

























**Tabell 4: Primære og sekundære hovedendepunkter relatert til effekt hos post-MI- og PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA**

Endepunkter	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Hazard Ratio <sup>†,‡</sup> (95 % KI)	p-verdi <sup>§</sup>
	Pasienter med hendelser* (%)	K-M % <sup>†</sup>	Pasienter med hendelser* (%)	K-M % <sup>†</sup>		
<b>Primært effektendepunkt (CV død / MI / slag / UCR)</b>	1073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76–0,90)	<0,001
CV død	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
MI	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Slag	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
UCR	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
<b>Sekundært hovedendepunkt relatert til effekt (CV død / MI / slag)<sup>§</sup></b>	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73–0,89)	<0,001
CV død	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
MI	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Slag	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

\* Hver pasient ble kun telt én gang (første hendelse) i summen av hendelser som bidro til det primære effektendepunktet

<sup>†</sup> K-M-estimat etter 1080 dager

<sup>‡</sup> Hazard Ratio er Zontivity-gruppen vs. placebogruppen

<sup>§</sup> Cox proportional hazard-modellen med kovariatene behandling og stratifiseringsfaktorer (kvalifiserer til aterosklerotisk sykdom og planlagt bruk av tienopyridin)

I kohorten med post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA er analysen av klinisk nettoresultat basert på flere typer endepunkter (CV død/MI/slag/alvorlig GUSTO) konstant over tid ved hvert av de undersøkte måletidspunktene (12, 18, 24 og 36 måneder) kumulativt ved 6-måneders intervaller (se tabell 5).

**Tabell 5: Multiple forekomster av klinisk nettoresultat (CV død/MI/slag/alvorlig GUSTO\*) hos Post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA**

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Hazard Ratio <sup>†,‡</sup> (95 % KI)	p-verdi <sup>‡</sup>
<b>Randomisering til 12 måneder</b>				
Totalt antall hendelser	474	401	0,83 (0,73–0,95)	0,008
Pasienter med bare én hendelse	337	269		
Pasienter med to hendelser	49	47		
Pasienter med ≥ 3 hendelser	11	12		
<b>Randomisering til 18 måneder</b>				
Totalt antall hendelser	703	564	0,79 (0,71–0,89)	<0,001

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Hazard Ratio <sup>†,‡</sup> (95 % KI)	p-verdi <sup>‡</sup>
Pasienter med bare én hendelse	463	361		
Pasienter med to hendelser	82	67		
Pasienter med ≥ 3 hendelser	21	21		
Randomisering til 24 måneder				
Totalt antall hendelser	903	741	0,81 (0,73–0,89)	<0,001
Pasienter med bare én hendelse	554	456		
Pasienter med to hendelser	114	80		
Pasienter med ≥ 3 hendelser	34	38		
Randomisering til 30 måneder				
Totalt antall hendelser	1070	893	0,82 (0,75–0,90)	<0,001
Pasienter med bare én hendelse	658	524		
Pasienter med to hendelser	121	102		
Pasienter med ≥ 3 hendelser	46	48		
Randomisering til 36 måneder				
Totalt antall hendelser	1166	987	0,83 (0,76–0,91)	<0,001
Pasienter med bare én hendelse	700	569		
Pasienter med to hendelser	138	112		
Pasienter med ≥ 3 hendelser	52	55		

\* Inkluderer all CV død, MI, slag og alvorlige GUSTO-hendelser frem til hvert tidspunkt som angitt i tabellen.

† Hazard Ratio er vorapaksargruppen vs. placebogruppen.

‡ Hazard Ratio og p-verdi er beregnet basert på Andersen-Gill-modellen med kovariatene behandling og stratifiseringsfaktor (planlagt bruk av tienopyridin).

En analyse av multiple tilfeller av de forhåndsdefinerte endepunktene hos post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA indikerer at Zontivity var assosiert med en reduksjon i forekomst av tilbakevendende hendelser.

Blant post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA fremgikk det at Zontivity reduserte forekomsten av definitiv stenttrombose (HR 0,71 [0,51–0,99] for forhåndsdefinert «definitiv») sammenlignet med placebo hos pasienter som fikk innsatt stent før eller i løpet av studien.

Pasienter med tidligere PAD men uten tidligere slag eller TIA, som ble randomisert til vorapaksar, hadde færre tilfeller av perifer revaskularisering (15,4 % vs. 19,3 %, 3-årig K-M-forekomst, HR 0,82 [0,71–0,94, 95 % KI], P = 0,005) og færre sykehusinnleggelses for akutt iskemi i armer og bein (2,0 % vs. 3,3 %, HR 0,59 [0,40 – 0,86], P = 0,007) enn pasienter som ble randomisert til placebo.

Behandlingseffekten av Zontivity var i overensstemmelse med de samlede resultatene blant mange undergrupper, inkludert kjønn, alder, nyreinsuffisiens, diabetes mellitus i anamnesen, bruk av tobakk, samtidig behandling ved baseline inkludert tienopyridin, acetylsalisylsyre og statiner.

Blant pasientene som ble inkludert i TRA 2 P – TIMI 50-studien, hadde pasientene som tidligere hadde hatt iskemisk hjerneslag, og som fikk Zontivity pluss standardbehandling, høyere 3-årig K-M-forekomst av ICH (2,7 %) sammenlignet med dem som bare fikk standardbehandling (0,9 %). Hos post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA var de 3-årige K-M-forekomstene av ICH hhv. 0,6 % for Zontivity pluss standardbehandling og 0,5 % for standardbehandling alene.

I TRACER-studien (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) bestående av pasienter med NSTEMI (akutt koronarsyndrom uten ST-segmente-elevasjon), som hovedsakelig inkluderte platehemmer-naive pasienter, oppnådde ikke

vorapaksar det primære effektendepunktet (kardiovaskulær død, MI, slag, akutt koronar revaskularisering og tilbakevendende iskemi med gjentatte sykehusinnleggelser), og det var økt risiko for moderat GUSTO eller alvorlig blødning. I denne studien ble vorapaksar administrert som en bolusdose på 40 mg innen 24 timer etter NSTEMI og deretter som vedlikeholdsbehandling på 2,5 mg/dag i tillegg til standardbehandling.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zontivity på forebygging av arteriell tromboembolisme i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrering av en 2,5 mg enkeltdose vorapaksarsulfat ble vorapaksar raskt absorbert, og maksimale konsentrasjoner forekom etter en median  $t_{max}$  på 1 time (spredning: 1 til 2) i fastende tilstand. Gjennomsnittlig, absolutt biotilgjengelighet av vorapaksar fra en 2,5 mg dose med vorapaksarsulfat er 100 %.

Inntak av vorapaksar sammen med et fettrikt måltid medførte ingen betydningsfulle endringer i AUC med en liten reduksjon i  $C_{max}$  (21 %) og forsinket  $t_{max}$  (45 minutter). Zontivity kan tas med eller uten mat. Samtidig administrering av et aluminiumhydroksid-/magnesiumkarbonatantacidum eller en protonpumpehemmer (pantoprazol) hadde ingen effekt på vorapaksars AUC og medførte kun en liten reduksjon i  $C_{max}$ . Zontivity kan derfor administreres uten å ta hensyn til samtidig bruk av legemidler som øker gastrisk pH (antacidum eller protonpumpehemmer).

### Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet til vorapaksar er ca. 424 liter. Vorapaksar og den sirkulerende aktive hovedmetabolitten M20 er i stor grad ( $\geq 99\%$ ) bundet til humane plasmaproteiner. Vorapaksar er sterkt bundet til humant serumalbumin og distribueres fortrinnsvis ikke til røde blodceller.

### Biotransformasjon

Vorapaksar elimineres ved metabolisme der CYP3A4 og CYP2J2 er ansvarlig for dannelsen av M20, den sirkulerende aktive hovedmetabolitten, og M19, den dominerende metabolitten identifisert i feces. Den systemiske eksponeringen for M20 er  $\sim 20\%$  av eksponeringen for vorapaksar.

### Eliminasjon

Den primære eliminasjonsveien er via feces. Det forventes at ca. 91,5 % av en radiomerket dose vil bli funnet i feces sammenlignet med 8,5 % i urinen. Vorapaksar elimineres hovedsakelig i form av metabolitter, og vorapaksar har ikke blitt detektert i urin. Tilsynelatende terminal halveringstid for vorapaksar er 187 timer (spredning 115–317 timer) og er tilsvarende for den aktive metabolitten.

### Linearitet/ikke-linearitet

Vorapaksareksponeringen øker omtrent doseproporsjonalt etter administrering av enkeltdoser på 1 til 40 mg og gjentatte doser på 0,5 til 2,5 mg vorapaksarsulfat. Den systemiske farmakokinetikken til vorapaksar er lineær med akkumulering (6 ganger) og kan forutses ut ifra dataene fra administrering av enkeltdoser og gjentatte doser. Steady state oppnås etter 21 dager med dosering én gang daglig.

### Spesifikke populasjoner

Effektene av nedsatt nyre- (terminal nyresykdom med tilhørende hemodialyse) og leverfunksjon på farmakokinetikken til vorapaksar ble undersøkt i spesifikke farmakokinetikkstudier og kan oppsummeres som følger:

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til vorapaksar er tilsvarende for pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som gjennomgår hemodialyse, og friske frivillige. Basert på farmakokinetiske analyser av populasjoner ved hjelp av data fra friske frivillige og pasienter med aterosklerotisk sykdom er vorapaksars gjennomsnittlige AUC estimert til å være høyere hos pasienter med lett (17 %) og moderat (34 %) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med dem som har normal nyrefunksjon. Disse forskjellene vurderes dog ikke som klinisk relevante. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med ESRD. Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom. Zontivity bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til vorapaksar er tilsvarende for pasienter med lett (Child Pugh-grad 5 til 6) til moderat (Child Pugh-grad 7 til 9) nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon er en risikofaktor for blødning og bør tas med i vurderingen før behandling med Zontivity initieres. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Zontivity er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-grad 10 til 15) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Alder, kjønn, vekt og rase ble inkludert som faktorer og undersøkt i den farmakokinetiske populasjonsmodellen for å evaluere farmakokinetikken til vorapaksar hos friske frivillige og pasienter:

### *Eldre*

Farmakokinetikken til vorapaksar er tilsvarende for eldre (inkludert dem som er  $\geq 75$  år) og yngre pasienter. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4).

### *Kjønn*

Gjennomsnittlig estimert  $C_{\max}$  og AUC for vorapaksar er hhv. 30 % og 32 % høyere hos kvinner sammenlignet med menn. Disse forskjellene vurderes ikke som klinisk relevante, og ingen dosejustering er nødvendig.

### *Vekt*

Gjennomsnittlig estimert  $C_{\max}$  og AUC for vorapaksar er hhv. 35 % og 33 % høyere hos pasienter med en kroppsvekt på  $< 60$  kg sammenlignet med dem som veier 60–100 kg. Til sammenligning er vorapaksareksponeringen ( $C_{\max}$  og AUC) estimert til å være 19–21 % lavere hos pasienter med en kroppsvekt på  $> 100$  kg sammenlignet med dem som veier 60–100 kg. Ingen dosejustering er nødvendig. En kroppsvekt på  $< 60$  kg er vanligvis en risikofaktor for blødning. Zontivity skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en kroppsvekt  $< 60$  kg.

### *Rase*

Gjennomsnittlig estimert  $C_{\max}$  og AUC for vorapaksar er hhv. 24 % og 22 % høyere hos asiatiske pasienter sammenlignet med kaukasiere. Vorapaksareksponeringen ( $C_{\max}$  og AUC) hos pasienter av afrikansk avstamning er estimert å være 17–19 % lavere sammenlignet med kaukasiere. Disse forskjellene vurderes ikke som klinisk relevante og ingen dosejustering er nødvendig.

### Legemiddelinteraksjoner

#### Vorapaksars effekt på andre legemidler

*In vitro*-studier på metabolisme har vist at det er usannsynlig at vorapaksar vil forårsake klinisk signifikant hemming av human CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Ingen klinisk betydningsfull hemming av CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 eller CYP2D6 av M20 er forventet. Det forventes heller ikke at vorapaksar eller M20 vil forårsake noen klinisk betydningsfull hemming av OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 og OCT2. Basert på *in vitro*-data er det usannsynlig at kronisk administrering av vorapaksar vil indusere metabolisme av legemidler som metaboliseres av de viktigste CYP-isoformene.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet og fertilitet.

I orale toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos gnagere og aper var de viktigste behandlingsrelaterte funnene hyperplasi i urinblære og ureter hos mus, vaskulære tromber i lever, lymfoid nekrose og retinal vakuolisering hos rotter, og fosfolipidose hos alle arter. Fosfolipidose forekommer ved akseptable sikkerhetsmarginer for menneske-til-dyr og er reversibel. Klinisk signifikans av dette funnet er foreløpig ukjent.

Det ble ikke observert defekter i embryoføtale utviklingsstudier hos rotter og kaniner ved et eksponeringsnivå som var tilstrekkelig mye høyere enn den humane eksponeringen ved anbefalt dose for mennesker (RHD). Pre- og postnatale studier hos rotter viste kun noen ubestendige utviklingseffekter ved eksponeringsnivåer som var tilstrekkelig mye høyere enn den humane eksponeringen ved RHD med 2,08 mg vorapaksar. Det generelle doseringsnivået som ikke viste pre- og postnatale utviklingseffekter, var 5 mg/kg/dag (tilsvarende 6,8 ganger [hunndyr] human steady state-eksponering ved 2,5 mg/dag).

Vorapaksar hadde ingen effekter på fertiliteten til hunn- og hannrotter ved eksponeringsnivåer som var tilstrekkelig mye høyere enn den humane eksponeringen ved RHD.

I et standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester var vorapaksar verken mutagent eller gentoksisk.

Vorapaksar økte ikke blødningstiden hos ikke-humane primater når det ble administrert alene ved en dose på 1 mg/kg. Blødningstiden var lett forlenget ved administrering av kun acetylsalisylsyre eller i kombinasjon med vorapaksar. Kombinasjonen av acetylsalisylsyre, vorapaksar og klopidogrel medførte en signifikant forlengelse av blødningstiden. Transfusjon av humant plasma med høyt innhold av blodplater normaliserte blødningstidene med delvis gjenvinning av *ex vivo*-blodplateaggregasjon indusert med arakidonsyre, men ikke indusert med ADP eller TRAP. Plasma med lavt innhold av blodplater hadde ingen effekt på blødningstidene eller blodplateaggregasjonen (se pkt. 4.4).

I 2-årige studier på rotter og mus med oral dosering på opptil 30 mg/kg/dag hos rotter og 15 mg/kg/dag hos mus (hhv. 8,9 og 30 ganger høyere eksponering enn den anbefalte, terapeutiske humane eksponeringen basert på plasmaeksponeringen av vorapaksar hos rotter og mus) ble det ikke observert vorapaksarrelaterte tumorer.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Krysskarmellosenatrium (E468)  
Povidon (E1201)  
Magnesiumstearat (E572)

#### Filmdrasjering

Laktosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioksid (E171)  
Triacetin (E1518)  
Gult jernoksid (E172)



## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakninger med 7, 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium-blisterbrett.  
Pakninger med 10 og 50 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium-endoseblisterbrett.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/976/001  
EU/1/14/976/002  
EU/1/14/976/003  
EU/1/14/976/004  
EU/1/14/976/005  
EU/1/14/976/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. januar 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zontivity 2 mg filmdrasjerte tablett  
vorapaksar

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,08 mg vorapaksar (som vorapaksarsulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tablett

10 x 1 filmdrasjerte tablett

28 filmdrasjerte tablett

30 filmdrasjerte tablett

50 x 1 filmdrasjerte tablett

100 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.

Til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zontivity

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zontivity 2 mg tabletter  
vorapaksar

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER – endose**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zontivity 2 mg tabletter  
vorapaksar

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Zontivity 2 mg filmdrasjerte tabletter vorapaksar

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Zontivity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zontivity
3. Hvordan du bruker Zontivity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zontivity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Zontivity er og hva det brukes mot

##### Hva Zontivity er

Zontivity inneholder et virkestoff kalt vorapaksar og tilhører en legemiddelgruppe kalt 'platehemmende legemidler'.

Blodplater er blodceller som sørger for normal blodkoagulering. Zontivity hindrer blodplater fra å klistre seg sammen. Dette reduserer sannsynligheten for at en blodpropp dannes og blokkerer arteriene, som f.eks. i arteriene i hjertet.

##### Hva Zontivity brukes mot

Zontivity brukes hos voksne som har hatt et hjerteinfarkt eller har en tilstand som kalles «perifer arteriell sykdom» (også kjent som dårlig sirkulasjon i beina).

Zontivity brukes for å redusere sannsynligheten for at du:

- får et nytt hjerteinfarkt eller slag
- dør av et hjerteinfarkt
- trenger en akutt operasjon for å åpne blokkerte arterier i hjertet

Legen din vil også gi deg informasjon om acetylsalisylsyre og klopidogrel (eller andre platehemmende legemidler), som du muligens må ta sammen med Zontivity.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Zontivity

##### Bruk ikke Zontivity:

- dersom du tidligere har hatt slag eller «drypp» (også kalt transitorisk iskemisk anfall eller TIA)
- dersom du tidligere har hatt hjerneblødning

- dersom du for tiden har en uvanlig blødning som f.eks. en blødning i hjernen, magen eller tarmen
- dersom du er allergisk overfor vorapaksarsulfat eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Du må ikke bruke Zontivity dersom noen av de ovennevnte punktene gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller apotek før du bruker Zontivity hvis du ikke er sikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zontivity hvis du:

- tidligere har hatt blødningsproblemer
- nylig har hatt en alvorlig skade eller gjennomgått en operasjon
- planlegger operasjon inkludert tannlegebehandling
- tidligere har hatt magesår eller små utvekster på tarmen din («tarmpolypper»)
- nylig har hatt en blødning i magen eller tarmen
- har aktivt magesår
- har lever- eller nyreproblemer
- har en kroppsvekt under 60 kg
- er eldre enn 75 år

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zontivity dersom noen av de ovennevnte punktene gjelder deg, eller hvis du ikke er sikker.

Informer din(e) lege(r) og tannlege(r) om at du bruker Zontivity. De bør rådføre seg med legen som har forskrevet Zontivity til deg før du gjennomgår en operasjon eller en invasiv prosedyre (undersøkelse der instrumenter blir ført inn i blodåresystemet). Legen din kan råde deg til å slutte med Zontivity før operasjonen.

Hvis du får slag, «drypp» eller hjerneblødning mens du bruker Zontivity, skal legen din be deg om å avslutte behandlingen med Zontivity. Følg legens instruksjoner angående hvordan du skal avslutte behandlingen med Zontivity.

Bruk av platehemmende legemidler, alderdom eller lav kroppsvekt øker på generelt grunnlag risikoen for blødning. Legen din vil avgjøre om dette legemidlet er egnet for deg.

### **Barn og ungdom**

Zontivity anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år. Dette skyldes at det ikke er kjent om Zontivity er sikker og har effekt hos barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Zontivity**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Zontivity kan påvirke effekten til andre legemidler, og andre legemidler kan påvirke effekten til Zontivity. Du må ikke ta Zontivity dersom du for tiden får behandling med prasugrel eller tikagrelor (andre platehemmende legemidler). Dersom legen din forskriver prasugrel eller tikagrelor til deg, skal du slutte med Zontivity og snakke med legen din.

Det er spesielt viktig at du informerer legen din hvis du bruker:

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (brukes til behandling av HIV og AIDS)
- boceprevir, telaprevir (brukes til behandling av hepatitt C-virusinfeksjoner)
- karbamazepin, fenytoin (antiepileptiske legemidler)
- klaritromycin, telitromycin (brukes til behandling av infeksjoner)
- rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose og enkelte andre infeksjoner)
- nefazodon (brukes til behandling av depresjon)
- antacida og pantoprazol (brukes til behandling av magebesvær)

- digoksin (brukes til behandling av hjertesvikt)
- warfarin, andre orale antikoagulerende midler, heparin, eller lavmolekylært heparin (blodfortynnende legemidler)

Rådfør deg med legen din eller apotek dersom du ikke er sikker på om legemidlene som du bruker er nevnt ovenfor.

Du bør vite hvilke legemidler som du bruker. Lag en oversikt over disse legemidlene, og vis den til legen din og apoteket når du får et nytt legemiddel.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Zontivity kan skade det ufødte barnet ditt. Du og legen din vil i samråd beslutte om du skal bruke Zontivity.

Informer legen din dersom du ammer da det ikke er kjent om Zontivity skilles ut i morsmelk. Du og legen din vil i samråd beslutte om du skal bruke Zontivity eller amme. Du skal ikke gjøre begge deler.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er usannsynlig at Zontivity vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Zontivity inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Zontivity**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett som skal tas gjennom munnen hver dag med eller uten mat.

Det kan ta minst 7 dager før Zontivity begynner å virke. Legen din vil avgjøre om du skal ta Zontivity i mer enn 24 måneder.

Legen din vil avgjøre om du også burde ta acetylsalisylsyre (ASA), klopidogrel eller begge, når du bruker Zontivity.

### **Dersom du tar for mye av Zontivity**

Dersom du tar for mye av Zontivity, må du snakke med en lege eller oppsøke sykehus umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen. Du kan ha en økt risiko for blødning.

### **Dersom du har glemt å ta Zontivity**

- Hvis du glemmer en dose, ta den så fort du kommer på det. Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose, må du imidlertid hoppe over den glemte dosen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser til samme tid) som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Zontivity**

- Du må ikke avbryte behandlingen med Zontivity uten først å rådføre deg med legen som har forskrevet det til deg.
- Ta Zontivity regelmessig og så lenge legen din forskriver det til deg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer på et slag, noe som er uvanlig:

- plutselig nummenhet eller svakhet i armer, bein eller ansiktet, spesielt dersom du kun merker det på én side av kroppen din
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå andre
- plutselige problemer med å gå, eller tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig svimmelhetsfølelse eller akutt, kraftig hodepine uten kjent årsak

Alvorlig blødning er mindre vanlig, men kan være livstruende. Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse tegnene eller symptomene på blødning mens du bruker Zontivity:

- blødning som er alvorlig eller som du ikke klarer å kontrollere
- uventet blødning eller blødning som varer over en lengre periode
- lyserød, rød eller brun urin
- oppkast med blod eller dersom oppkastet ditt ligner på «kaffegrut»
- rød eller svart avføring (ligner på tjære)
- hoster opp blod eller blodklumper

#### Andre mulige bivirkninger

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- neseblod
- blåmerker

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- lavt antall røde blodceller (anemi)
- blødning i tannkjøttet
- blødning i øynene
- kraftigere blødning fra kutt eller sår enn det som er normalt
- dobbeltsyn
- betennelse i magen

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Zontivity

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisterpakningen etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Zontivity

- Virkestoffet er vorapaksarsulfat. Hver tablett inneholder 2,08 mg vorapaksar (som vorapaksarsulfat).
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium (E468), povidon (E1201), magnesiumstearat (E572).

Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518), gult jernoksid (E172).

### Hvordan Zontivity ser ut og innholdet i pakningen

Tablettene er gule, ovale, filmdrasjerte tabletter (størrelse 8,48 mm x 4,76 mm) med «351» på en side og MSD-logoen på den andre siden.

### Pakningsstørrelser

Pakninger med 7, 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter i blisterbrett av aluminium.  
Pakninger med 10 og 50 filmdrasjerte tabletter i endoseblisterbrett av aluminium.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse