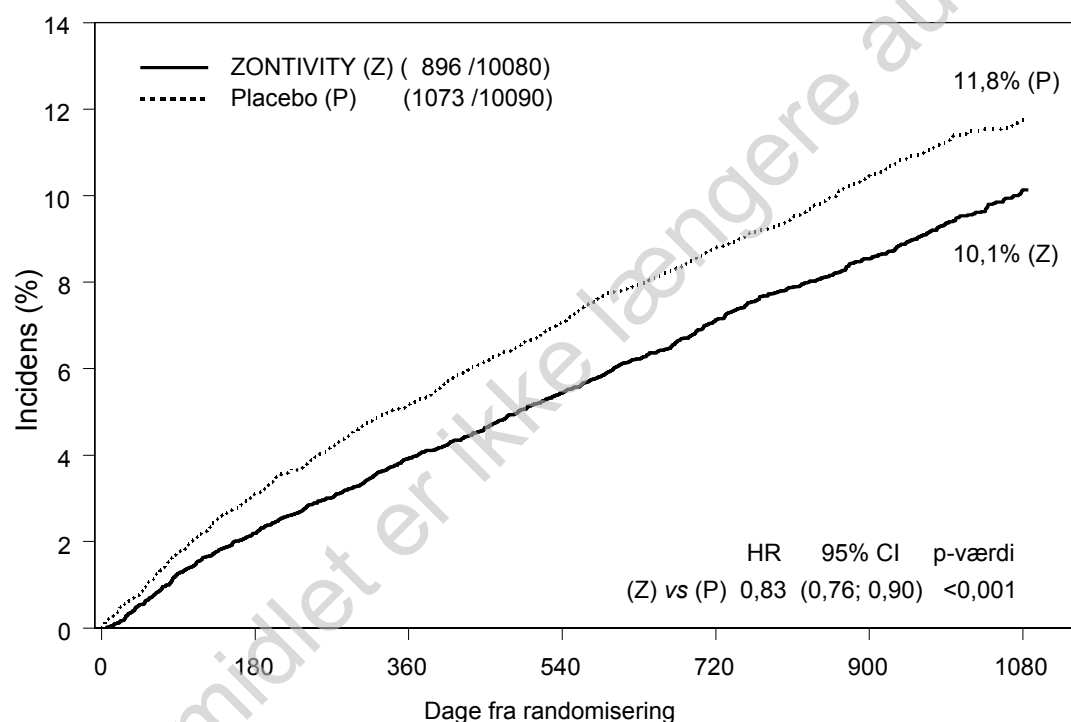
PAD-patientpopulationen uden apopleksi eller TCI i anamnesen bestod af 90% kaukasere, 29% var kvinder og 57% ≥ 65 år, medianalderen var 66 år, og inkluderede patienter med diabetes (35%) og patienter med hypertension (82%). Det mediane BMI var 27.

I kohorten med post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen er resultaterne for det primære sammensatte endepunkt og det centrale sekundære sammensatte endepunkt i overensstemmelse med resultatet i den samlede population (se figur 1 og tabel 4).

Blandt patienterne med et kvalificerende MI blev behandling med Zontivity initieret mindst 2 uger efter myokardieinfarkt og inden for de første 12 måneder efter den akutte hændelse. Inden for denne periode var virkningen sammenlignelig uanset tiden fra det kvalificerende MI til initiering af behandlingen med Zontivity.

Vorapaxars effekt på det primære endepunkt og det centrale sekundære endepunkt blev demonstreret holdbar og vedvarende under hele TRA 2°P - TIMI 50-studiet.

Figur 1: Tid til første forekomst af CV-død, MI, apopleksi eller UCR hos post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen



<u>Antal i risikogrupper:</u>						
ZONTIVITY (Z)	9745	9502	9261	7670	5394	2464
Placebo (P)	9659	9351	9087	7556	5364	2467

Tabel 4: Primært og centralt sekundært virkningsendepunkt hos post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen

	Placebo (n=10.090)		Zontivity (n=10.080)		Hazard ratio ^{‡,§} (95% CI)	p-værdi [§]
Endepunkter	Patienter med hændelser* (%)	K-M % [†]	Patienter med hændelser* (%)	K-M % [†]		
Primært virkningsendepunkt (CV-død/MI/apopleksi/UCR)	1.073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76-0,90)	<0,001
CV-død	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
MI	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Apopleksi	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
UCR	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
Centralt sekundært virkningsendepunkt (CV-død/MI/apopleksi)[§]	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	<0,001
CV-død	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
MI	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Apopleksi	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

* Hver patient blev kun talt med én gang (første hændelse) i de komponenter, som udgjorde det primære virkningsendepunkt

[†] K-M-estimat efter 1.080 dage

[‡] Hazard ratio er Zontivity-gruppen *versus* placebogruppen

[§] Cox *proportional hazards*-model med kovariaterne behandling og stratificeringsfaktorer (kvalificerende aterosklerotisk sygdom og planlagt brug af thienopyridin)

I kohorten med post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen er det rene kliniske analyseresultat baseret på multiple forekomster af endepunkter (CV-død/MI/apopleksi/svær blødning iht. GUSTO) konstant over tid på alle tidspunkter, hvor dette blev undersøgt (12, 18, 24, 30 og 36 måneder) kumulativt med 6 måneders interval (se tabel 5).

Tabel 5: Multiple forekomster af rene kliniske resultater (CV-død/MI/apopleksi/svær blødning iht. GUSTO*) hos post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Hazard Ratio ^{†,‡} (95% CI)	p-værdi [‡]
Randomisering til 12 måneder				
Hændelser i alt	474	401	0,83 (0,73 - 0,95)	0,008
Patienter med kun en hændelse	337	269		
Patienter med to hændelser	49	47		
Patienter med ≥3 hændelser	11	12		
Randomisering til 18 måneder				
Hændelser i alt	703	564	0,79 (0,71 - 0,89)	<0,001

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Hazard Ratio ^{†,‡} (95% CI)	p-værdi [‡]
Patienter med kun en hændelse	463	361		
Patienter med to hændelser	82	67		
Patienter med ≥ 3 hændelser	21	21		
Randomisering til 24 måneder				
Hændelser i alt	903	741	0,81 (0,73 - 0,89)	<0,001
Patienter med kun en hændelse	554	456		
Patienter med to hændelser	114	80		
Patienter med ≥ 3 hændelser	34	38		
Randomisering til 30 måneder				
Hændelser i alt	1.070	893	0,82 (0,75 - 0,90)	<0,001
Patienter med kun en hændelse	658	524		
Patienter med to hændelser	121	102		
Patienter med ≥ 3 hændelser	46	48		
Randomisering til 36 måneder				
Hændelser i alt	1.166	987	0,83 (0,76 - 0,91)	<0,001
Patienter med kun en hændelse	700	569		
Patienter med to hændelser	138	112		
Patienter med ≥ 3 hændelser	52	55		

* Omfatter alle forekomster af CV-død, MI, apopleksi og svær blødning iht. GUSTO på hvert tidspunkt som angivet i tabellen.

[†] Hazard Ratio er vorapaxar-gruppen *versus* placebo-gruppen.

[‡] Hazard Ratio og p-værdi blev beregnet på basis af Andersen-Gill modellen med kovariaterne behandling og stratificeringsfaktor (planlagt anvendelse af thienopyridin).

Hos post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen indikerede en analyse af gentagne forekomster af endepunkter, bekræftet af en uafhængig komite, at Zontivity var associeret med en reduktion i incidensen af recidiverende hændelser.

Blandt post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen syntes Zontivity at reducere raten af definitiv stenttrombose (HR: 0,71 (0,51-0,99) for bedømmelsen "definitiv") *versus* placebo hos forsøgspersoner, der fik nogen form for stent før eller under studiet.

Patienter med PAD, men uden apopleksi eller TCI i anamnesen, som var randomiseret til vorapaxar, gennemgik færre perifere revaskulariseringsprocedurer (15,4% *versus* 19,3%, 3-års-KM-rater; HR: 0,82 [0,71-0,94; 95% CI]; P=0,005) og havde færre hospitalsindlæggelser for akut ekstremitetsiskæmi (2,0% *versus* 3,3%; HR: 0,59 [0,40-0,86]; P=0,007) end patienter, som var randomiseret til placebo.

Zontivitys effekt var i overensstemmelse med de overordnede resultater på tværs af mange undergrupper, herunder køn; alder; nedsat nyrefunktion; diabetes mellitus i anamnesen; brug af tobak; samtidige behandlinger ved *baseline*, inkluderende thienopyridin, acetylsalicylsyre og statiner.

Blandt de patienter, som indtrådte i TRA 2°P - TIMI 50-studiet, havde patienterne med iskæmisk apopleksi i anamnesen en højere 3-års K-M-event rate for ICH, såfremt de fik Zontivity plus standardbehandling (2,7%) sammenlignet med standardbehandling alene (0,9%). Hos post-MI- og PAD-patienter uden apopleksi eller TCI i anamnesen var 3-års K-M-event rate for ICH henholdsvis 0,6% og 0,5% for Zontivity plus standardbehandling og standardbehandling alene.

I TRACER-studiet (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), inkluderende patienter med NSTE-AKS (akut koronart syndrom (AKS) uden elevation af ST-segmentet i ekg (NSTE)), som overvejende ikke havde været i trombocytfunktionshæmmende behandling, opnåede vorapaxar, med en startdosis på 40 mg og en vedligeholdelsesdosis på 2,5 mg/dag som tillæg til standardbehandling, som blev påbegyndt inden for 24 timer efter NSTE-AKS, ikke dets primære endepunkt (kardiovaskulær død, MI, apopleksi, akut koronar revaskularisering og recidiverende iskæmi med genindlæggelse), og der var en øget risiko for moderat eller svær blødning i henhold til GUSTO.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zontivity i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af arteriel tromboemboli (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vorapaxar absorberes hurtigt efter oral administration af en enkeltdosis vorapaxarsulfat på 2,5 mg, og maksimalkoncentrationen forekommer ved en gennemsnitlig $t_{\max}$ på 1 time (interval: 1 til 2) i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for vorapaxar fra en dosis på 2,5 mg vorapaxarsulfat er 100%.

Indtagelse af vorapaxar sammen med et fedtholdigt måltid resulterede ikke i nogen betydningsfuld ændring i AUC med et mindre (21%) fald i $C_{\max}$ og en forsinket $t_{\max}$ (45 minutter). Zontivity kan indtages med eller uden mad. Samtidig anvendelse af et antacidum indeholdende aluminiumhydroxid/magnesiumcarbonat eller en protonpumpehæmmer (pantoprazol) påvirkede ikke AUC for vorapaxar og resulterede i et mindre fald i $C_{\max}$. Derfor kan Zontivity administreres uden hensyntagen til samtidig anvendelse af lægemidler, der øger gastrisk pH (antacidum eller protonpumpehæmmer).

Fordeling

Den gennemsnitlige fordelingsvolumen for vorapaxar er cirka 424 liter. Vorapaxar og dennes primære cirkulerende aktive metabolit, M20, er i udstrakt grad bundet ($\geq 99\%$) til humane plasmaproteiner. Vorapaxar er bundet med høj affinitet til humant serumalbumin og fordeles ikke fortrinsvis i erythrocytter.

Biotransformation

Vorapaxar elimineres gennem metabolisering via CYP3A4 og CYP2J2, der er ansvarlig for dannelsen af M20, dets primære cirkulerende aktive metabolit, og M19, den mest fremtrædende metabolit i ekskretter. Den systemiske eksponering for M20 er $\sim 20\%$ af eksponeringen for vorapaxar.

Elimination

Den primære eliminationsvej er gennem fæces, og cirka 91,5% af den radioaktivt mærkede dosis forventes at blive genfundet i fæces sammenlignet med 8,5% i urinen. Vorapaxar elimineres primært i form af metabolitter, og der er ikke fundet vorapaxar i urinen. Den tilsyneladende terminale halveringstid for vorapaxar er 187 timer (interval: 115-317 timer) og er tilsvarende for den aktive metabolit.

Linearitet/non-linearitet

Eksponeringen for vorapaxar stiger tilnærmelsesvist dosisproportionalt efter enkeltdoser på 1 til 40 mg og multiple doser på 0,5 til 2,5 mg vorapaxarsulfat. Vorapaxars systemiske farmakokinetik er lineær med akkumulation (6 gange), som kan forudses fra enkelt- til flerdosisdata. *Steady-state* opnås 21 dage efter dosering en gang dagligt.

Særlige populationer

Effekten af nedsat nyrefunktion (patienter med terminal nyresygdom i hæmodialyse) og nedsat leverfunktion på vorapaxars farmakokinetik blev vurderet i særlige farmakokinetiske studier og er opsummeret nedenfor:

Nedsat nyrefunktion

Vorapaxars farmakokinetik er sammenlignelig mellem patienter med terminal nyresygdom (ESRD) undergående hæmodialyse, og raske forsøgspersoner. På basis af en farmakokinetisk populationsanalyse med data fra raske forsøgspersoner og patienter med aterosklerose estimeres vorapaxars gennemsnitlige AUC at være højere hos patienter med let (17%) og moderat (34%) nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion, herunder forsøgspersoner med ESRD. Der er begrænset terapeutisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom. Derfor skal Zontivity anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Vorapaxars farmakokinetik er sammenlignelig hos patienter med let (Child-Pugh, 5 til 6 point) og moderat (Child-Pugh, 7 til 9 point) nedsat leverfunktion og raske patienter. Nedsat leverfunktion er en risikofaktor for blødning og skal tages i betragtning før initiering af behandling med Zontivity. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion. Zontivity skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Zontivity er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh, 10 til 15 point) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Alder, køn, vægt og race blev medtaget som faktorer i den farmakokinetiske populationsmodel med henblik på at vurdere vorapaxars farmakokinetik hos raske forsøgspersoner og patienter:

Ældre

Vorapaxars farmakokinetik er sammenlignelig mellem ældre patienter, herunder ældre patienter ≥ 75 år, og yngre patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Køn

Den gennemsnitlige estimerede $C_{\max}$ og AUC for vorapaxar var henholdsvis 30% og 32% højere hos kvinder sammenlignet med mænd. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante, og dosisjustering er ikke nødvendig.

Vægt

Den gennemsnitlige estimerede $C_{\max}$ og AUC for vorapaxar var henholdsvis 35% og 33% højere hos patienter med en legemsvægt på < 60 kg i forhold til de patienter, der vejede 60-100 kg. Til sammenligning estimeres eksponering for vorapaxar (AUC og $C_{\max}$) at være 19-21% lavere hos patienter med en legemsvægt på > 100 kg i forhold til de patienter, der vejer 60-100 kg. Generelt er en legemsvægt på < 60 kg en risikofaktor for blødning. Zontivity skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en legemsvægt på < 60 kg.

Race

Den gennemsnitlige estimerede $C_{\max}$ og AUC for vorapaxar var 24% og 22% højere hos asiatiske patienter sammenlignet med kaukasere. Eksponering for vorapaxar (AUC og $C_{\max}$) hos patienter med afrikansk herkomst estimeres at være 17-19% lavere sammenlignet med kaukasere. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante, og dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemeddelinteraktioner

Vorapaxars virkning på andre lægemidler

In vitro-metabolismestudier viser, at det er usandsynligt, at vorapaxar forårsager klinisk signifikant hæmning af human CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Der forventes ingen klinisk betydningsfuld hæmning af CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 eller CYP2D6 via M20. Derudover forventes der ingen klinisk betydningsfuld hæmning af OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 og OCT2 via vorapaxar eller M20. På basis af *in vitro*-data er det usandsynligt,

at kronisk administration af vorapaxar inducerer metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via primære CYP-isoformer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data afslører ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogent potentiale og fertilitet.

I toksicitetsstudier med gentagne orale doser hos gnavere og aber var de vigtigste behandlingsrelaterede fund hyperplasi af urinblæren og urinlederne hos mus, blodpropper i leverblodkar, lymfoid nekrose og dannelse af blærer (vakuoler) i nethinden hos rotter og fosfolipidose hos alle arter. Fosfolipidose forekommer ved en acceptabel sikkerhedsmargin for forskellen mellem mennesker og dyr og er reversibel. Den kliniske betydning af dette fund kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Der blev ikke observeret misdannelser i embryo-føtale udviklingsstudier med rotter og kaniner ved eksponeringsniveauer, der var tilstrækkeligt højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede humane dosis (RHD). Præ- og postnatale studier udelukkende i rotter viste nogle inkonsekvente udviklingsmæssige effekter ved eksponeringsniveauer, der var tilstrækkeligt højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede humane dosis på 2,08 mg vorapaxar. Det generelle nul-effekt-niveau for præ- og postnatale udviklingsmæssige effekter var 5 mg/kg/dag (6,8 gange (hundyr) eksponeringen hos mennesker ved *steady-state* ved en dosis på 2,5 mg/dag).

Vorapaxar havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter ved eksponeringsniveauer, der var tilstrækkeligt højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede humane dosis.

Vorapaxar var ikke mutagent eller genotoksisk i en serie af *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Vorapaxar øgede ikke blødningstiden hos non-humane primater, når det blev administreret alene ved 1 mg/kg. Blødningstiden blev forlænget marginalt ved administration af acetylsalicylsyre alene eller i kombination med vorapaxar. Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre, vorapaxar og clopidogrel gav en signifikant forlængelse af blødningstiden. Transfusion af humant trombocytrigt plasma normaliserede blødningstiderne med delvis bedring af *ex vivo*-trombocytaggregation induceret af arachidonsyre, men ikke induceret af ADP eller TRAP. Trombocytfattigt plasma havde ingen virkning på blødningstider eller trombocytaggregation (se pkt. 4.4).

Ingen vorapaxar-relaterede tumorer blev observeret i studier med rotter og mus af 2-års varighed ved orale doser på op til 30 mg/kg/dag hos rotter og 15 mg/kg/dag hos mus (8,9 og 30 gange de anbefalede terapeutiske eksponeringsniveauer hos mennesker på basis af eksponering for vorapaxar i plasma for henholdsvis rotter og mus).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Triacetin (E1518)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakninger med 7, 28, 30 og 100 filmovertukne tabletter i aluminium/aluminiumblisterkort.
Pakninger med 10 og 50 filmovertukne tabletter i aluminium/aluminiumblisterkort (enhedsdosis).
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zontivity 2 mg filmovertukne tabletter
vorapaxar

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,08 mg vorapaxar (som vorapaxarsulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet
7 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/976/001	7 filmovertukne tabletter
EU/1/14/976/002	10 x 1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)
EU/1/14/976/003	28 filmovertukne tabletter
EU/1/14/976/004	30 filmovertukne tabletter
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmovertukne tabletter (enhedsdosis)
EU/1/14/976/006	100 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zontivity

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zontivity 2 mg tabletter
vorapaxar

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER - enhedsdosis****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zontivity 2 mg tabletter
vorapaxar

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zontivity 2 mg filmoverttrukne tabletter vorapaxar

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zontivity
3. Sådan skal du tage Zontivity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Zontivity indeholder et aktivt stof kaldet vorapaxar og tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes ”blodpladehæmmende midler”.

Blodplader er blodlegemer, som hjælper til med at få blodet til at størkne. Zontivity forhindrer, at blodpladerne klæber sammen. Dette nedsætter risikoen for dannelse af blodpropper og tilstopning af pulsårer såsom pulsårerne i hjertet.

Anvendelse

Zontivity anvendes til voksne, som har haft et hjerteanfald eller som har en lidelse, der kaldes "perifer arteriesygdom" (også kaldet dårligt blodomløb i benene).

Zontivity anvendes til at nedsætte risikoen for, at du:

- får et nyt hjerteanfald eller et slagtilfælde
- dør som følge af et hjerteanfald
- får behov for akut operation for at åbne tilstoppede pulsårer i hjertet.

Lægen vil også give dig instruktioner om acetylsalicylsyre og/eller clopidogrel (andre blodpladehæmmende midler), som du muligvis skal tage sammen med Zontivity.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zontivity

Tag ikke Zontivity:

- hvis du nogensinde har haft et slagtilfælde eller et "mini-slagtilfælde" (også kaldet en forbigående blodprop i hjernen ("transitorisk cerebral iskæmi" eller TCI))
- hvis du har haft en blødning i hjernen
- hvis du har usædvanlig blødning nu, f.eks. blødning i hjernen, maven eller tarmen
- hvis du er allergisk over for vorapaxarsulfat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har svær leversygdom

Tag ikke Zontivity, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Zontivity.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Zontivity:

- hvis du tidligere har haft blødningsproblemer
- hvis du for nylig har haft en alvorlig skade eller fået foretaget en operation
- hvis du skal have foretaget en planlagt operation, herunder tandoperation
- hvis du nogensinde har haft mavesår eller små vækster i din tarm ("tyktarmspolypyper")
- hvis du for nylig har haft blødning fra maven eller tarmen
- hvis du har aktivt mavesår
- hvis du har lever- eller nyreproblemer
- hvis du vejer mindre end 60 kg
- hvis du er ældre end 75 år

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Zontivity.

Fortæl det til alle dine læger og tandlæger, at du tager Zontivity. De skal tale med den læge, som har ordineret Zontivity til dig, før du får foretaget en operation eller et invasivt indgreb. Lægen vil måske råde dig til at stoppe behandlingen med Zontivity før operationen.

Hvis du får et slagtilfælde, et "minislågtildælde" eller en blødning i hjernen, mens du tager Zontivity, skal lægen standse din behandling med Zontivity. Følg lægens anvisning om at stoppe behandlingen med Zontivity.

Generelt øger brugen af blodpladehæmmende midler, høj alder eller en lav kropsvægt risikoen for blødning. Lægen vil beslutte, om dette lægemiddel er passende for dig.

Børn og unge

Zontivity må ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da Zontivitets sikkerhed og virkning hos børn og unge ikke er klarlagt.

Brug af anden medicin sammen med Zontivity

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Zontivity kan påvirke virkningen af anden medicin, og anden medicin kan måske påvirke virkningen af Zontivity. Tag ikke Zontivity, hvis du samtidigt er i behandling med prasugrel eller ticagrelor (andre blodpladehæmmende midler). Hvis lægen ordinerer prasugrel eller ticagrelor, skal du stoppe med at tage Zontivity og tale med lægen.

Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager:

- itraconazol, ketoconazol, posaconazol (medicin til behandling af svampeinfektioner)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (medicin til behandling af hiv og aids)
- boceprevir, telaprevir (medicin til behandling af hepatitis C-virusinfektioner)
- carbamazepin, phenytoin (krampestillende medicin til behandling af epilepsi)
- clarithromycin, telithromycin (medicin til behandling af infektioner)

- rifampin (medicin til behandling af tuberkulose og nogle andre infektionstyper)
- nefazodon (medicin til behandling af depression)
- syreneutraliserende midler og pantoprazol (medicin til behandling af sur mave)
- digoxin (medicin til behandling af hjertesvigt)
- warfarin, andre orale blodfortyndende midler, heparin eller lavmolekylært heparin (blodfortyndende medicin)

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, at din medicin er anført ovenfor.

Hold styr på al den medicin, du tager. Før en liste over din medicin, som du kan vise lægen eller apotekspersonalet, når du skal have en ny type medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Zontivity kan skade dit ufødte barn. Du og din læge skal beslutte, om du skal tage Zontivity eller ej.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer, da det er ukendt, om Zontivity udskilles i mælk. Du og din læge skal beslutte, om du skal tage Zontivity eller amme. Du må ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Zontivity påvirker evnen til at køre eller til at bruge maskiner.

Zontivity indeholder lactose

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Zontivity, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Zontivity

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er en tablet, der skal tages gennem munden hver dag med eller uden mad.

Det kan tage mindst 7 dage, før Zontivity begynder at virke. Din læge vil beslutte, om du skal tage Zontivity i mere end 24 måneder.

Din læge vil beslutte, om du også skal tage acetylsalicylsyre og/eller clopidogrel, mens du tager Zontivity.

Hvis du har taget for mange Zontivity tabletter

Kontakt straks din læge eller tag på hospitalet, hvis du har taget for mange Zontivity tabletter. Tag medicinpakningen med. Du kan have forøget risiko for blødning.

Hvis du har glemt at tage Zontivity

- Hvis du har glemt at tage en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis, så spring den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zontivity

- Du må ikke holde op med at tage Zontivity uden først at have talt med den læge, som har ordineret lægemidlet til dig.
- Tag Zontivity regelmæssigt, så længe din læge fortsat ordinerer det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge, hvis du får et eller flere af disse sjældne symptomer på et slagtilfælde :

- pludseligt opstået følelsesløshed eller slaphed i armen, benet eller ansigtet, især hvis det kun er i den ene side af kroppen
- pludseligt opstået forvirring, talebesvær eller opfattelsesproblemer
- pludseligt opstået gangbesvær, tab af balance eller koordinationsevne
- pludseligt opstået svimmelhed eller pludseligt opstået kraftig hovedpine uden kendt årsag

Kraftig blødning er sjælden, men kan være livstruende. Kontakt straks din læge, hvis du får et eller flere af disse tegn eller symptomer på blødning, mens du tager Zontivity:

- kraftig blødning, som du ikke kan kontrollere
- uventet eller langvarig blødning
- lyserød, rød eller brun urin
- opkastning af blod, eller dit opkast ligner ”kaffegrums”
- rød eller sort afføring (ligner tjære)
- ophostning af blod eller blodtilblandet opspyt

Andre mulige bivirkninger

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- næseblod
- tendens til blå mærker

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- blødende tandkød
- blødning i øjet
- blødning fra skrammer eller sår, der er kraftigere end normalt
- dobbeltsyn
- mavekatar

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zontivity indeholder:

- Aktivt stof: vorapaxarsulfat. Hver tablet indeholder 2,08 mg vorapaxar (som vorapaxarsulfat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: lactosemonohydrat; mikrokrySTALLinsk cellulose (E460); croscarmelloseatrium (E468); povidon (E1201); magnesiumstearat (E572).

Filmovertæk: lactosemonohydrat; hypromellose (E464); titaniumdioxid (E171); triacetin (E1518); gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Gule, ovale, filmovertrukne tabletter, 8,48 mm x 4,76 mm, med "351" præget på den ene side og MSD-logoet på den anden side.

Pakningsstørrelser

Pakninger med 7, 28, 30 og 100 tabletter i aluminiumblisterkort.

Pakninger med 10 og 50 tabletter i aluminiumblisterkort (enhedsdosis).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret