

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 ischämischen 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 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 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterverpackungen.
Packungen zu 10 und 50 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterverpackungen 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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)
dpoс_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
dpoс_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoс_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
dpoс_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.