

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Hazard Ratio ^{†,‡} (95 % BI)	p-waarde [‡]
Randomisatie naar 30 maanden				
Totaal aantal voorvallen	1070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	< 0,001
Patiënten met slechts een voorval	658	524		
Patiënten met twee voorvallen	121	102		
Patiënten met ≥ 3 voorvallen	46	48		
Randomisatie naar 36 maanden				
Totaal aantal voorvallen	1166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	< 0,001
Patiënten met slechts een voorval	700	569		
Patiënten met twee voorvallen	138	112		
Patiënten met ≥ 3 voorvallen	52	55		

* Omvat alle voorvallen van cardiovasculair overlijden, MI, beroerte en GUSTO Ernstig tot elk tijdpunt zoals aangegeven in de tabel.

† Hazard Ratio is vorapaxargroep versus placebogroep.

‡ Hazard Ratio en p-waarde werden berekend gebaseerd op Andersen-Gillmodel met de covariatenbehandeling en stratificatiefactor (gepland gebruik van thiënoprydine).

Bij post-MI- of PAV-patiënten zonder voorgeschiedenis van beroerte of TIA geeft een analyse van meerdere gevallen van vastgestelde eindpunten aan dat Zontivity geassocieerd werd met een vermindering van de incidentie van terugkerende voorvallen.

Bij post-MI- of PAV-patiënten zonder voorgeschiedenis van beroerte of TIA bleek Zontivity het aantal bevestigde gevallen van stenttrombose (HR 0,71 (0,51-0,99) voor vastgesteld als 'bevestigd') te verminderen in vergelijking met placebo bij proefpersonen die een stent van willekeurig type kregen voorafgaand aan of tijdens het onderzoek.

Patiënten met een voorgeschiedenis van PAV maar zonder voorgeschiedenis van beroerte of TIA gerandomiseerd naar vorapaxar hadden minder perifere revascularisatieprocedures (15,4 % vs. 19,3 %, 3-jaars-K-M-voorvalpercentages; HR 0,82 [0,71-0,94, 95 % BI]; p = 0,005) en minder ziekenhuisopnames voor acute ischemie van de ledematen (2,0 % vs. 3,3 %; HR 0,59 [0,40-0,86]; p = 0,007) dan patiënten gerandomiseerd naar placebo.

Het behandelingseffect van Zontivity was consistent met de totale resultaten in een groot aantal subgroepen, waaronder geslacht; leeftijd; nierfunctiestoornis; medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus; roken; gelijktijdige behandelingen bij baseline, waaronder thiënoprydine, acetylsalicylzuur en statines.

In het TRA 2°P-TIMI 50-onderzoek hadden van de patiënten die in het onderzoek werden ingeschreven, de patiënten met een geschiedenis van ischemische beroerte een hoger 3-jaars-K-M-voorvalpercentage voor ICH bij Zontivity plus standaardzorg (2,7 %) dan bij alleen standaardzorg (0,9 %). Bij post-MI- of PAV-patiënten, zonder voorgeschiedenis van beroerte of TIA, waren de 3-jaars-K-M-voorvalpercentages voor ICH 0,6 % en 0,5 % voor respectievelijk Zontivity plus standaardzorg en alleen standaardzorg.

In het TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)-onderzoek, met patiënten met een NSTEMI (non-ST segment elevation acute coronary syndrome) die grotendeels geen trombocytenuitremmer gebruikten, werd met vorapaxar, met een oplaaddosis van 40 mg en daarna een onderhoudsdosis van 2,5 mg/dag naast de standaardzorg, gestart binnen 24 uur na NSTEMI, het primaire werkzaamheidseindpunt (cardiovasculair overlijden, MI, beroerte, dringende coronaire revascularisatie en terugkerende ischemie met heropname in het ziekenhuis) niet bereikt en was er een verhoogd risico op GUSTO matig ernstige of ernstige bloeding.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zontivity in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis vorapaxarsulfaat 2,5 mg wordt vorapaxar snel geabsorbeerd en piekconcentraties treden op in een mediane t_{max} van 1 uur (bereik: 1 tot 2) onder nuchtere condities. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van vorapaxar uit de 2,5 mg dosis vorapaxarsulfaat is 100 %.

Inname van vorapaxar bij een vetrijke maaltijd had geen belangrijke verandering in AUC tot gevolg, met een lichte (21 %) daling in C_{max} en een vertraagde t_{max} (45 minuten). Zontivity kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Gelijktijdige toediening van een aluminiumhydroxide/magnesiumcarbonaat-antacidum of van een protonpompremmer (pantoprazol) had geen effect op de AUC van vorapaxar, met slechts lichte dalingen in C_{max} . Daarom kan Zontivity worden toegediend zonder rekening te houden met gelijktijdige toediening van middelen die de pH in de maag verhogen (antacidum of protonpompremmer).

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume van vorapaxar is ongeveer 424 liter. Vorapaxar en de belangrijkste circulerende actieve metaboliet, M20, zijn in hoge mate gebonden (≥ 99 %) aan humane plasma-eiwitten. Vorapaxar is in hoge mate gebonden aan humaan serumalbumine en heeft geen voorkeur voor distributie in rode bloedcellen.

Biotransformatie

Vorapaxar wordt geëlimineerd door metabolisering, waarbij CYP3A4 en CYP2J2 verantwoordelijk zijn voor de vorming van M20, de belangrijkste actieve circulerende metaboliet, en M19, de metaboliet die het meest wordt geïdentificeerd in excreta. De systemische blootstelling van M20 is ~20 % van de blootstelling aan vorapaxar.

Eliminatie

De primaire eliminatieroute verloopt via de feces, waarbij wordt voorspeld dat ongeveer 91,5 % van de radioactief gelabelde dosis wordt teruggevonden in de feces, vergeleken met 8,5 % in de urine. Vorapaxar wordt primair geëlimineerd in de vorm van metabolieten, zonder dat vorapaxar in urine wordt gedetecteerd. De schijnbare terminale halfwaardetijd voor vorapaxar is 187 uur (bereik 115-317 uur) en is vergelijkbaar voor de actieve metaboliet.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan vorapaxar neemt op dosisproportionele wijze toe na enkelvoudige doses van 1 tot 40 mg en meervoudige doses van 0,5 tot 2,5 mg van vorapaxarsulfaat. De systemische farmacokinetiek van vorapaxar is lineair met de accumulatie (6-voudig) die voorspelbaar is uit gegevens over enkelvoudige tot meervoudige doseringen. De steady-state wordt 21 dagen na eenmaaldaagse dosering bereikt.

Speciale populaties

De effecten van nierfunctiestoornis (terminale nierziekte (ESRD), waarvoor hemodialyse plaatsvindt) en leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van vorapaxar werden onderzocht in specifieke farmacokinetiekonderzoeken en worden hieronder samengevat:

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van vorapaxar is vergelijkbaar voor patiënten met terminale nierziekte (ESRD) die hemodialyse ondergaan en gezonde proefpersonen. Op basis van analyse van de populatiefarmacokinetiek met gebruik van gegevens van gezonde proefpersonen en patiënten met

atherosclerotische ziekte wordt geschat dat de gemiddelde AUC van vorapaxar hoger is bij patiënten met een lichte (17 %) en matig ernstige (34 %) nierfunctiestoornis dan bij personen met een normale nierfunctie. Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis, waaronder proefpersonen met ESRD. Er is beperkte therapeutische ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met terminale nierziekte. Daarom dient Zontivity met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van vorapaxar is vergelijkbaar voor patiënten met een lichte (Child Pugh, 5 tot 6 punten) tot matig ernstige (Child Pugh, 7 tot 9 punten) leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Verminderde leverfunctie is een risicofactor voor bloedingen en dient in overweging te worden genomen voordat de behandeling met Zontivity wordt gestart. Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Zontivity dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Zontivity is gecontra-indiceerd voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh, 10 tot 15 punten) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leeftijd, geslacht, gewicht en ras werden meegenomen als factoren die werden beoordeeld in het populatiefarmacokinetiekmodel ter evaluatie van de farmacokinetiek van vorapaxar bij gezonde proefpersonen en patiënten:

Ouderen

De farmacokinetiek van vorapaxar is vergelijkbaar voor oudere patiënten, waaronder die van ≥ 75 jaar oud, en jongere patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4).

Geslacht

De gemiddelde geschatte C_{\max} en AUC van vorapaxar waren bij vrouwen respectievelijk 30 % en 32 % hoger dan bij mannen. Deze verschillen worden niet beschouwd als klinisch relevant en er is geen dosisaanpassing nodig.

Gewicht

De gemiddelde geschatte C_{\max} en AUC van vorapaxar waren bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 60 kg respectievelijk 35 % en 33 % hoger dan bij patiënten die 60-100 kg wogen. Ter vergelijking geldt dat de vorapaxarblootstelling (AUC en C_{\max}) naar schatting 19-21 % lager is bij patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg dan bij patiënten die 60-100 kg wegen. Over het algemeen is een lichaamsgewicht van < 60 kg een risicofactor voor bloedingen. Zontivity dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 60 kg.

Ras

De gemiddelde geschatte C_{\max} en AUC van vorapaxar waren bij Aziatische patiënten respectievelijk 24 % en 22 % hoger dan bij blanke patiënten. De vorapaxarblootstelling (AUC en C_{\max}) is naar schatting 17-19 % lager bij patiënten van Afrikaanse afkomst dan bij blanke patiënten. Deze verschillen worden niet beschouwd als klinisch relevant en er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddeleninteracties

Effecten van vorapaxar op andere geneesmiddelen

In vitro-metabolismeonderzoeken tonen aan dat het onwaarschijnlijk is dat vorapaxar klinisch significante remming veroorzaakt van humaan CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Er wordt geen klinisch belangrijke remming van CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 of CYP2D6 door M20 verwacht. Bovendien wordt geen klinisch belangrijke remming van OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 en OCT2 door vorapaxar of M20 verwacht. Op basis van *in vitro*-gegevens is het niet waarschijnlijk dat chronische toediening van vorapaxar het metabolisme induceert van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door belangrijke CYP-isovormen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid.

Bij herhaalde-dosis orale toxiciteitsstudies bij knaagdieren en apen waren de belangrijkste aan de behandeling gerelateerde bevindingen urineblaas- en ureterhyperplasie bij muizen, vaattrombi in de lever, necrose van lymfoïde cellen en retinavacuolisatie bij ratten en fosfolipidose bij alle soorten. Fosfolipidose treedt op met aanvaardbare mens-dier-veiligheidsmarges en was reversibel. De klinische significantie van deze bevinding is momenteel onbekend.

In embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen werden geen defecten waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan blootstelling van mensen bij de aanbevolen dosis bij de mens (recommended human dose, RHD). Pre- en postnatale onderzoeken bij ratten toonden alleen enige inconsistente ontwikkelingseffecten bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan blootstelling van mensen bij de RHD van 2,08 mg vorapaxar. De hoogste dosis waarbij op de pre- en postnatale ontwikkeling geen effect werd gezien, was 5 mg/kg/dag (6,8 maal [vrouwjesdieren] de blootstelling bij de menselijke steady-state van 2,5 mg/dag).

Vorapaxar had geen effecten op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten bij blootstellingen voldoende hoger dan de blootstelling van de mens bij de RHD.

Vorapaxar was niet mutageen of genotoxisch in een reeks *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken.

Vorapaxar verhoogde de bloedingstijd niet bij niet-humane primaten wanneer als enkel middel toegediend in een dosis van 1 mg/kg. De bloedingstijd was iets verlengd bij toediening van enkel acetylsalicylzuur of in combinatie met vorapaxar. De combinatie van acetylsalicylzuur, vorapaxar en clopidogrel had geen significante verlenging van de bloedingstijd tot gevolg. Transfusie van humaan trombocytenrijk plasma normaliseerde de bloedingstijden, waarbij gedeeltelijk herstel van *ex-vivo*-trombocytenaggregatie werd geïnduceerd met arachidonzuur, maar niet werd geïnduceerd met ADP of TRAP. Trombocytenarm plasma had geen effect op de bloedingstijden of de trombocytenaggregatie (zie rubriek 4.4).

Er werden geen vorapaxargerelateerde tumoren waargenomen in 2 jaar durende onderzoeken bij ratten en muizen, bij orale doses tot 30 mg/kg/dag voor ratten en 15 mg/kg/dag voor muizen (8,9 en 30 maal de aanbevolen therapeutische blootstellingen bij mensen op basis van plasmablootstelling aan vorapaxar voor respectievelijk ratten en muizen).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumcroscarmellose (E468)
Povidon (E1201)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 7, 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten in aluminium/aluminium doordrukstrips.
Verpakkingen van 10x1 en 50x1 filmomhulde tabletten in aluminium/aluminium eenheidsdosisdoordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zontivity 2 mg filmomhulde tabletten
vorapaxar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 2,08 mg vorapaxar (als vorapaxarsulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
7 filmomhulde tabletten
10 x 1 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 x 1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/976/001	7 filmomhulde tabletten
EU/1/14/976/002	10 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/14/976/003	28 filmomhulde tabletten
EU/1/14/976/004	30 filmomhulde tabletten
EU/1/14/976/005	50 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/14/976/006	100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zontivity

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zontivity 2 mg tabletten
vorapaxar

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER - eenheidsdosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zontivity 2 mg tabletten
vorapaxar

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zontivity 2 mg filmomhulde tabletten vorapaxar

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zontivity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zontivity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Zontivity?

Zontivity bevat een werkzame stof met de naam vorapaxar en het behoort tot een groep geneesmiddelen die trombocytenuitstroomremmers (plaatjesremmers) worden genoemd.

Bloedplaatjes (trombocyten) zijn bloedcellen die helpen bij de normale bloedstolling. Zontivity voorkomt dat bloedplaatjes aan elkaar vastkleven. Dit vermindert de kans dat zich een bloedstolsel vormt dat de slagaders blokkeert, zoals de slagaders van het hart.

Waarvoor wordt Zontivity gebruikt?

Zontivity wordt gebruikt bij volwassenen die een hartaanval hebben gehad of die een aandoening hebben die 'perifeer arterieel vaatlijden' wordt genoemd (ook wel slechte doorbloeding in de benen of etalagebenen genoemd).

Zontivity wordt gebruikt voor het verminderen van de kans dat u:

- opnieuw een hartaanval of beroerte krijgt
- overlijdt aan een hartaanval
- een dringende operatie nodig heeft om geblokkeerde slagaders in het hart te openen.

Uw arts geeft u ook instructies over acetylsalicylzuur of clopidogrel (andere plaatjesremmers) die u mogelijk samen met Zontivity moet gebruiken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft eerder een beroerte of een 'miniberoerte' (ook wel TIA genoemd) gehad
- U heeft een hersenbloeding gehad

- U heeft op dit moment een ongebruikelijke bloeding, zoals in uw hersenen, maag of darmen
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U heeft een ernstige leverziekte.

Gebruik Zontivity niet als een of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing zijn. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- in het verleden bloedingsproblemen heeft gehad
- onlangs ernstig letsel heeft gehad of een operatie heeft ondergaan
- binnenkort een operatie moet ondergaan. Hieronder valt ook een tandheelkundige operatie
- ooit een maagzweer heeft gehad of poliepen in uw dikke darm (kleine gezwellen)
- recent een maag- of darmbloeding heeft gehad
- een actieve zweer in het maag-darmkanaal heeft
- lever- of nierproblemen heeft
- minder dan 60 kilogram weegt
- ouder bent dan 75 jaar.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als een of meer van de bovenstaande aandoeningen op u van toepassing zijn of als u het niet zeker weet.

Vertel uw artsen en tandartsen dat u Zontivity gebruikt. Zij moeten, voordat u een operatie of een invasieve procedure ondergaat, contact opnemen met de arts die u Zontivity heeft voorgeschreven. Uw arts kan adviseren om met het gebruik van Zontivity te stoppen voor de operatie.

Als u een beroerte, een ‘miniberoerte’ (TIA) of een hersenbloeding krijgt terwijl u Zontivity gebruikt, moet uw arts uw behandeling met Zontivity stopzetten. Houd u aan de instructies van de arts over stoppen met Zontivity.

In het algemeen verhogen het gebruik van plaatjesremmers, een hogere leeftijd of laag lichaamsgewicht het risico op bloedingen. Uw arts beslist of dit geneesmiddel geschikt voor u is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zontivity wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. De reden daarvoor is dat niet bekend is of Zontivity bij kinderen en jongeren tot 18 jaar werkt en veilig is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zontivity nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Zontivity kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken en andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Zontivity werkt. Gebruik Zontivity niet als u al behandeld wordt met prasugrel of ticagrelor (andere plaatjesremmers). Als uw arts u prasugrel of ticagrelor voorschrijft, moet u stoppen met het gebruik van Zontivity en moet u contact opnemen met uw arts.

Het is vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een of meer van de onderstaande middelen gebruikt:

- itraconazol, ketoconazol, posaconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (gebruikt voor de behandeling van hiv-aids)
- boceprevir, telaprevir (gebruikt voor de behandeling van hepatitis C-virusinfecties)
- carbamazepine, fenytoïne (anti-epileptica)
- claritromycine, telithromycine (gebruikt voor de behandeling van infecties)
- rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose en sommige andere infecties)
- nefazodon (gebruikt voor de behandeling van depressie)
- zuurremmers en pantoprazol (gebruikt voor de behandeling van maagklachten)

- digoxine (gebruikt voor de behandeling van hartfalen)
- warfarine, of andere orale antistollingsmiddelen, heparine of laagmoleculairgewichtheparine (bloedverdunders).

Vraag het uw arts of apotheker als u niet zeker weet of uw geneesmiddel hierboven wordt genoemd.

Zorg dat u weet welke geneesmiddelen u gebruikt. Houd er een lijst van bij en laat die aan uw arts en apotheker zien als u een nieuw geneesmiddel krijgt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Zontivity schadelijk is voor uw ongeboren baby. U en uw arts beslissen of u Zontivity gaat gebruiken.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U moet dit doen omdat niet bekend is of Zontivity in uw moedermelk terechtkomt. U en uw arts beslissen of u Zontivity gaat gebruiken, of dat u borstvoeding gaat geven. U mag niet allebei doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zontivity heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

Zontivity en lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neemt u dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Zontivity gebruikt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal per dag één tablet, via de mond ingenomen, met of zonder voedsel.

Het kan ten minste 7 dagen duren voordat Zontivity gaat werken. Uw arts zal bepalen of u Zontivity meer dan 24 maanden moet innemen.

Uw arts zal bepalen of u ook aspirine, clopidogrel, of beide, moet gebruiken samen met Zontivity.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Zontivity gebruikt dan de bedoeling is, bespreek dit dan met een arts of ga direct naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Het is mogelijk dat u een verhoogd risico op bloeding heeft.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een tablet vergeet in te nemen, moet u die innemen zodra u eraan denkt. Als het echter minder dan 12 uur duurt voordat u de volgende tablet moet innemen, moet u de vergeten tablet overslaan.
- Neem geen dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

- Stop niet met het gebruik van Zontivity zonder dit eerst te bespreken met de arts die het u heeft voorgeschreven.
- Gebruik Zontivity met regelmaat en voor zolang als uw arts het blijft voorschrijven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bel onmiddellijk uw arts als u last heeft van een of meer van de volgende verschijnselen van een beroerte. Dit komt soms voor:

- plotseling verdoofd of verzwakt gevoel in uw arm, been of gezicht, vooral als dit aan één kant van het lichaam is
- plotselinge verwardheid, spraakproblemen of problemen met het begrijpen van anderen
- plotselinge problemen met lopen of verlies van evenwicht of coördinatie
- plotselinge duizeligheid of plotselinge ernstige hoofdpijn zonder bekende oorzaak.

Ernstige bloedingen komen soms voor, maar kunnen levensbedreigend zijn.

Bel uw arts onmiddellijk als u een van de volgende klachten of verschijnselen van bloeding heeft terwijl u Zontivity gebruikt:

- bloeding die ernstig is of die u niet onder controle kunt krijgen
- onverwachte bloeding of bloeding die lang duurt
- roze, rode of bruine urine
- overgeven van bloed of uw braaksel ziet eruit als ‘koffiedik’
- rode of zwarte ontlasting (ziet eruit als teer)
- ophoesten van bloed of bloedstolsels.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- bloedneus
- blauwe plekken.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- bloedend tandvlees
- bloeding in uw oog
- sneetjes of wondjes die heviger bloeden dan normaal
- dubbelzien
- ontsteking van de maag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vorapaxarsulfaat. Elke tablet bevat 2,08 mg vorapaxar (als vorapaxarsulfaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat; microkristallijne cellulose (E460); natriumcroscarmellose (E468); povidon (E1201); magnesiumstearaat (E572).

Filmomhulling: lactosemonohydraat; hypromellose (E464); titaandioxide (E171); triacetine (E1518); geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Zontivity eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De tabletten zijn gele, ovale, filmomhulde tabletten met een grootte van 8,48 mm x 4,76 mm, met '351' op de ene zijde en het MSD-logo op de andere zijde.

Verpakkingsgrootten

Verpakkingen van 7, 28, 30 en 100 tabletten in aluminium doordrukstrips.

Verpakkingen van 10 en 50 tabletten in aluminium eenheidsdosisdoordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd