

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zontivity 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,08 mg Vorapaxar (als Vorapaxarsulfat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 66,12 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Filmtabletten sind gelb, oval, 8,48 mm x 4,76 mm groß mit „351“ auf der einen Seite und dem MSD-Logo auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zontivity ist indiziert zur Reduktion atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit

- Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS), und, falls angezeigt, Clopidogrel; oder
- symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure oder, falls angezeigt, Clopidogrel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

MI

Die empfohlene Dosis Zontivity beträgt 2,08 mg, einmal täglich eingenommen. Der Beginn der Behandlung mit Zontivity sollte frühestens 2 Wochen nach einem MI und möglichst innerhalb der ersten 12 Monate nach dem akuten Ereignis erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Ein zeitlich versetzter Wirkungseintritt (mindestens 7 Tage) sollte bei Beginn der Behandlung mit Zontivity erwartet werden. Es liegen begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit über 24 Monaten hinaus vor. Eine Weiterführung der Behandlung über diese Zeitdauer hinaus muss auf Basis einer erneuten Bewertung des individuellen Nutzens und Risikos einer weiteren Behandlung erfolgen.

pAVK

Die empfohlene Dosis Zontivity beträgt 2,08 mg, einmal täglich eingenommen. Bei Patienten, die Zontivity zur Behandlung einer symptomatischen pAVK erhalten sollen, kann die Therapie jederzeit begonnen werden.

Wenn eine Einnahme versäumt wurde:

Ein Patient, der die Einnahme einer Dosis Zontivity versäumt hat, sollte diese nicht nachholen, wenn die nächste Dosis innerhalb von 12 Stunden fällig wäre, sondern mit der nächsten regulären Dosis zum geplanten Einnahmezeitpunkt fortfahren.

Gemeinsame Anwendung mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern

MI

Patienten, die Zontivity einnehmen, sollten ebenfalls Acetylsalicylsäure mit oder ohne Clopidogrel entsprechend ihrer jeweiligen Indikationen oder gemäß Therapiestandard anwenden. Aus Phase-III-Studien liegen begrenzte klinische Erfahrungen mit Prasugrel und keine Erfahrungen mit Ticagrelor vor. Vorapaxar sollte daher nicht zusammen mit Prasugrel oder Ticagrelor angewendet werden. Eine Behandlung mit Vorapaxar sollte nicht bei Patienten begonnen werden, die Prasugrel oder Ticagrelor einnehmen. Die Behandlung mit Vorapaxar sollte beendet werden, falls eine zusätzliche Therapie mit diesen Wirkstoffen notwendig ist.

pAVK

Patienten, die Zontivity einnehmen, sollten ebenfalls Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel entsprechend ihrer jeweiligen Indikationen oder gemäß Therapiestandard anwenden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Eine verminderte Nierenfunktion ist jedoch ein Risikofaktor für Blutungen und sollte vor Beginn einer Behandlung mit Zontivity berücksichtigt werden. Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ist begrenzt. Zontivity sollte daher mit Vorsicht bei solchen Patienten angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Eine verminderte Leberfunktion ist ein Risikofaktor für Blutungen und sollte vor Beginn einer Behandlung mit Zontivity berücksichtigt werden. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollte Zontivity mit Vorsicht angewendet werden. Aufgrund der eingeschränkten therapeutischen Erfahrung und dem erhöhten inhärenten Blutungsrisiko bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Zontivity bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zontivity bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tablette kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 5.1).
- Patienten mit intrakranieller Blutung in der Vorgeschichte.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen jeglicher Form (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines Blutungsrisiko

Zontivity erhöht das Blutungsrisiko, einschließlich intrakranieller Blutungen und mitunter letaler Blutungen. Bei Anwendung von Zontivity zusätzlich zu einer Standardtherapie, im Allgemeinen Acetylsalicylsäure und einem Thienopyridin, erhöht Zontivity gegenüber der Standardtherapie allein das Risiko für moderate und schwere GUSTO- (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*)-Blutungen (siehe Abschnitt 4.8).

Zontivity erhöht das Blutungsrisiko des Patienten proportional zu seinem Basisrisiko für Blutungen. Das Basisblutungsrisiko (z. B. vor kurzem erlittenes Trauma, vor kurzem erfolgter chirurgischer Eingriff, vor kurzem aufgetretene oder rezidivierende gastrointestinale Blutungen oder aktives peptisches Ulkus) sollte vor Beginn der Therapie mit Zontivity berücksichtigt werden. Zu den allgemeinen Risikofaktoren für Blutungen gehören ein höheres Alter (wobei jedoch bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist [siehe Abschnitt 5.2]), niedriges Körpergewicht und eine reduzierte Nieren- oder Leberfunktion. In diesen Subgruppen sollte Zontivity nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen potenziellen Risikos und Nutzens sowie der Notwendigkeit weiterer Arzneimittel, die das Blutungsrisiko weiter erhöhen können, verschrieben werden. Auch Blutungsstörungen in der Vorgeschichte und die Anwendung bestimmter Begleitmedikationen (z. B. Antikoagulanzen und Fibrinolytika, chronische Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer) können das Blutungsrisiko bei Patienten, die Zontivity einnehmen, erhöhen.

Es liegen begrenzte Erfahrungen für die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen vor. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar mit Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzen kann das Blutungsrisiko erhöhen und sollte vermieden werden.

Bei Patienten, die mit Vorapaxar behandelt werden, könnte die gleichzeitige Anwendung von Heparin (einschließlich niedermolekularer Heparine (NMH)) mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung stehen. Es wird zur Vorsicht geraten.

Der Verdacht auf eine Blutung liegt bei jedem hypotensiven Patienten nahe, bei dem vor Kurzem eine Koronarangiografie, perkutane Koronarintervention (PCI), koronare Bypassoperation (CABG) oder ein anderer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, selbst wenn der Patient keine Anzeichen einer Blutung zeigt.

Patienten mit niedrigem Körpergewicht (< 60 kg)

Im Allgemeinen ist ein Körpergewicht < 60 kg ein Risikofaktor für Blutungen. In der Studie TRA 2°P – TIMI 50 wurde bei den mit Vorapaxar behandelten Patienten, einschließlich solcher mit Schlaganfall in der Vorgeschichte, bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg eine höhere Rate intrakranieller Blutungen beobachtet als bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 60 kg sollte Zontivity mit Vorsicht angewendet werden.

Chirurgische Eingriffe

Die Patienten sollten angewiesen werden, Ärzten und Zahnärzten mitzuteilen, dass sie Zontivity einnehmen, bevor Operationen geplant und neue Arzneimittel eingenommen werden.

Patienten, die an der Studie TRA 2°P-TIMI 50 teilnahmen und die Vorapaxar-Therapie fortführten, während sie sich einer Koronararterien-Bypassoperation unterzogen (CABG), zeigten im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen, obwohl CABG-bedingte Blutungen der Kategorie TIMI major bei Patienten unter Behandlung mit Vorapaxar beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen weniger Informationen über andere chirurgische Eingriffe vor, wobei die Gesamtdatenlage nicht auf ein übermäßiges Risiko für schwere Blutungen hindeutet. Patienten, die Zontivity einnehmen und sich einer notfallmäßigen CABG, PCI, anderen Operation oder sonstigen invasiven Eingriffen unterziehen, können Zontivity weiterhin einnehmen. Falls sich der Patient jedoch einer elektiven Operation unterzieht und es klinisch vertretbar ist, sollte Zontivity mindestens 30 Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Ein kurzzeitiges Absetzen von Zontivity ist aufgrund der langen Halbwertszeit nicht sinnvoll, um akute Blutungen zu verhindern oder sie zu stillen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung zur Umkehr der thrombozytenhemmenden Wirkung von Zontivity ist nicht bekannt. Basierend auf den Ergebnissen präklinischer Studien, in denen das Blutungsverhalten unter Vorapaxar bei zusätzlicher Gabe zu Acetylsalicylsäure und Clopidogrel untersucht wurde, kann die Hämostase möglicherweise durch Anwendung exogener Thrombozyten wiederhergestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwere Leberfunktionsstörung

Eine schwere Leberfunktionsstörung erhöht das Blutungsrisiko. Zontivity ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Eine verminderte Nierenfunktion ist ein Risikofaktor für Blutungen und sollte vor Beginn einer Behandlung mit Zontivity berücksichtigt werden. Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ist begrenzt. Zontivity sollte daher mit Vorsicht bei solchen Patienten angewendet werden.

Absetzen von Zontivity

Eine Unterbrechung der Behandlung mit Zontivity sollte vermieden werden. Falls Zontivity zeitweise abgesetzt werden muss, sollte die Einnahme sobald wie möglich wiederaufgenommen werden. Patienten, die während der Einnahme von Zontivity einen Schlaganfall, eine TIA oder intrakranielle Blutung erleiden, sollten die Therapie dauerhaft abbrechen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Patienten, die während der Einnahme von Zontivity ein akutes Koronarsyndrom erleiden, können Zontivity weiterhin einnehmen.

Lactose

Zontivity enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Vorapaxar

Vorapaxar wird primär durch Metabolisierung eliminiert, hauptsächlich über CYP3A. Vorapaxar ist zudem ein Substrat für CYP2J2. Daher besteht die Möglichkeit, dass starke Inhibitoren von CYP2J2 die Exposition gegenüber Vorapaxar erhöhen.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (400 mg einmal täglich) und Vorapaxar erhöhte die mittlere C_{max} und AUC von Vorapaxar signifikant um 93 % bzw. 96 %. Die gleichzeitige Anwendung von Zontivity mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir, Telithromycin und Conivaptan) sollte vermieden werden.

Daten aus Phase-3-Studien deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung eines schwachen oder mäßig starken CYP3A-Inhibitors mit Vorapaxar das Blutungsrisiko nicht erhöht oder die Wirksamkeit von Vorapaxar verändert. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten, die schwache bis mäßig starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, nicht erforderlich.

Starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin (600 mg einmal täglich) und Vorapaxar erniedrigte die mittlere C_{max} und AUC von Vorapaxar erheblich um 39 % bzw. 55 %. Die gleichzeitige Anwendung von Zontivity mit starken (potenten) CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) sollte vermieden werden.

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Nach gleichzeitiger täglicher Anwendung von Aluminiumhydroxid/Magnesiumkarbonat-Antazida oder Pantoprazol (ein Protonenpumpeninhibitor) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vorapaxar beobachtet.

Wirkung von Vorapaxar auf andere Arzneimittel

Digoxin

Vorapaxar ist ein schwacher Inhibitor des intestinalen P-Glycoprotein(P-gp)-Transporters. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar (40 mg) und Digoxin (0,5 mg Einzeldosis) erhöhte die C_{max} und AUC von Digoxin um 54 % bzw. 5 %. Eine Dosisanpassung von Digoxin oder Zontivity wird nicht empfohlen. Bei Patienten, die Digoxin erhalten, sollte eine angemessene klinische Überwachung erfolgen.

CYP2C8-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Vorapaxar veränderte nicht die Einzeldosis-Pharmakokinetik von Rosiglitazon (8 mg), ein in der EU nicht in den Verkehr gebrachtes CYP2C8-Substrat.

Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zontivity und Warfarin gab es keine Veränderung der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Warfarin. Die klinische Erfahrung bei gleichzeitiger Anwendung oral gegebener Antikoagulanzen mit Vorapaxar ist begrenzt. Aus dem Phase-3-Studienprogramm liegen keine Erfahrungen mit oral gegebenen Faktor-Xa- oder Faktor-IIa-Inhibitoren vor. Die gleichzeitige Anwendung von Zontivity mit Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin und neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die mit Vorapaxar behandelt werden, könnte die gleichzeitige Anwendung von Heparin (einschließlich niedermolekularer Heparine (NMH)) mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung stehen. Es wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zontivity mit Prasugrel wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion festgestellt. Es gibt begrenzte Erfahrungen mit Prasugrel und keine Erfahrung mit Ticagrelor aus den Phase-3-Studien zu Vorapaxar. Vorapaxar sollte nicht zusammen mit Prasugrel oder Ticagrelor angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2.).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine verlässlichen Daten zur Anwendung von Vorapaxar bei schwangeren Frauen vor. An Tieren wurden keine relevanten Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Zontivity sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vorapaxar in die Muttermilch übertritt. Studien an Ratten zeigten einen Übertritt von Vorapaxar und/oder seiner Metabolite in die Milch. Aufgrund des unbekannten Potenzials für Nebenwirkungen durch Zontivity bei gestillten Säuglingen sollte, je nach Wichtigkeit des Arzneimittels für die Mutter, entweder abgestillt oder Zontivity abgesetzt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität bei Menschen vor, die Zontivity einnehmen. In Tierstudien wurden keine Effekte auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zontivity hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Blutung. Unter den häufigen Blutungsereignissen trat Epistaxis am häufigsten auf.

Nebenwirkungen wurden an 19.632 Patienten untersucht, die mit Zontivity behandelt wurden [13.186 Patienten in der Studie TRA 2°P – TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*), davon 2.187 Patienten mit einer Behandlungsdauer von über 3 Jahren und 6.446 Patienten in der Studie TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. Die Nebenwirkungen bezüglich Blutungsereignissen in Tabelle 1 sind für die Studie TRA 2°P – TIMI 50 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen ohne Bezug zu Blutungsereignissen in Tabelle 1 sind sowohl für die Studie TRA 2°P – TIMI 50 als auch für die Studie TRACER zusammengefasst (siehe Tabelle 1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen werden entsprechend Häufigkeit und Systemorganklasse eingeordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Augenerkrankungen		Bindehautblutung, Doppelsehen
Gefäßerkrankungen	Hämatom	Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastritis, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Meläna, Rektalblutung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erhöhte Neigung zu blauen Flecken	Ekchymose, Hautblutung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Wundblutung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen bei Post- MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte aufgeführt, die mit Vorapaxar (n = 10.059) oder Placebo (n = 10.049) behandelt wurden.

Blutung

Definition der Blutungs-Kategorien:

GUSTO-Kriterium schwer: tödlich, intrakraniell oder Blutung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, die eine Intervention erfordert;

GUSTO-Kriterium moderat: Blutung ohne hämodynamische Beeinträchtigung, die eine Transfusion von Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erfordert.

TIMI-Kriterium major: klinisch erkennbar mit einer Abnahme des Hämoglobins um > 50 g/l oder intrakranielle Blutung.

TIMI-Kriterium minor: klinisch erkennbar mit einer Abnahme des Hämoglobins um 30-50 g/l.

Die Ergebnisse der Blutungs-Endpunkte bei Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Nicht-CABG-bedingte Blutungsereignisse bei Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte

	Placebo (n = 10.049)		Zontivity (n = 10.059)			
Endpunkte	Patienten mit Ereignissen (%)	K-M %*	Patienten mit Ereignissen (%)	K-M %*	Hazard Ratio ^{†,‡} (95%-KI)	p-Wert [‡]
GUSTO Blutungs-Kategorie						
Schwer	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 Blutungs-Kategorie						
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
Intrakranielle Blutungen	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Tödliche Blutungen	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* Kaplan-Meier-Schätzung über 1.080 Tage

† Hazard Ratio bezieht sich auf den Vergleich Zontivity-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

‡ Hazard Ratio und p-Wert wurden auf Grundlage des Cox-proportional-Hazard-Modells mit den Kovariablen Behandlung und Stratifizierungsfaktoren (qualifizierende atherosklerotische Erkrankung und geplante Anwendung von Thienopyridin) berechnet

Es zeigte sich ein konsistenter Effekt von Zontivity auf Blutungen der Blutungskategorie GUSTO schwer oder GUSTO moderat relativ zu Placebo über die untersuchten Subpopulationen hinweg.

In der Studie TRA 2°P - TIMI 50 unterzogen sich 367 der Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte einer CABG. Die Prozentsätze der Patienten, die sich einer CABG unterzogen und bei denen CABG-bedingte Blutungen auftraten, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Anteile waren zwischen Zontivity und Placebo ähnlich.

Tabelle 3: CABG-bedingte Blutungsereignisse

Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte		
	Placebo (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Endpunkte	Patienten mit Ereignissen (%)	Patienten mit Ereignissen (%)
TIMI Blutungs-Kategorie		
Major	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Gesamtpopulation		
	Placebo (n = 230)	Zontivity (n = 189)
TIMI Blutungs-Kategorie		
Major	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Blutungsereignisse wurden genauso behandelt wie bei anderen Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Behandlung der Ursache der Blutung bei gleichzeitiger unterstützender Behandlung.

Absetzen des Arzneimittels

Der Anteil der Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte, die die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen absetzten, betrug 6,8 % unter Zontivity und 6,9 % unter Placebo. Blutungen waren in beiden Behandlungsarmen die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen der Studienmedikation führte (3,0 % unter Zontivity und 1,8 % unter Placebo).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Thrombozytenhemmung erfolgt graduell und ist reversibel. Eine vermutete Überdosierung sollte symptomatisch behandelt werden.

Da Vorapaxar größtenteils an Protein gebunden vorliegt, stellt eine Hämodialyse wahrscheinlich keine wirksame Behandlungsmethode bei einer Überdosierung dar.

Beim Menschen wurde Vorapaxar als Einzeldosen von bis zu 120 mg und Tagesdosen von 5 mg über einen Zeitraum bis zu 4 Wochen gegeben, ohne dass dosisabhängige unerwünschte Ereignisse beobachtet oder spezifische Risiken identifiziert wurden.

Eine Thrombozytentransfusion kann als unterstützende Therapie erwogen werden, sollte ein Blutungsereignis eintreten (siehe Abschnitt 5.3).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC26.

Wirkmechanismus

Vorapaxar ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der PAR-1-Rezeptoren auf Thrombozyten, die durch Thrombin aktiviert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Vorapaxar inhibiert die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation in *In-vitro*-Studien. Vorapaxar inhibiert darüber hinaus die durch thrombinrezeptoraktivierendes Peptid (TRAP) induzierte Thrombozytenaggregation ohne Koagulationsparameter zu beeinflussen. Vorapaxar inhibiert nicht die über andere Agonisten induzierte Thrombozytenaggregation, wie z. B. über Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen oder Thromboxanmimetika.

Bei einer täglichen Dosis von 2,5 mg Vorapaxarsulfat (entsprechend 2,08 mg Vorapaxar) wird innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn durchweg eine Inhibition der TRAP-induzierten Thrombozytenaggregation von $\geq 80\%$ erreicht. Die Dauer der Thrombozytenfunktionshemmung ist dosis- und konzentrationsabhängig. Die Inhibition der TRAP-induzierten Thrombozytenaggregation kann auf einem Niveau von $\geq 80\%$ 2 bis 4 Wochen nach Absetzen der täglichen Dosis von 2,5 mg Vorapaxarsulfat anhalten. Die Dauer dieser pharmakodynamischen Wirkungen entspricht der Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels.

Entsprechend seinem selektiven molekularen Ziel (PAR-1) hat Vorapaxar keinen Effekt auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in gesunden Probanden und Patienten.

Nach Gabe von Vorapaxar in Einzel- oder Mehrfachdosen (28 Tage) kam es in Studien mit gesunden Freiwilligen zu keiner Änderung des P-Selektin der Thrombozyten, der Expression des löslichen CD40-Liganden (sCD40L) oder der Koagulationsparameter (TZ, PT, aPTT, ACT, ECT).

Bei Patienten, die in klinischen Phase-2/3-Studien Vorapaxar erhielten, wurden keine nennenswerten Änderungen der Konzentrationen von P-Selektin, sCD40L und hs-CRP beobachtet.

Untersuchung der Wirkung von Zontivity auf das QTc-Intervall

In einer eingehenden QT-Studie sowie in anderen Studien wurde die Wirkung von Vorapaxar auf das QTc-Intervall untersucht. Bei Gabe von Einzeldosen bis 120 mg hatte Vorapaxar keinen Effekt auf das QTc-Intervall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde gezeigt, dass Zontivity die Rate des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem (CV) Tod, MI, Schlaganfall und dringender koronarer Revaskularisierung reduziert.

Der klinische Nachweis der Wirkung von Zontivity bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (definiert als spontaner MI ≥ 2 Wochen, aber ≤ 12 Monate zurückliegend) wurde in der Studie TRA 2°P – TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) erbracht. TRA 2°P – TIMI 50 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit symptomatischer oder anamnestisch bekannter Atherosklerose der koronaren, zerebralen oder peripheren Blutgefäße. Die Patienten wurden zusätzlich zu einer Standardtherapie randomisiert einer täglichen Behandlung mit 2,5 mg Vorapaxarsulfat (n = 13.225) oder Placebo (n = 13.224) zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie bestand aus der Kombination kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall und koronarer Revaskularisierung. Die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, MI und Schlaganfall wurde als sekundärer Endpunkt festgelegt. Die mediane Behandlungsdauer mit Vorapaxar war 823 Tage (Quartilsabstand: 645-1.016 Tage).

Die Ergebnisse des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkts zeigen eine 3-Jahres-Kaplan-Meier(K-M)-Ereignisrate von 11,2 % in der Zontivity-Gruppe im Vergleich zu 12,4 % in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,82 – 0,95; p = 0,001); es zeigte sich eine Überlegenheit von Zontivity gegenüber Placebo in der Prävention von CV Tod, MI, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisierung.

Die Ergebnisse des maßgeblichen sekundären Wirksamkeitsendpunkts zeigen eine 3-Jahres-K-M-Ereignisrate von 9,3 % in der Zontivity-Gruppe im Vergleich zu 10,5 % in der Placebo-Gruppe (HR: 0,87; 95%-KI: 0,80 – 0,94; p < 0,001).

Obwohl die Studie TRA 2°P - TIMI 50 nicht auf die Untersuchung des relativen Nutzens von Zontivity für einzelne Patienten-Subgruppen ausgelegt war, war der Nutzen am deutlichsten bei Patienten, die aufgrund eines kürzlich erlittenen MI (spontaner MI ≥ 2 Wochen und ≤ 12 Monate vor Rekrutierung; Post-MI- oder pAVK-Patientenpopulation) ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte in die Studie eingeschlossen worden waren. Von diesen Patienten erhielten 10.080 Zontivity (8.458 Post-MI und 1.622 pAVK) und 10.090 erhielten Placebo (8.439 Post-MI und 1.651 pAVK) zusätzlich zur Standardtherapie einschließlich einer thrombozytenhemmenden Therapie mit Acetylsalicylsäure und Thienopyridin. Von den Patienten mit MI ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte erhielten bei Aufnahme in die Studie 21 % der Patienten Acetylsalicylsäure ohne ein Thienopyridin, 1 % der Patienten ein Thienopyridin ohne Acetylsalicylsäure und 77 % sowohl Acetylsalicylsäure als auch ein Thienopyridin. Von den Patienten mit pAVK ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte erhielten bei Aufnahme in die Studie 61 % der Patienten Acetylsalicylsäure ohne ein Thienopyridin, 8 % der Patienten ein Thienopyridin ohne Acetylsalicylsäure und 27 % sowohl Acetylsalicylsäure als auch ein Thienopyridin. Die mediane Behandlungsdauer mit Zontivity betrug bei Post-MI- und pAVK-Patienten 2,5 Jahre (bis zu 4 Jahre). Diese Hintergrundtherapie wurde während der Studie nach Ermessen des Arztes entsprechend des Therapiestandards weitergeführt.

In der Post-MI-Patientenpopulation ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte waren 88 % Kaukasier, 20 % Frauen und 29 % der Patienten ≥ 65 Jahre mit einem medianen Alter von 58 Jahren. Die Population schloss Patienten mit Diabetes mellitus (21 %) und Bluthochdruck (62 %) ein. Der mediane Body-Mass-Index lag bei 28.

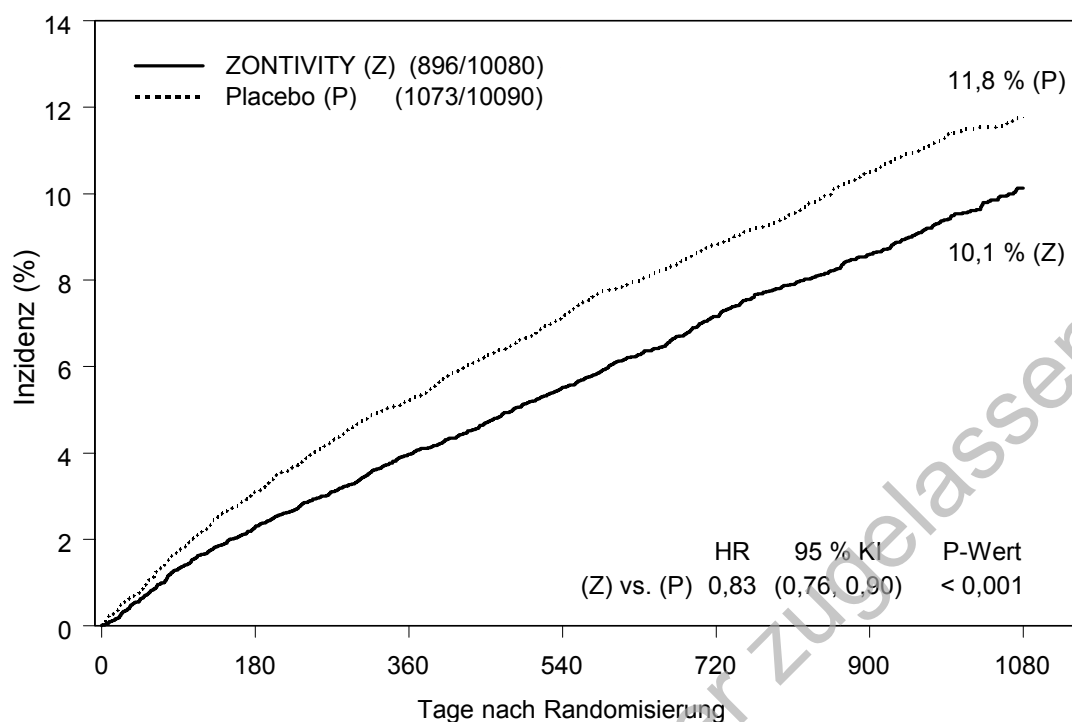
In der pAVK-Patientenpopulation ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte waren 90 % Kaukasier, 29 % Frauen und 57 % der Patienten ≥ 65 Jahren mit einem medianen Alter von 66 Jahre. Die Population schloss Patienten mit Diabetes mellitus (35 %) und Bluthochdruck (82 %) ein. Der mediane Body-Mass-Index lag bei 27.

Die Ergebnisse in der Kohorte der Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte waren bezüglich der kombinierten primären und maßgeblichen sekundären Endpunkte vergleichbar mit denen in der Gesamtpopulation (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4).

Bei Patienten mit MI als Qualifikationskriterium wurde die Behandlung mit Zontivity frühestens 2 Wochen nach dem MI und innerhalb der ersten 12 Monate nach dem akuten Ereignis begonnen. Innerhalb dieses Zeitraums war der Effekt ähnlich, unabhängig von der Zeitdauer zwischen dem qualifizierenden MI und dem Beginn der Therapie mit Zontivity.

Es konnte gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Vorapaxar auf den primären und maßgeblichen sekundären Endpunkt während der gesamten Studie TRA 2°P - TIMI 50 dauerhaft anhielt.

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten Auftreten von CV Tod, MI, Schlaganfall oder Durchführung einer koronaren Revaskularisierung bei Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte



Anzahl mit Risiko:

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

Tabelle 4: Primäre und maßgebliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei Post-MI-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte

Endpunkte	Placebo (n = 10.090)		Zontivity (n = 10.080)		Hazard Ratio ^{†,§} (95 % KI)	p-Wert [§]
	Patienten mit Ereignissen* (%)	K-M % [†]	Patienten mit Ereignissen* (%)	K-M % [†]		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt (CV Tod / MI / Schlaganfall / koronare Revaskularisierung)	1.073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76 - 0,90)	< 0,001
CV Tod	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
MI	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Schlaganfall	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
koronare Revaskularisierung	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Maßgeblicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkt (CV Tod / MI / Schlaganfall)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73 - 0,89)	< 0,001

	Placebo (n = 10.090)		Zontivity (n = 10.080)			
Endpunkte	Patienten mit Ereignissen* (%)	K-M % [†]	Patienten mit Ereignissen* (%)	K-M % [†]	Hazard Ratio ^{‡,§} (95 % KI)	p-Wert [§]
CV Tod	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
MI	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Schlaganfall	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Jeder Patient wurde in der Zusammenfassung der Komponenten, die zum primären Wirksamkeitsendpunkt beitrugen, nur einmal gezählt (erste Ereigniskomponente)

[†] K-M-Schätzung über 1.080 Tage

[‡] Hazard Ratio bezieht sich auf den Vergleich Zontivity-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

[§] Cox-proportional-Hazard-Modell mit den Kovariablen Behandlung und Stratifizierungsfaktor (qualifizierende atherosklerotische Erkrankung und geplante Anwendung von Thienopyridin)

In der Kohorte der Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte zeigte die Analyse des klinischen Nettoergebnisses auf Grundlage des mehrfachen Auftretens von Endpunkten (CV Tod/MI/Schlaganfall/Blutung GUSTO-Kategorie schwer) ein über die Zeit konstantes Ergebnis an jedem der untersuchten zensierten Zeitpunkte (12, 18, 24, 30 und 36 Monate) in kumulativen Intervallen zu 6 Monaten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Mehrfaches Auftreten klinischer Nettoergebnisse (CV Tod/MI/Schlaganfall/Blutung GUSTO-Kategorie schwer*) bei Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte

	Placebo n = 10.049	Zontivity n = 10.059	Hazard Ratio ^{†,‡} (95 % KI)	p-Wert [‡]
Randomisierung bis 12 Monate				
Gesamtzahl der Ereignisse	474	401	0,83 (0,73 - 0,95)	0,008
Patienten mit nur einem Ereignis	337	269		
Patienten mit zwei Ereignissen	49	47		
Patienten mit ≥ 3 Ereignissen	11	12		
Randomisierung bis 18 Monate				
Gesamtzahl der Ereignisse	703	564	0,79 (0,71 - 0,89)	< 0,001
Patienten mit nur einem Ereignis	463	361		
Patienten mit zwei Ereignissen	82	67		
Patienten mit ≥ 3 Ereignissen	21	21		
Randomisierung bis 24 Monate				
Gesamtzahl der Ereignisse	903	741	0,81 (0,73 - 0,89)	< 0,001
Patienten mit nur einem Ereignis	554	456		
Patienten mit zwei Ereignissen	114	80		
Patienten mit ≥ 3 Ereignissen	34	38		
Randomisierung bis 30 Monate				
Gesamtzahl der Ereignisse	1.070	893	0,82 (0,75 - 0,90)	< 0,001
Patienten mit nur einem Ereignis	658	524		
Patienten mit zwei Ereignissen	121	102		
Patienten mit ≥ 3 Ereignissen	46	48		
Randomisierung bis 36 Monate				
Gesamtzahl der Ereignisse	1.166	987	0,83 (0,76 - 0,91)	< 0,001
Patienten mit nur einem Ereignis	700	569		
Patienten mit zwei Ereignissen	138	112		
Patienten mit ≥ 3 Ereignissen	52	55		

* Schließt alle Ereignisse von CV Tod, MI, Schlaganfall und Blutungen der GUSTO-Kategorie schwer bis zum jeweiligen in der Tabelle angegebenen Zeitpunkt ein.

† Hazard Ratio bezieht sich auf den Vergleich Vorapaxar-Gruppe vs. Placebo-Gruppe

‡ Hazard Ratio und p-Wert wurden auf Grundlage des Andersen-Gill-Modells mit den Kovariablen Behandlung und Stratifizierungsfaktor (geplante Anwendung von Thienopyridin) berechnet.

Eine Analyse zum mehrfachen Auftreten der bewerteten Endpunkte bei Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte zeigte eine Reduzierung der Inzidenz rezidivierender Ereignisse unter Zontivity.

Unter den Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte scheint Zontivity die Rate eindeutiger Stent-Thrombosen (HR 0,71 (0,51-0,99) für die Einstufung "definitiv") gegenüber Placebo bei jenen Patienten zu reduzieren, die vor oder während der Studie einen Stent erhielten.

Bei Patienten mit pAVK in der Vorgeschichte, aber ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte, die auf Vorapaxar randomisiert waren, wurden weniger periphere Revaskularisationen durchgeführt (3-Jahres-Kaplan-Meier-Raten: 15,4 % vs. 19,3 %; HR: 0,82; 95%-KI: 0,71 - 0,94; $p = 0,005$) und es kam zu weniger Hospitalisierungen aufgrund akuter Ischämien der Gliedmaßen (2,0 % vs. 3,3 %; HR: 0,59 [0,40 - 0,86]; $p = 0,007$) als bei Patienten, die auf Placebo randomisiert waren.

Der Therapieeffekt von Zontivity entsprach bei vielen Subgruppen (unter anderem Geschlecht, Alter, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Tabakkonsum und Begleittherapie bei Studienbeginn einschließlich Thienopyridin, Acetylsalicylsäure und Statine) den Gesamtergebnissen.

Unter den in die Studie TRA 2°P - TIMI 50 eingeschlossenen Patienten hatten jene mit einem ischämischem Schlaganfall in der Vorgeschichte eine höhere 3-Jahres- K-M-Ereignisrate für intrakranielle Blutungen unter Behandlung mit Zontivity plus Standardtherapie (2,7 %) als unter Standardtherapie alleine (0,9 %). Bei Post-MI- oder pAVK-Patienten ohne Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte lagen die 3-Jahres- K-M-Ereignisraten für intrakranielle Blutungen bei 0,6 % für die Behandlung mit Zontivity plus Standardtherapie und 0,5 % für die Standardtherapie alleine.

In der Studie TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), in die Patienten mit NSTEMI-ACS (Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung) eingeschlossen wurden, die überwiegend bzgl. Thrombozytenaggregationshemmern naïve waren, wurde Vorapaxar mit einer Initialdosis von 40 mg und einer Erhaltungsdosis von 2,5 mg pro Tag gegeben, zusätzlich zur Standardtherapie. Die Vorapaxar-Therapie wurde innerhalb von 24 Stunden nach NSTEMI-ACS initiiert. In dieser Studie wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall, dringende koronare Revaskularisierung und rezidivierende Ischämie mit Rehospitalisierung) nicht erreicht und das Risiko für Blutungen der Kategorien GUSTO moderat- und GUSTO schwer Blutungen war erhöht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zontivity eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Vorbeugung arterieller Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 2,5 mg Vorapaxarsulfat wird Vorapaxar rasch resorbiert. Die Spitzenkonzentration wird in nüchternem Zustand nach einer medianen t_{max} von 1 Stunde erreicht (Bereich: 1 bis 2). Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Vorapaxar aus der 2,5mg-Dosis Vorapaxarsulfat beträgt 100 %.

Eine Einnahme von Vorapaxar zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner nennenswerten Änderung der AUC bei einer geringen Abnahme von C_{max} (21 %) und einer verzögerten t_{max} (45 Minuten). Zontivity kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Aluminiumhydroxid/Magnesiumkarbonat-Antazidums oder eines Protonenpumpeninhibitors (Pantoprazol) beeinflusste die AUC von Vorapaxar nicht, bei einer geringen Abnahme von C_{max} . Zontivity kann daher unabhängig von der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die den pH im Magen erhöhen (Antazida oder Protonenpumpeninhibitor), angewendet werden.

Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Vorapaxar beträgt ca. 424 Liter. Vorapaxar und dessen zirkulierender aktiver Hauptmetabolit M20 sind weitestgehend (≥ 99 %) an humane Plasmaproteine gebunden. Vorapaxar ist weitgehend an humanes Serumalbumin gebunden und verteilt sich nicht bevorzugt in den roten Blutzellen.

Biotransformation

Vorapaxar wird durch Metabolisierung eliminiert, wobei CYP3A4 und CYP2J2 für die Bildung von M20, dem zirkulierenden aktiven Hauptmetaboliten, und M19, dem in den Fäzes identifizierten Hauptmetaboliten, verantwortlich sind. Die systemische Exposition gegenüber M20 beträgt ca. 20 % der von Vorapaxar.

Elimination

Die Elimination erfolgt primär über die Fäzes, wobei ein Wiederfinden von ca. 91,5 % der radioaktiv markierten Dosen in den Fäzes vorhergesagt wird, im Vergleich zu 8,5 % im Urin. Vorapaxar wird hauptsächlich in Form seiner Metabolite eliminiert, wobei kein Vorapaxar im Urin nachgewiesen wurde. Die apparente terminale Halbwertszeit beträgt 187 Stunden (Bereich: 115-317 Stunden), ähnlich jener seines aktiven Metaboliten.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Vorapaxar steigt annähernd dosisproportional nach Einzeldosen von 1 bis 40 mg und Mehrfachdosen von 0,5 bis 2,5 mg Vorapaxarsulfat. Die systemische Pharmakokinetik von Vorapaxar ist linear wobei die Akkumulation (6-fach) aus Daten mit Einzel- und Mehrfachdosen abgeleitet werden kann. Der Steady-state wird bei einmal täglicher Gabe nach 21 Tagen erreicht.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen einer Nieren- (terminale Niereninsuffizienz mit Hämodialyse) und Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Vorapaxar wurden in speziellen Pharmakokinetikstudien untersucht und sind nachfolgend zusammengefasst:

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Vorapaxar bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), die sich einer Hämodialyse unterziehen, ähnelt der Pharmakokinetik bei gesunden Probanden. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen mit Verwendung von Daten gesunder Probanden und Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung wird geschätzt, dass die mittlere AUC von Vorapaxar bei Patienten mit leichter (17 %) und mäßiger (34 %) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion höher ist. Diese Unterschiede werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ist begrenzt. Zontivity sollte daher mit Vorsicht bei solchen Patienten angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Vorapaxar ist bei Patienten mit leichter (Child Pugh, 5 bis 6 Punkte) bis mäßiger (Child Pugh, 7 bis 9 Punkte) Leberfunktionsstörung ähnlich wie bei gesunden Personen. Eine verminderte Leberfunktion ist ein Risikofaktor für Blutungen und sollte vor Beginn einer Behandlung mit Zontivity berücksichtigt werden. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollte Zontivity mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh, 10 bis 15 Punkte) ist Zontivity kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit wurden als Faktoren im Rahmen des populationspharmakokinetischen Modells zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Vorapaxar bei gesunden Probanden und Patienten berücksichtigt:

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Vorapaxar ist bei älteren Patienten, einschließlich ≥ 75 Jahre, und jüngeren Patienten ähnlich. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlecht

Die mittlere geschätzte $C_{\max}$ und AUC von Vorapaxar waren bei Frauen um 30 % bzw. 32 % höher als bei Männern. Diese Unterschiede werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Körpergewicht

Die mittlere geschätzte $C_{\max}$ und AUC von Vorapaxar waren bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg um 35 % bzw. 33 % höher als bei Patienten mit einem Körpergewicht von 60-100 kg. Im Vergleich dazu wird die Exposition gegenüber Vorapaxar (AUC und $C_{\max}$) bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg um 19-21 % niedriger geschätzt als bei Patienten mit einem von Körpergewicht 60-100 kg. Im allgemeinen ist ein Körpergewicht < 60 kg ein Risikofaktor für Blutungen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg sollte Zontivity mit Vorsicht angewendet werden.

Ethnische Zugehörigkeit

Die mittlere geschätzte $C_{\max}$ und AUC von Vorapaxar waren bei asiatischen Patienten um 24 % bzw. 22 % höher als bei Kaukasiern. Die Exposition gegenüber Vorapaxar (AUC und $C_{\max}$) wird bei Patienten mit afrikanischer Abstammung um 17-19 % niedriger geschätzt als bei Kaukasiern. Diese Unterschiede werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittelinteraktionen

Effekt von Vorapaxar auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien zum Metabolismus zeigen, dass eine klinisch signifikante Inhibition des humanen CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 durch Vorapaxar unwahrscheinlich ist. Es wird keine klinisch bedeutsame Inhibition von CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 oder CYP2D6 durch M20 erwartet. Darüber hinaus wird keine klinisch bedeutsame Inhibition von OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 und OCT2 durch Vorapaxar oder M20 erwartet. Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten ist eine Induktion der Metabolisierung von Arzneimitteln, die durch die bedeutendsten CYP-Isoformen verstoffwechselt werden, aufgrund einer Daueranwendung von Vorapaxar unwahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Toxizitätsstudien an Nagern und Affen waren bei wiederholter oraler Gabe die wesentlichen Befunde, die mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht werden eine Hyperplasie der Harnblase und des Harnleiters bei Mäusen, Thromben in den Lebergefäßen, lymphoide Nekrosen und retinale Vakuolisierung bei Ratten und Phospholipidose bei allen Spezies. Die Phospholipidose tritt mit einer akzeptablen Sicherheitsmarge zwischen Tier und Mensch auf und war reversibel. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist momentan unklar.

In Untersuchungen zur embryonalen/fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurden keine Schäden festgestellt bei Expositionen, die ausreichend über die humane Exposition bei empfohlener Dosierung hinausgingen. Prä- und Postnatalstudien bei Ratten zeigten nur einige inkonsistente Effekte auf die Entwicklung bei Expositionen, die ausreichend über die humane Exposition bei der empfohlenen Dosierung von 2,08 mg Vorapaxar hinausgingen. Die insgesamt niedrigste Testkonzentration bei der keine Wirkung auf die prä- und postnatale Entwicklung beobachtet wurde, betrug 5 mg/kg/Tag (6,8faches [weibliche Tiere] der Exposition beim Menschen im Steady-state bei einer Dosierung 2,5 mg/Tag).

Vorapaxar hatte keinen Effekt auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten bei Expositionen, bei Expositionen, die ausreichend über die humane Exposition bei empfohlener Dosierung hinausgingen.

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien war Vorapaxar weder mutagen noch genotoxisch.

Nach alleiniger Gabe von 1 mg/kg führte Vorapaxar bei nichthumanen Primaten zu keiner Verlängerung der Blutungszeit. Die Blutungszeit war leicht verlängert bei Anwendung von

Acetylsalicylsäure alleine oder in Kombination mit Vorapaxar. Acetylsalicylsäure, Vorapaxar und Clopidogrel in Kombination verursachten eine signifikante Verlängerung der Blutungszeit. Die Transfusion humanen thrombozytenreichen Plasmas normalisierte die Blutungszeit bei einer partiellen Wiederherstellung der Thrombozytenaggregation ex vivo nach Induktion durch Arachidonsäure, nicht aber bei Induktion durch ADP oder TRAP. Thrombozytenarmes Plasma hatte keinen Effekt auf die Blutungszeit oder die Thrombozytenaggregation. (Siehe Abschnitt 4.4).

In einer zweijährigen Studie an Ratten und Mäusen wurden bei oralen Dosierungen von bis zu 30 mg/kg/Tag bei Ratten und 15 mg/kg/Tag bei Mäusen (8,9faches bzw. 30faches der empfohlenen therapeutischen Exposition im Menschen, basierend auf der Plasma-Exposition von Vorapaxar in Ratten bzw. Mäusen) keine Vorapaxar-bedingten Tumore beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E572)

Tablettenüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen zu 7, 28, 30 und 100 Filtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen zu 10 und 50 Filtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zontivity 2 mg Filmtabletten
Vorapaxar

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,08 mg Vorapaxar (als Vorapaxarsulfat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
7 Filmtabletten
10 x1 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 x1 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/976/001	7 Filmtabletten
EU/1/14/976/002	10 x1 Filmtabletten
EU/1/14/976/003	28 Filmtabletten
EU/1/14/976/004	30 Filmtabletten
EU/1/14/976/005	50 x1 Filmtabletten
EU/1/14/976/006	100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zontivity

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zontivity 2 mg Tabletten
Vorapaxar

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zontivity 2 mg Tabletten
Vorapaxar

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zontivity 2 mg Filmtabletten Vorapaxar

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zontivity und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zontivity beachten?
3. Wie ist Zontivity einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zontivity aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zontivity und wofür wird es angewendet?

Was Zontivity ist

Zontivity enthält einen Wirkstoff namens Vorapaxar, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als „Thrombozytenaggregationshemmer“ bezeichnet werden.

Blutplättchen (Thrombozyten) sind Blutzellen, die an der normalen Blutgerinnung beteiligt sind. Zontivity verhindert, dass die Blutplättchen verklumpen. Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Blutgerinnsel bildet und die Arterien verschließt, wie z. B. die Arterien im Herz.

Wofür Zontivity angewendet wird

Zontivity wird bei Erwachsenen angewendet, die einen Herzinfarkt hatten oder die eine Krankheit haben, die als „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ bezeichnet wird (auch bekannt als Durchblutungsstörung in den Beinen).

Zontivity wird angewendet, um die Wahrscheinlichkeit zu senken, dass Sie

- einen weiteren Herzinfarkt oder Schlaganfall erleiden
- an einem Herzinfarkt versterben
- sich dringend einer Operation unterziehen müssen, um verschlossene Arterien im Herz zu öffnen.

Ihr Arzt wird Ihnen außerdem Hinweise bezüglich Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel (andere Thrombozytenaggregationshemmer), die Sie gegebenenfalls zusammen mit Zontivity einnehmen müssen, geben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zontivity beachten?

Zontivity darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie bereits einmal einen Schlaganfall oder „Mini-Schlaganfall“ (auch „transitorische ischämische Attacke“ oder „TIA“ genannt) hatten
- wenn Sie bereits einmal eine Hirnblutung hatten
- wenn Sie momentan ungewöhnliche Blutungen haben, z. B. im Gehirn, Magen oder Darm
- wenn Sie allergisch gegen Vorapaxarsulfat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben

Nehmen Sie Zontivity nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zontivity einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zontivity einnehmen, wenn Sie:

- in der Vergangenheit Probleme mit Blutungen hatten
- vor Kurzem eine schwere Verletzung oder Operation hatten
- beabsichtigen, sich einer Operation, einschließlich Zahnoperationen, zu unterziehen
- bereits einmal ein Magengeschwür oder kleine Wucherungen im Darm (sogenannte Darmpolypen) hatten
- vor Kurzem Blutungen in Magen oder Darm hatten
- ein aktives Magengeschwür oder aktives Geschwür im Zwölffingerdarm haben
- Leber- oder Nierenprobleme haben
- ein Körpergewicht von unter 60 kg haben
- älter sind als 75 Jahre

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zontivity einnehmen.

Teilen Sie jedem Ihrer Ärzte oder Zahnärzte mit, dass Sie Zontivity einnehmen. Diese sollten erst mit dem Arzt sprechen, der Ihnen Zontivity verschrieben hat, bevor Sie sich einer Operation oder einem invasiven Eingriff unterziehen. Ihr Arzt wird Ihnen gegebenenfalls dazu raten, Zontivity vor der Operation abzusetzen.

Wenn Sie einen Schlaganfall, „Mini-Schlaganfall“ oder eine Hirnblutung haben während Sie Zontivity einnehmen, sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Zontivity beenden. Halten Sie sich beim Absetzen von Zontivity an die Anweisungen Ihres Arztes.

Im Allgemeinen steigt das Blutungsrisiko durch die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern, ein höheres Lebensalter oder ein geringes Körpergewicht. Ihr Arzt wird entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

Zontivity wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Zontivity bei Kindern und Jugendlichen sicher und wirksam ist.

Einnahme von Zontivity zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Zontivity könnte die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen oder andere Arzneimittel könnten die Wirkung von Zontivity beeinflussen. Nehmen Sie Zontivity nicht ein, wenn Sie momentan mit Prasugrel oder Ticagrelor (andere Wirkstoffe zur Thrombozytenaggregationshemmung) behandelt

werden. Wenn Ihr Arzt Ihnen Prasugrel oder Ticagrelor verschreibt, nehmen Sie Zontivity nicht weiter ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen wenn Sie folgendes einnehmen:

- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol (wird zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet)
- Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir (wird zur Behandlung von HIV/AIDS verwendet)
- Boceprevir, Telaprevir (wird zur Behandlung von Hepatitis C verwendet)
- Carbamazepin, Phenytoin (Antiepileptika)
- Clarithromycin, Telithromycin (wird zur Behandlung von Infektionen verwendet)
- Rifampin (wird zur Behandlung von Tuberkulose und einigen anderen Infektionen verwendet)
- Nefazodon (wird zur Behandlung von Depressionen verwendet)
- Gegen Magensäure wirkende Mittel und Pantoprazol (wird zur Behandlung von Magenverstimmung verwendet)
- Digoxin (wird zur Behandlung von Herzschwäche verwendet)
- Warfarin, andere Gerinnungshemmer zum Einnehmen, Heparin oder niedermolekulares Heparin (Mittel zur Blutverdünnung)

Wenn Sie nicht sicher sind, ob Ihre Arzneimittel in obiger Liste aufgeführt sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Es empfiehlt sich, die Arzneimittel zu kennen, die Sie einnehmen. Führen Sie eine Liste, die Sie Ihrem Arzt oder Apotheker zeigen können, wenn Sie ein neues Arzneimittel verschrieben bekommen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Zontivity Ihrem ungeborenen Kind schadet. Sie werden zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie Zontivity einnehmen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen, weil nicht bekannt ist, ob Zontivity in Ihre Muttermilch übertritt. Sie werden zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie weiterhin Zontivity einnehmen oder weiter stillen. Sie sollten nicht beides tun.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Zontivity Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Zontivity enthält Lactose

Bitte nehmen Sie Zontivity daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Zontivity einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 1 Tablette, die zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden kann.

Es kann mindestens 7 Tage dauern, bis Zontivity zu wirken beginnt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie Zontivity für mehr als 24 Monate einnehmen sollten.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie während der Einnahme von Zontivity auch Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder beides einnehmen sollten.

Wenn Sie eine größere Menge von Zontivity eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Zontivity eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder begeben Sie sich in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Packung dieses Arzneimittels mit. Sie könnten ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zontivity vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich wieder daran erinnern. Wenn dies jedoch innerhalb von 12 Stunden vor der nächsten Einnahme geschieht, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (zwei Tabletten zur gleichen Zeit), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zontivity abbrechen

- Brechen Sie die Einnahme von Zontivity nicht ab, ohne vorher Rücksprache mit dem Arzt zu nehmen, der Ihnen Zontivity verschrieben hat.
- Nehmen Sie Zontivity regelmäßig ein und so lange, wie Sie es von Ihrem Arzt weiter verschrieben bekommen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Anzeichen eines Schlaganfalls bemerken, der gelegentlich auftritt:

- plötzliches Gefühl der Taubheit oder Schwäche in Arm, Bein oder Gesicht, insbesondere, wenn nur eine Körperseite betroffen ist
- plötzliche Verwirrung, Schwierigkeiten beim Sprechen oder beim Verstehen anderer
- plötzliche Schwierigkeiten beim Laufen, Verlust des Gleichgewichts oder der Koordination
- plötzliches Schwindelgefühl oder plötzliche schwere Kopfschmerzen ohne bekannte Ursache

Schwere Blutungen treten gelegentlich auf, können aber lebensbedrohlich sein. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Einnahme folgende Beschwerden oder Anzeichen von Blutungen bemerken:

- Blutungen, die stark sind oder die Sie nicht unter Kontrolle bringen können
- unerwartete oder lang anhaltende Blutungen
- rosa, roter oder brauner Urin
- Erbrechen von Blut oder Aussehen Ihres Erbrochenen wie „Kaffeesatz“
- roter oder schwarzer Stuhl (sieht aus wie Teer)
- Aushusten von Blut oder Blutgerinnseln

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Nasenbluten
- Blutergüsse

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- niedrige Zahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Zahnfleischbluten
- Blutungen im Auge

- stärkere Blutungen als gewöhnlich nach Schnitten oder Wunden
- Doppeltsehen
- Entzündung des Magens

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zontivity aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „Verw. bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „Verw. Bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zontivity enthält

- Der Wirkstoff ist: Vorapaxarsulfat. Jede Tablette enthält 2,08 mg Vorapaxar (als Vorapaxarsulfat)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat; mikrokristalline Cellulose (E460); Croscarmellose-Natrium (E468); Povidon (E1201); Magnesiumstearat (E572).

Tablettenüberzug: Lactose-Monohydrat; Hypromellose (E464); Titandioxid (E171); Triacetin (E1518); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Zontivity aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind gelb, oval, 8,48 mm x 4,76 mm groß mit „351“ und auf der einen Seite und MSD-Logo auf der anderen Seite.

Packungsgrößen

Packungen zu 7, 28, 30 und 100 Tabletten in Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen zu 10 und 50 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.