

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zontivity 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vorapaksaarisulfaattia vastaten 2,08 mg vorapaksaaria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 66,12 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kooltaan 8,48 mm x 4,76 mm tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "351" ja toisella puolella MSD-logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zontivity on tarkoitettu aterotromboottisten tapahtumien vähentämiseen aikuisille potilaille

- jotka ovat sairastaneet sydäninfarktin, käytettynä yhdessä asetyylisalisyylihapon ja tarvittaessa klopido greelin kanssa, tai
- joilla on symptomaattinen perifeerinen valtimotauti, käytettynä yhdessä asetyylisalisyylihapon tai tarvittaessa klopido greelin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sydäninfarkti

Suosittelun Zontivity-annos on 2,08 mg kerran vuorokaudessa. Zontivity-hoito aloitetaan aikaisintaan 2 viikon kuluttua sydäninfarktista ja mieluiten 12 kuukauden kuluessa akuutista tapahtumasta (ks. kohta 5.1). Zontivity-hoitoa aloitettaessa on varauduttava siihen, että vaikutus alkaa hitaasti (aikaisintaan 7 vuorokauden kuluttua). Yli 24 kuukautta kestävä Zontivity-hoidon tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tietoja. Ennen kuin hoitoa voidaan jatkaa tämän jälkeen, hoidon jatkamisen yksilölliset hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen.

Perifeerinen valtimotauti

Suosittelun Zontivity-annos on 2,08 mg kerran vuorokaudessa. Niille potilaille, joille Zontivity aloitetaan perifeerisen valtimotaudin oireiden vuoksi, hoito voidaan aloittaa milloin tahansa.

Jos annos jää väliin:

Unohtunut Zontivity-annos on jätettävä väliin, jos seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, ja seuraava annos otetaan normaaliin aikaan.

Yhteiskäyttö muiden verihäiriöiden estäjien kanssa

Sydäninfarkti

Zontivity-valmistetta käyttävien potilaiden on käytettävä samanaikaisesti myös asetyylisalisyylihappoa, mahdollisesti yhdessä klopidoogreelin kanssa, näiden valmisteiden käyttöaiheiden tai yleisen hoitokäytännön mukaisesti. Prasugreelistä on vain vähän kliinisiä kokemuksia eikä tikagrelorista ole lainkaan kokemuksia kolmannen vaiheen tutkimuksissa. Siksi vorapaksaaria ei pidä käyttää prasugreelin eikä tikagrelorin kanssa. Vorapaksaarihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilas saa prasugreelia tai tikagreloria, ja vorapaksaarihoito on lopetettava, jos näiden lääkeaineiden lisääminen hoitoon on tarpeen.

Perifeerinen valtimotauti

Zontivity-valmistetta käyttävien potilaiden on käytettävä samanaikaisesti myös asetyylisalisyylihappoa tai klopidoogreelia näiden valmisteiden käyttöaiheiden tai yleisen hoitokäytännön mukaisesti.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2). Heikentynyt munuaisten toiminta on kuitenkin verenvuodon riskitekijä, ja se on otettava huomioon ennen Zontivity-hoidon aloittamista. Kokemukset vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden hoidosta ovat vähäisiä. Siksi Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa.

Maksan vajaatoiminta

Heikentynyt maksan toiminta on verenvuodon riskitekijä, ja se on otettava huomioon ennen Zontivity-hoidon aloittamista. Lievä maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta. Koska vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyy luontaisesti suurentunut verenvuotoriski ja koska näiden potilaiden hoidosta on vain vähän kokemuksia, Zontivity-hoitoa ei saa antaa näille potilaille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Zontivity-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Tabletti voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Aikaisempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) (ks. kohta 5.1)
- Aikaisempi kallonsisäinen verenvuoto
- Mikä tahansa aktiivinen patologinen verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4)
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleinen verenvuotoriski

Zontivity lisää verenvuotovaaraa, myös aivoverenvuotojen ja joskus kuolemaan johtavien verenvuotojen vaaraa. Tavanomaiseen hoitoon, yleensä asetyylilisäylylihappon ja johonkin tienopyridiiniin, yhdistettynä Zontivity lisäsi GUSTO-luokituksen (*Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded arteries*) mukaisen kohtalaisen tai vaikean verenvuodon riskiä pelkkään tavanomaiseen hoitoon verrattuna (ks. kohta 4.8).

Zontivity lisää verenvuotoriskiä suhteessa potilaan omaan verenvuodon taustariskiin. Verenvuodon taustariski (esim. tuore vamma, hiljattain tehty leikkaus, äskettäinen tai uusiutuva ruoansulatuskanavan verenvuoto tai aktiivinen ulkustauti) on otettava huomioon ennen Zontivity-hoidon aloittamista. Yleisiä verenvuodon riskitekijöitä ovat korkea ikä (annoksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2)), alhainen ruumiinpaino ja heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta. Näissä alaryhmissä on arvioitava tarkoin mahdolliset yksilölliset riskit ja hyödyt ja mahdollisen muun samanaikaisen verenvuotoriskiä lisäävän lääkityksen tarve, ennen kuin Zontivity-valmistetta voidaan määrätä. Aikaisemmat verenvuotohäiriöt ja tietyt muut lääkehoidot (esim. antikoagulantti- ja liuotushoito sekä pitkäaikainen tulehduskipulääkkeiden, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien käyttö) voivat myös lisätä Zontivity-hoitoa saavien potilaiden verenvuotoriskiä.

Vorapaksaarin ja varfariinin tai muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytöstä on vain vähän kokemuksia. Vorapaksaarin yhdistäminen varfariiniin tai muihin suun kautta otettaviin antikoagulantteihin, saattaa lisätä verenvuotovaaraa. Siksi yhteiskäyttöä on syytä välttää.

Vorapaksaaria saavilla potilailla samanaikaiseen hepariinin (myös pienimolekyylisen hepariinin) käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt verenvuotovaara. Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta.

Verenvuotoa on syytä epäillä, jos potilaan verenpaine on matala ja hänelle on hiljattain tehty sepelvaltimoiden varjoainekuvaus tai sepelvaltimoiden pallolaajennus tai ohitusleikkaus tai jokin muu kirurginen toimenpide, vaikka mitään verenvuotoon viittaavia löydöksiä ei olisikaan.

Alle 60 kg painavat potilaat

Alle 60 kg:n paino on yleensä verenvuodon riskitekijä. TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimuksessa vorapaksaarihoitoa saaneilla potilailla, myös aivohalvauksen sairastaneilla, aivoverenvuotoja esiintyi enemmän alle 60 kg kuin ≥ 60 kg painavilla potilailla. Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta alle 60 kg painavia potilaita hoidettaessa.

Kirurgiset toimenpiteet

Potilaita on kehoitettava kertomaan Zontivity-valmisteen käytöstä lääkäreille ja hammaslääkäreille, ennen kuin leikkaustoimenpiteitä suunnitellaan tai uusia lääkkeitä määrätään.

Vaikka TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimuksessa todettiin sepelvaltimon ohitusleikkaukseen liittyviä suuria verenvuotoja (TIMI-luokituksen mukaan) vorapaksaarihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä (ks. kohta 4.8), suurten verenvuotojen riski ei ollut lisääntynyt lumeryhmään verrattuna potilailla, jotka jatkoivat vorapaksaarihoitoa ohitusleikkauksen aikana. Muuntotyypisistä leikkauksista on vähemmän kokemuksia, mutta kokonaisuudessaan saatu näyttö ei viittaa siihen, että suurten verenvuotojen riski olisi erityisen suuri. Zontivity-hoitoa saavat potilaat, joille tehdään kiireellinen sepelvaltimon ohitusleikkaus, pallolaajennus, muu leikkaus kuin ohitusleikkaus tai muu invasiivinen toimenpide, voivat jatkaa Zontivity-hoitoa. Sen sijaan, jos potilas on menossa elektiiviseen leikkaukseen, Zontivity-hoito on lopetettava vähintään 30 päivää ennen leikkausta, jos se on kliinisesti mahdollista.

Zontivity-valmisteen pitkän puoliintumisajan vuoksi hoidon lyhytaikaisesta keskeyttämisestä ei ole hyötyä akuuttien verenvuototapahtumien ehkäisyssä eikä hoidossa (ks. kohta 5.2). Zontivity-valmisteen antitromboottisen vaikutuksen kumoavaa hoitoa ei tunneta. Prekliinisissä tutkimuksissa seurattiin verenvuotojen esiintymistä, kun vorapaksaaria annettiin yhdessä asetyylilisäylylihapon ja

klopidogreelin kanssa, ja tulokset osoittivat, että trombosyyttien siirrosta voisi olla apua verenvuodon tyrehtyttämiseksi. (Ks. kohta 5.3.)

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikea maksan vajaatoiminta lisää verenvuotoriskiä, ja siksi Zontivity-valmistetta ei saa antaa näille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta on verenvuodon riskitekijä, ja se on otettava huomioon ennen Zontivity-hoidon aloittamista. Kokemukset vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden hoidosta ovat vähäisiä. Siksi Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa.

Zontivity-hoidon lopettaminen

Zontivity-hoidon keskeyttämistä on vältettävä. Jos Zontivity-hoito joudutaan keskeyttämään, se on aloitettava mahdollisimman pian uudelleen. Jos potilaalla todetaan aivohalvaus, TIA tai aivoverenvuoto Zontivity-hoidon aikana, hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Äkillinen sepelvaltimotautikohtaus Zontivity-hoidon aikana ei vaadi hoidon lopettamista.

Laktoosi

Zontivity sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset vorapaksaariin

Vorapaksaari eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja CYP3A-entsyymillä on siinä merkittävä osa. Vorapaksaari on myös CYP2J2-entsyymien substraatti, joten voimakkaat CYP2J2:n estäjät saattavat suurentaa vorapaksaarialtistusta.

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) ja vorapaksaarin yhteiskäyttö suurensi merkittävästi vorapaksaarin $C_{\max}$ -keskiarvoa (93 %) ja AUC-keskiarvoa (96 %). Zontivity-valmisteen yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin, sakinaviirin, nelfinaviirin, indinaviirin, bosepreviirin, telapreviirin, telitromysiinin ja konivaptaanin) kanssa on vältettävä.

Kolmannen vaiheen tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei heikon tai kohtalaisen CYP3A:n estäjän ja vorapaksaarin yhteiskäyttö lisää verenvuotovaaraa eikä vaikuta vorapaksaarin tehoon. Vorapaksaarin annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilas saa samanaikaisesti heikkoa tai kohtalaista CYP3A-entsyymien estäjää.

Voimakkaat CYP3A:n induktorit

Rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa) ja vorapaksaarin yhteiskäyttö pienensi huomattavasti vorapaksaarin $C_{\max}$ -keskiarvoa (39 %) ja AUC-keskiarvoa (55 %). Zontivity-valmisteen yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden (esim. rifampisiinin, karbamatsepiinin ja fenytoiinin) kanssa on vältettävä.

Mahalaukun happamuutta vähentävät valmisteet

Vorapaksaarin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun sitä annettiin päivittäin yhdessä alumiinihydroksidia ja magnesiumkarbonaattia sisältävän antasidin tai pantopratsolin (protonipumpun estäjän) kanssa.

Vorapaksaarin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Digoksiini

Vorapaksaari on suoliston kuljettajaproteiinin, P-glykoproteiinin (P-gp:n), heikko estäjä. Kun vorapaksaaria (40 mg) annettiin yhdessä digoksiinin (0,5 mg:n kerta-annos) kanssa, digoksiinin $C_{\max}$ -arvo suureni 54 % ja AUC-arvo 5 %. Digoksiini- tai Zontivity-annoksen muuttamista ei suositella. Digoksiinia saavien potilaiden tilaa on seurattava kliinisen tarpeen mukaan.

CYP2C8:n substraattit

Samanaikaisesti annettu vorapaksaari ei muuttanut kerta-annoksena annetun rosiglitasonin (8 mg) farmakokinetiikkaa. Rosiglitasoni on CYP2C8:n substraatti, joka ei ole markkinoilla EU:n alueella.

Antikoagulantit

Varfariinin farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei havaittu muutoksia, kun Zontivity-valmistetta annettiin yhtäaikaan varfariinin kanssa. Kliiniset kokemukset suun kautta annettavien antikoagulanttien ja vorapaksaarin yhteiskäytöstä ovat vähäisiä, eikä suun kautta annettavista hyytymistekijän Xa tai IIa estäjistä ole lainkaan kokemuksia vorapaksaarin kolmannen vaiheen tutkimusohjelmassa. Zontivity-valmisteen yhteiskäyttöä antikoagulanttien esim. varfariinin ja uusien suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa on vältettävä. (Ks. kohta 4.4.)

Vorapaksaaria saavilla potilailla samanaikaiseen hepariinin (myös pienimolekyylisen hepariinin) käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt verenvuotovaara. Siksi on syytä noudattaa varovaisuutta. (Ks. kohta 4.4.)

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei tullut esiin, kun Zontivity-hoitoa annettiin yhdessä prasugreelin kanssa. Prasugreelistä on vain vähän kokemuksia ja tikagrelorista ei ole lainkaan kokemuksia vorapaksaarin kolmannen vaiheen tutkimuksissa. Vorapaksaaria ei saa käyttää prasugreelin eikä tikagrelorin kanssa (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vorapaksaarin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole luotettavaa tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Zontivity-hoitoa voidaan antaa raskauden aikana vain, jos mahdollinen äidin saama hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vorapaksaari ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että vorapaksaari ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Koska rintamaitoa saaviin lapsiin kohdistuvien haittavaikutusten riskiä ei tunneta, joko rintaruokinta tai Zontivity-hoito on lopetettava ottaen huomioon hoidon merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Zontivity-hoidon vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zontivity-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Verenvuoto on yleisin hoidon aikana raportoitu haittavaikutus. Yleisistä verenvuototapahtumista on raportoitu eniten nenäverenvuotoa.

Haittavaikutuksia arvioitiin 19 632:lla Zontivity-hoitoa saaneella potilaalla [13 186 potilaalla, joista 2187 sai hoitoa yli kolmen vuoden ajan, TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimuksessa (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) ja 6446 potilaalla TRACER-tutkimuksessa (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. Taulukossa 1 luetellut verenvuotoon liittyvät haittavaikutukset perustuvat TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimukseen. Taulukossa 1 luetellut muut kuin verenvuotoon liittyvät haittavaikutukset perustuvat sekä TRA 2°P - TIMI 50 että TRACER-tutkimukseen. (Ks. taulukko 1.)

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmän mukaan. Yleisyydsuokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen
<i>Veri ja imukudos</i>		Anemia
<i>Silmät</i>		Sidekalvon verenvuoto, kaksoiskuvien näkeminen
<i>Verisuonisto</i>	Verenpurkauma	Verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Gastriitti, ruoansulatuselimistön verenvuoto, verenvuoto ikenistä, veriulosteet, verenvuoto peräsuolesta
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Alttius mustelmien muodostumiselle	Mustelmat, ihoverenvuoto
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Verivirtsaisuus	
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	Ruhje	Verenvuoto haavoista

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Alla on lueteltu haittavaikutukset, joita on esiintynyt vorapaksaaria (n = 10 059) ja lumevalmistetta (n = 10 049) saaneilla sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita.

Verenvuoto

Verenvuotoluokkien määritelmät:

GUSTO-luokitus – vaikea verenvuoto: kuolemaan johtava verenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto tai toimenpiteitä vaativa verenkierron vaarantava verenvuoto.

GUSTO-luokitus – kohtalainen verenvuoto: kokoveren tai punasolutiivisten siirtoa vaativa verenvuoto, joka ei vaaranna verenkiertoa.

TIMI-luokitus – suuri verenvuoto: Kliinisesti havaittava verenvuoto, johon liittyvä hemoglobiiniarvon lasku on > 50 g/l, tai kallonsisäinen verenvuoto.

TIMI-luokitus – vähäinen verenvuoto: Kliinisesti havaittava verenvuoto, johon liittyvä hemoglobiiniarvon lasku on 30–50 g/l.

Taulukossa 2 on esitetty verenvuotoon liittyvien päätetapahtumien tulokset sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita.

Taulukko 2: Muut kuin sepelvaltimon ohitusleikkaukseen liittyneet verenvuodot sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita

	Lume (n = 10 049)		Zontivity (n = 10 059)		Vaarasuhde (HR) ^{†,‡} (95 % CI)	p-arvo [‡]
Päätetapahtumat	Potilaita, joilla oli tapahtumia (%)	K-M %*	Potilaita, joilla oli tapahtumia (%)	K-M %*		
GUSTO-verenvuotoluokat						
Vaikea	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84–1,43)	0,503
Kohtalainen	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35–2,07)	< 0,001
TIMI-verenvuotoluokat						
Suuri	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99–1,46)	0,069
Vähäinen	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44–2,47)	< 0,001
Aivoverenvuoto	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82–1,91)	0,294
Kuolemaan johtanut verenvuoto	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51–1,78)	0,872

* Kaplan-Meier-estimaatti 1080 vuorokauden jälkeen

† Vaarasuhde on Zontivity-ryhmän suhde lumeryhmään

‡ Vaarasuhde ja p-arvo laskettiin käyttäen Coxin verrannollisten riskien mallia, jossa kovariaatteina olivat hoito ja stratifiointitekijät (kriteerinä ateroskleroottinen sairaus ja suunniteltu tienopyridiinin käyttö)

Zontivity-hoidon vaikutus vaikeaan tai kohtalaiseen verenvuotoon (GUSTO-luokitus) oli yhdenmukainen kaikissa tutkituissa alaryhmissä lumevalmisteeseen verrattuna.

TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimuksessa 367:lle sydäninfarktin sairastaneelle tai perifeerista valtimotautia sairastavalle potilaalle, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus. Taulukossa 3 ovat niiden ohitusleikattujen potilaiden prosentuaaliset osuudet, joilla oli ohitusleikkaukseen liittyneitä verenvuotoja. Osuudet olivat samanlaiset Zontivity- ja lumeryhmissä.

Taulukko 3: Sepelvaltimon ohitusleikkaukseen liittyneet verenvuodot

Sydäninfarktin sairastaneet tai perifeerista valtimotautia sairastavat potilaat, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita		
	Lume (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Päätetapahtumat	Potilaita, joilla oli tapahtumia (%)	Potilaita, joilla oli tapahtumia (%)
TIMI-verenvuotoluokka		
Suuri	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Koko potilasjoukko		
	Lume (n = 230)	Zontivity (n = 189)
TIMI-verenvuotoluokka		
Suuri	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Verenvuototapahtumia hoidettiin samalla tavoin kuin muidenkin verihäiriöiden estäjien yhteydessä, ja oireenmukaisen hoidon ohella hoitoon kuului myös vuotolähteen selvittäminen.

Lääkityksen keskeyttäminen

Niiden sydäninfarktin sairastaneiden tai perifeerista valtimotautia sairastavien potilaiden ryhmässä, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, tutkimuslääkitys keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi Zontivity-ryhmässä 6,8 prosentilla ja lumeryhmässä 6,9 prosentilla potilaista. Verenvuoto oli molemmissa hoitoryhmissä yleisin tutkimuslääkityksen keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus (3,0 % Zontivity- ja 1,8 % lumeryhmässä).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vorapaksaarin aiheuttama verihäiriöiden toiminnan estyminen on asteittainen ja palautuva. Oletetun yliannoksen hoito perustuu oireisiin ja löydöksiin.

Vorapaksaari sitoutuu voimakkaasti proteiiniin, joten hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas yliannoksen hoitomuoto.

Vorapaksaaria on annettu ihmisille kerta-annoksina enintään 120 mg ja 5 mg:n vuorokausiannoksina enintään 4 viikon ajan. Annokseen liittyviä haittatapahtumia ei havaittu eikä mitään spesifistä riskiä tunnistettu.

Trombosyyttiensiirtoa voidaan harkita tukihoitona, jos verenvuotoa esiintyy (ks. kohta 5.3).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC26.

Vaikutusmekanismi

Vorapaksaari on verihiutaleiden pinnalla olevien trombiinin aktivoimien PAR-1-reseptoreiden selektiivinen estäjä, jonka estovaikutus on palautuva.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vorapaksaari estää trombiinin aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota *in vitro* -tutkimuksissa. Lisäksi vorapaksaari estää trombiinireseptoria aktivoivan peptidin (TRAP) aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota mutta ei vaikuta hyytymisparametreihin. Vorapaksaari ei estä muiden agonistien, kuten adenosinidifosfaatin (ADP), kollageenin tai tromboksaanimimeetin, aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota.

Kun vorapaksaarisulfaattia annetaan 2,5 mg (vastaa 2,08 mg vorapaksaaria) vuorokaudessa, vorapaksaari estää yhdenmukaisesti TRAP:n aiheuttaman verihiutaleiden aggregaation ≥ 80 -prosenttisesti viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Verihiutaleita estävän vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja lääkeainepitoisuudesta. TRAP:n aiheuttaman trombositaggregaation ≥ 80 -prosenttinen esto voi jatkua vielä 2–4 viikkoa sen jälkeen kun päivittäiset 2,5 mg:n vorapaksaarisulfaattiannot on lopetettu. Näiden farmakodynaamisten vaikutusten kesto vastaa lääkkeen eliminoitumisen puoliintumisaikaa.

Koska vorapaksaari vaikuttaa selektiivisesti kohdemolekyyliinsä (PAR-1), se ei vaikuta ADP:n aiheuttamaan verihiutaleiden aggregaatioon terveillä tutkittavilla eikä potilaspopulaatioissa.

Terveillä tutkittavilla ei havaittu muutoksia verihiutaleiden P-selektiinin eikä liukoisen CD40-ligandin (sCD40L) ilmentymisessä eikä hyytymistutkimusten tuloksissa (TT, PT, aPTT, ACT, ECT), kun vorapaksaaria annettiin kerta-annoksena tai toistuvina annoksina (28 vuorokauden ajan). Potilailla, jotka saivat vorapaksaarihoitoa 2./3. vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, ei havaittu merkittäviä muutoksia P-selektiinin, sCD40L:n eikä hs-CRP:n pitoisuuksissa.

Zontivity-valmisteen vaikutus QTc-aikaan

Vorapaksarin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin perusteellisessa QT-tutkimuksessa ja muissa tutkimuksissa. Vorapaksarilla ei ollut vaikutusta QTc-aikaan, kun sitä annettiin kerta-annoksina enintään 120 mg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Zontivity-valmisteen on osoitettu vähentävän kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin, aivohalvauksen ja kiireellisen sepelvaltimon revaskularisaation (UCR) yhdistetyn päätetapahtuman esiintymistä.

Kliininen näyttö Zontivity-hoidon tehosta sydäninfarktin sairastaneilla potilailla, joilla oli ollut spontaani sydäninfarkti vähintään 2 viikkoa mutta enintään 12 kuukautta aikaisemmin, perustuu TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimukseen (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*). TRA 2°P - TIMI 50 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskus-lumevertailututkimus, johon osallistuneilla potilailla oli aikaisemmin todettu sepelvaltimoiden, aivoverisuonten tai perifeeristen verisuonten ateroskleroosi tai viitteitä ateroskleroosista. Potilaat saivat satunnaistetusti päivittäin joko 2,5 mg vorapaksaarisulfaattia (n = 13 225) tai lumevalmistetta (n = 13 224) muun tavanomaisen hoidon lisäksi. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin, aivohalvauksen ja kiireellisen sepelvaltimoiden revaskularisaation yhdistelmä. Kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen yhdistelmää arvioitiin toissijaisena päätetapahtumana. Vorapaksarihoidon keston mediaani oli 823 vuorokautta (vaihteluväli: 645–1016 vuorokautta).

Tehoa mittaavan ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta Kaplan-Meierin (K-M) menetelmällä laskettu tapahtumien ilmaantuvuus kolmen vuoden aikana oli Zontivity-ryhmässä 11,2 % ja lumeryhmässä 12,4 % (vaarasuhde [HR]: 0,88, 95 %:n luottamusväli [CI] 0,82–0,95, p = 0,001) ja osoitti Zontivityn paremmuuden lumevalmisteeseen verrattuna kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin, aivohalvauksen tai kiireellisen sepelvaltimoiden revaskularisaation ehkäisyssä.

Tärkeimmän toissijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman osalta Kaplan-Meierin menetelmällä laskettu tapahtumien ilmaantuvuus kolmen vuoden aikana oli Zontivity-ryhmässä 9,3 % ja lumeryhmässä 10,5 % (HR: 0,87; 95 %:n CI 0,80–0,94; $p = 0,001$).

Vaikka TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimusta ei ollut suunniteltu arvioimaan Zontivity-hoidon suhteellista hyötyä yksittäisissä potilasryhmissä, hyöty tuli selvimmin esiin potilailla, jotka otettiin tutkimukseen hiljattain sairastetun sydäninfarktin perusteella. Näillä potilailla oli ollut spontaani sydäninfarkti vähintään kaksi viikkoa mutta enintään 12 kuukautta aikaisemmin (sydäninfarktin sairastaneet tai perifeerista valtimotautia sairastavat potilaat) eikä heillä ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita. Näistä potilaista 10 080 (8458 sydäninfarktin sairastanutta ja 1622 perifeerista valtimotautia sairastavaa) sai tavanomaisen hoidon lisäksi Zontivity-hoitoa ja 10 090 (8439 sydäninfarktin sairastanutta ja 1651 perifeerista valtimotautia sairastavaa) sai lumevalmistetta. Tavanomaiseen hoitoon kuului verihutaleiden estäjähoito asetyylisalisyylihappolla ja tienopyridiinillä. Sydäninfarktin sairastaneista potilaista, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, 21 % käytti asetyylisalisyylihappoa ilman tienopyridiiniä, 1 % käytti tienopyridiiniä ilman asetyylisalisyylihappoa ja 77 % käytti sekä asetyylisalisyylihappoa että tienopyridiiniä tutkimukseen otettaessa. Perifeerista valtimotautia sairastavista potilaista, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, 61 % käytti asetyylisalisyylihappoa ilman tienopyridiiniä, 8 % käytti tienopyridiiniä ilman asetyylisalisyylihappoa ja 27 % käytti sekä asetyylisalisyylihappoa että tienopyridiiniä tutkimukseen otettaessa. Sydäninfarktin sairastaneilla ja perifeerista valtimotautia sairastavilla Zontivity-hoidon keston mediaani oli 2,5 vuotta (enintään 4 vuotta). Tätä peruslääkehoitoa oli määrä jatkaa tutkimuksen aikana hoitavan lääkärin harkinnan mukaan yleistä hoitokäytäntöä noudattaen.

Sydäninfarktin sairastaneista potilaista, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, 88 % oli valkoihoisia, 20 % oli naisia ja 29 % oli yli 65-vuotiaita (mediaani-ikä 58 vuotta). Mukana oli myös potilaita, joilla oli diabetes (21 %) tai verenpainetauti (62 %). Painoindeksin mediaani oli 28.

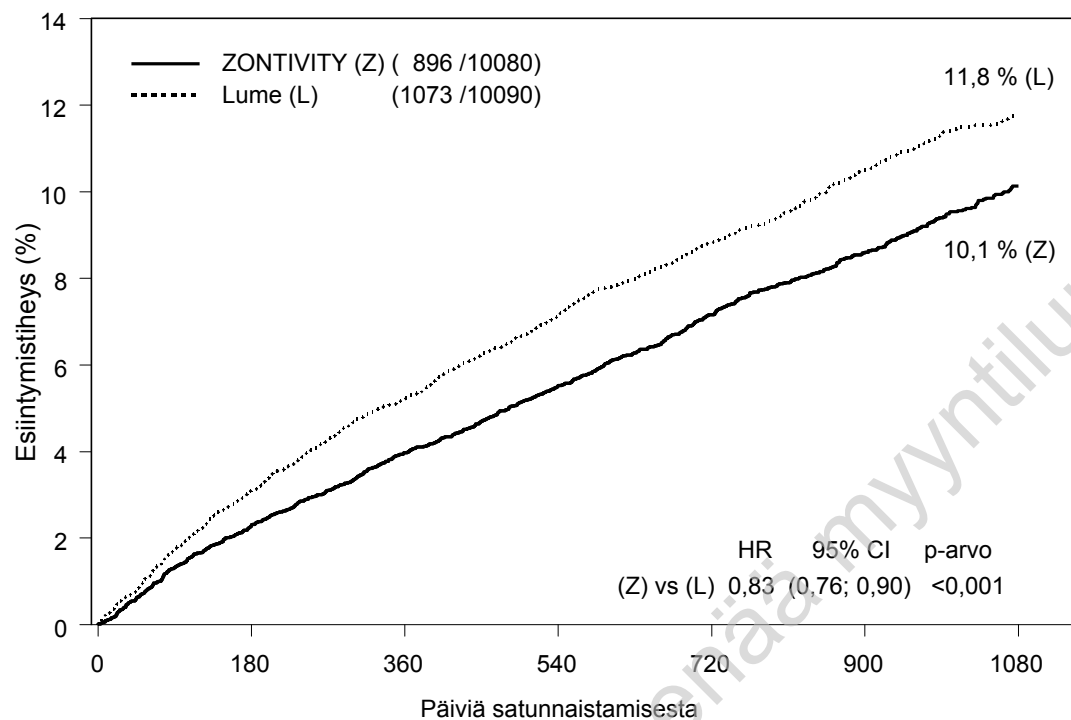
Perifeerista valtimotautia sairastavista potilaista, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, 90 % oli valkoihoisia, 29 % oli naisia ja 57 % oli yli 65-vuotiaita (mediaani-ikä 66 vuotta). Mukana oli myös potilaita, joilla oli diabetes (35 %) tai verenpainetauti (82 %). Painoindeksin mediaani oli 27.

Sydäninfarktin sairastaneiden tai perifeerista valtimotautia sairastavien potilaiden kohortissa, johon kuuluneilla potilailla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, ensisijaista ja tärkeintä toissijaista yhdistettyä päätetapahtumaa koskevat löydökset ovat yhdenmukaisia koko potilasjoukon löydösten kanssa (ks. kuva 1 ja taulukko 4).

Niillä potilailla, joilla oli kriteerit täyttävä sydäninfarkti, Zontivity-hoito aloitettiin aikaisintaan 2 viikon kuluttua sydäninfarktista ja 12 kuukauden kuluessa akuutista tapahtumasta. Tämän ajanjakson sisällä vaikutus oli samanlainen riippumatta siitä, kuinka pitkä aika sydäninfarktin toteamisesta oli Zontivity-hoidon alkamiseen.

Ensisijaisen ja tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman perusteella vorapaksaarin hoitoteho oli pitkäaikainen ja säilyi koko TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimuksen ajan.

Kuva 1: Aika ensimmäiseen kardiovaskulaarikuolemaan, sydäninfarktiin, aivohalvaukseen tai kiireelliseen sepelvaltimoiden revaskularisaatioon sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita



Riskialttiiden määrä:

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

Taulukko 4: Ensisijainen ja tärkein toissijainen tehoa mittaava päätetapahtuma sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita

	Lume (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)		Vaarasuhde (HR) ^{‡,§} (95 % CI)	p-arvo [§]
Päätetapahtumat	Potilaita, joilla oli tapahtumia* (%)	K-M % [†]	Potilaita, joilla oli tapahtumia* (%)	K-M % [†]		
Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma (kardiovaskulaarikuolema / sydäninfarkti / aivohalvaus / kiireellinen sepelvaltimoiden revaskularisaatio)	1073 (10,6 %)	11,8 %	896 (8,9 %)	10,1 %	0,83 (0,76–0,90)	< 0,001
Kardiovaskulaarikuolema	154 (1,5 %)		129 (1,3 %)			
Sydäninfarkti	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Aivohalvaus	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
Kiireellinen sepelvaltimoiden revaskularisaatio	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Tärkein toissijainen tehoa mittaava päätetapahtuma (kardiovaskulaarikuolema / sydäninfarkti / aivohalvaus)[§]	851 (8,4 %)	9,5 %	688 (6,8 %)	7,9 %	0,80 (0,73–0,89)	< 0,001
Kardiovaskulaarikuolema	160 (1,6 %)		132 (1,3 %)			
Sydäninfarkti	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Aivohalvaus	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

* Jokainen potilas laskettiin vain kerran (ensimmäinen osatapahtuma) ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman summamuuttuunaan

[†] Kaplan-Meierin estimaatti 1080 vuorokauden kuluttua

[‡] Vaarasuhde on Zontivity-ryhmän suhde lumeryhmään

[§] Coxin verrannollisten riskien malli, jossa kovariaatteja olivat hoito ja stratifiointitekijät (kriteerinä ateroskleroottinen sairaus ja suunniteltu tienopyridiinin käyttö)

Sydäninfarktin sairastaneiden tai perifeerista valtimotautia sairastavien potilaiden kohortissa, johon kuuluneilla potilailla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, päätetapahtumien (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, GUSTO-luokituksen mukainen vaikea verenvuoto) toistuviin esiintymisiin perustuva kliinisen nettolopputuloksen analyysi pysyy muuttumattomana ajan myötä, mikä havaittiin kaikkina tutkittuina tarkasteluajankohtina (12, 18, 24, 30 ja 36 kuukautta), joita oli kumulatiivisesti 6 kuukauden välein. (Ks. taulukko 5.)

Taulukko 5: Kliinisen nettolopputuloksen (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, GUSTO-luokituksen mukainen vaikea verenvuoto*) toistuvat esiintymiset sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita

	Lume n=10 049	Zontivity n=10 059	Vaarasuhde ^{†,‡} (95 % CI)	p-arvo [‡]
Satunnaistaminen – 12 kuukautta				
Tapahtumien kokonaismäärä	474	401	0,83 (0,73–0,95)	0,008
Potilaat, joilla oli vain yksi tapahtuma	337	269		
Potilaat, joilla oli kaksi tapahtumaa	49	47		
Potilaat, joilla oli ≥3 tapahtumaa	11	12		
Satunnaistaminen – 18 kuukautta				
Tapahtumien kokonaismäärä	703	564	0,79 (0,71–0,89)	< 0,001
Potilaat, joilla oli vain yksi tapahtuma	463	361		
Potilaat, joilla oli kaksi tapahtumaa	82	67		
Potilaat, joilla oli ≥3 tapahtumaa	21	21		
Satunnaistaminen – 24 kuukautta				
Tapahtumien kokonaismäärä	903	741	0,81 (0,73–0,89)	< 0,001
Potilaat, joilla oli vain yksi tapahtuma	554	456		
Potilaat, joilla oli kaksi tapahtumaa	114	80		
Potilaat, joilla oli ≥3 tapahtumaa	34	38		
Satunnaistaminen – 30 kuukautta				
Tapahtumien kokonaismäärä	1070	893	0,82 (0,75–0,90)	< 0,001
Potilaat, joilla oli vain yksi tapahtuma	658	524		
Potilaat, joilla oli kaksi tapahtumaa	121	102		
Potilaat, joilla oli ≥3 tapahtumaa	46	48		
Satunnaistaminen – 36 kuukautta				
Tapahtumien kokonaismäärä	1166	987	0,83 (0,76–0,91)	< 0,001
Potilaat, joilla oli vain yksi tapahtuma	700	569		
Potilaat, joilla oli kaksi tapahtumaa	138	112		
Potilaat, joilla oli ≥3 tapahtumaa	52	55		

* Sisältää kaikki kardiovaskulaarikuolema- / sydäninfarkti- / aivohalvaus- / GUSTO-luokitus vaikea – tapahtumat kyseiseen, taulukossa mainittuun ajankohtaan asti.

† Vaarasuhde on vorapaksaari-ryhmän suhde lumeryhmään.

‡ Vaarasuhde ja p-arvo määritettiin Andersen-Gill-malliin perustuen, jossa kovariaatteja olivat hoito ja stratifiointitekijät (suunniteltu tienopyridiinin käyttö).

Toistuvien vahvistettujen päätetapahtumien esiintymistä analysoitiin sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita.

Tulokset osoittavat, että Zontivity vähensi uusiutuvien tapahtumien ilmaantuvuutta.

Zontivity näytti vähentävän varmojen stenttitromboosien määrää (vahvistettujen ”varmojen” tapausten HR 0,71 (0,51–0,99) lumevalmisteseeseen verrattuna sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita ja joille oli asennettu stentti ennen tutkimusta tai tutkimuksen aikana.

Perifeerisen valtimotaudin sairastaneille potilaille, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita ja jotka satunnaistettiin saamaan vorapaksaaria, tehtiin vähemmän perifeeriseen revaskularisaatioon liittyviä toimenpiteitä (15,4 % vs. 19,3 %, Kaplan-Meierin (K-M) menetelmällä lasketut arvot 3 vuoden ajalta; HR 0,82 [0,71–0,94, 95 %:n CI]; $p = 0,005$), ja he joutuivat harvemmin sairaalahoitoon raajan akuutin iskemian vuoksi (2,0 % vs. 3,3 %; HR 0,59 [0,40–0,86]; $p = 0,007$) verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta.

Zontivity-valmisteen hoitoteho oli useissa alaryhmissä yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa. Alaryhmiä olivat sukupuoli, ikä, munuaisten vajaatoiminta, aikaisemmin todettu diabetes, tupakointi, muu samanaikainen lääkitys lähtötilanteessa, kuten tienopyridiini, asetyylisalisyylihappo ja statiinit.

TRA 2°P - TIMI 50 -tutkimuksessa niiden tutkimukseen otettujen potilaiden ryhmässä, jotka olivat aikaisemmin sairastaneet iskeemisen aivohalvauksen, Kaplan-Meierin (K-M) menetelmällä laskettu kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus kolmen vuoden aikana oli Zontivity-valmistetta ja tavanomaista lääkehoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä suurempi (2,7 %) kuin pelkkää tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä (0,9 %). Sydäninfarktin sairastaneilla tai perifeerista valtimotautia sairastavilla potilailla, joilla ei ollut ollut aivohalvausta eikä TIA-oireita, Kaplan-Meierin menetelmällä laskettu kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus kolmen vuoden aikana oli Zontivity-valmistetta ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 0,6 % ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 0,5 %.

TRACER-tutkimuksessa (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*) potilailla oli ST-nousuton akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä (NSTEMI), ja suurin osa potilaista ei ollut aikaisemmin saanut verihutaleiden estäjiä. Potilaille annettiin vorapaksaaria kyllästysannoksena 40 mg ja sen jälkeen ylläpitohoitona 2,5 mg/vrk tavanomaisen hoidon lisäksi, ja hoito aloitettiin 24 tunnin kuluessa ST-nousuttomasta akuutista sepelvaltimo-oireyhtymästä. Vorapaksaarille asetettua ensisijaista tehoa mittaavaa päätetapahtumaa (kardiovaskulaarikuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, kiireellinen sepelvaltimoiden revaskularisaatio ja sairaalahoitoa vaativa uusiutuva iskemia) ei saavutettu, ja GUSTO-luokituksen mukaisten kohtalaisten tai vaikeiden verenvuotojen riski suureni.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zontivity-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien valtimoperäisen tromboemolian ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun vorapaksarisulfaattia annetaan 2,5 mg:n kerta-annoksena tyhjään mahaan, vorapaksaari imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan keskimäärin 1 tunnin kuluttua ($t_{\max}$ -mediaani; vaihteluväli: 1–2). Vorapaksarin absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo 2,5 mg:n vorapaksarisulfaattiannoksen jälkeen on 100 %.

Kun vorapaksaari otettiin rasvaisen aterian yhteydessä, AUC-arvossa ei havaittu merkittäviä muutoksia, $C_{\max}$ pieneni vähän (21 %) ja $t_{\max}$ piteni jonkin verran (45 minuuttia). Zontivity-tabletti voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Alumiinihydroksidia ja magnesiumkarbonaattia sisältävän antasidin tai protonipumpun estäjän (pantopratsolin) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut vorapaksarin AUC-arvoon, ja $C_{\max}$ pieneni vain vähän. Zontivity-valmistetta voidaan siis käyttää yhdessä mahalaukun happamuutta vähentävien valmisteiden (antasidin tai protonipumpun estäjän) kanssa.

Jakautuminen

Vorapaksarin jakautumistilavuus on noin 424 litraa (keskiarvo). Vorapaksaari ja sen tärkein veressä tavattava aktiivinen metaboliitti, M20, sitoutuvat voimakkaasti (≥ 99 %) ihmisen plasman proteiineihin. Vorapaksaari sitoutuu voimakkaasti ihmisen seerumin albumiiniin eikä jakaudu ensisijaisesti veren punasoluihin.

Biotransformaatio

Vorapaksaari eliminoiduu metaboloitumalla, ja CYP3A4- ja CYP2J2-entsyymit vastaavat tärkeimmän veressä olevan metaboliitin, M20:n, ja yleisimmän eritteissä tavattavan metaboliitin, M19:n, muodostumisesta. Systeeminen M20-altistus on ~20 % vorapaksaarialtistuksesta.

Eliminaatio

Vorapaksaari eliminoiduu ensisijaisesti erittymällä ulosteeseen. Radioaktiivisesti merkitystä annoksesta arviolta noin 91,5 % erittyy ulosteeseen ja 8,5 % virtsaan. Vorapaksaari eliminoiduu ensisijaisesti metaboliitteina, eikä vorapaksaaria tavata virtsassa. Vorapaksaarin näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on 187 tuntia (vaihteluväli 115–317 tuntia), ja aktiivisella metaboliitilla on sama puoliintumisaika.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Vorapaksaarialtistus suurenee jokseenkin suoraan suhteessa annokseen, kun vorapaksaarisulfaattia annetaan 1–40 mg kerta-annoksina tai 0,5–2,5 mg toistuvina annoksina. Vorapaksaarin systeeminen farmakokinetiikka on lineaarinen, ja kumuloituminen (6-kertainen) on ennustettavissa kerta-annoksista ja toistuvista annoksista saatujen tietojen perusteella. Vakaa tila saavutetaan 21 vuorokaudessa, kun lääke annetaan kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminnan (hemodialyysihoitoa vaativan loppuvaiheen munuaistaudin) ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia vorapaksaarin farmakokinetiikkaan arvioitiin farmakokineettisissä erityistutkimuksissa. Seuraavassa on tiivistelmä näiden tutkimusten tuloksista:

Munuaisten vajaatoiminta

Vorapaksaarin farmakokinetiikka on loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) sairastavilla hemodialyysipotilailla samanlainen kuin terveillä tutkittavilla. Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin tiedoista, jotka oli saatu terveistä tutkittavista ja potilaista, joilla oli jokin ateroskleroottinen sairaus. Vorapaksaarin AUC-keskiarvon arvioitiin olevan suurempi lievää (17 %) ja kohtalaista (34 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaita hoidettaessa. Kokemukset vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden hoidosta ovat vähäisiä. Siksi Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa.

Maksan vajaatoiminta

Vorapaksaarin farmakokinetiikka on samanlainen lievää (Child-Pugh-pistearvo 5–6) ja kohtalaista (Child-Pugh-pistearvo 7–9) maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja maksan suhteen terveillä potilailla. Heikentynyt maksan toiminta on verenvuodon riskitekijä, ja se on otettava huomioon ennen Zontivity-hoidon aloittamista. Lievä maksan vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta. Zontivity-valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistearvo 10–15) sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ikä, sukupuoli, paino ja etninen tausta olivat arvioitavia tekijöitä populaatiofarmakokineettisessä tutkimusmallissa, jossa vorapaksaarin farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä tutkittavilla ja potilailla:

Iäkkäät potilaat

Vorapaksaarin farmakokinetiikka on samanlainen iäkkäillä (myös ≥ 75 -vuotiailla) ja nuoremmilla potilailla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli

Vorapaksaarin arvioitu $C_{\max}$ -keskiarvo oli 30 % ja AUC-keskiarvo 32 % suurempi naisilla kuin miehillä. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Paino

Vorapaksaarin arvioitu $C_{\max}$ -keskiarvo oli 35 % ja AUC-keskiarvo 33 % suurempi potilailla, jotka painoivat alle 60 kg, kuin niillä, jotka painoivat 60–100 kg. Vastaavasti vorapaksaarialtistuksen (AUC ja $C_{\max}$) arvioidaan olevan 19–21 % pienempi yli 100 kg painavilla potilailla kuin niillä, jotka painavat 60–100 kg. Alle 60 kg:n paino on yleensä verenvuodon riskitekijä. Zontivity-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta alle 60 kg painavia potilaita hoidettaessa.

Etninen tausta

Vorapaksaarin arvioitu $C_{\max}$ -keskiarvo oli 24 % ja AUC-keskiarvo 22 % suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla potilailla. Vorapaksaarialtistuksen (AUC ja $C_{\max}$) arvioidaan olevan afrikkalaistaustaisilla potilailla 17–19 % pienempi kuin valkoihoisilla. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Vorapaksaarin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -metaboliatutkimukset osoittavat, ettei vorapaksaari todennäköisesti estä kliinisesti merkittävässä määrin ihmisen CYP1A2-, CYP2B6-, CYP3A-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP2D6-entsyymien toimintaa. Kliinisesti merkittävää M20:n aiheuttamaa CYP2B6:n, CYP3A:n, CYP2C19:n tai CYP2D6:n estymistä ei ole odotettavissa. Vorapaksaarin tai M20:n aiheuttamaa OATP1B1:n, OATP1B3:n, BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n tai OCT2:n kliinisesti merkittävää estymistä ei myöskään pidetä todennäköisenä. *In vitro* -tutkimusten perusteella pitkäaikainen vorapaksaarihoito ei todennäköisesti indusoi tärkeimpien CYP-isoformien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä ja apinoilla tehdyissä suun kautta annettujen toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa pääasialliset hoitoon liittyneet löydökset olivat virtsarakon ja virtsanjohtimen hyperplasia hiirillä, maksan verisuonitukokset, imusolmukekuolio ja verkkokalvon vakuolisaatio rotilla sekä fosfolipidoosi kaikilla lajeilla. Fosfolipidoosia esiintyy hyväksyttävien ihmisen/eläimen turvallisuusmarginaalien sisällä, ja se oli korjautuvaa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tunneta.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa ei havaittu kehityshäiriöitä altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen lääkeainealtistuksen suositeltua annosta käytettäessä. Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin ainoastaan joitakin epäjohtonmukaisia yksilönkehitykseen kohdistuneita vaikutuksia altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen lääkeainealtistuksen suositeltua 2,08 mg:n vorapaksaariannosta käytettäessä. Yleinen annostaso, jolla ei ollut vaikutusta pre- eikä postnataaliseen kehitykseen, oli 5 mg/kg/vrk (6,8-kertainen altistus [naaraseläimillä] verrattuna ihmisen lääkeainealtistukseen vakaan tilan aikana käytettäessä annostusta 2,5 mg/vrk).

Vorapaksaari ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen lääkeainealtistuksen suositeltua annosta käytettäessä.

Vorapaksaari ei ollut mutageeninen eikä genotoksinen *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa.

Vorapaksaari ei pidentänyt vuotoaikaa kädellisillä eläimillä, kun sitä annettiin yksinään 1 mg/kg. Vuotoaika piteni hieman, kun asetyylisalisyylihappoa annettiin yksinään tai yhdessä vorapaksaarin kanssa. Asetyylisalisyylihapon, vorapaksaarin ja klopidoogreelin yhdistelmähoito pidensi vuotoaikaa merkittävästi. Ihmisen runsasverihäutaleisen plasman siirto normalisoi vuotoajat, ja arakidonihapolla aiheutettu verihäutaleiden aggregaatio elpyi osittain *ex vivo*, mutta ei ADP:llä eikä TRAP:llä aiheutettu. Vähän verihäutaleita sisältäneellä plasmalla ei ollut vaikutusta vuotoaikoihin eikä verihäutaleiden aggregaatioon. (Ks. kohta 4.4.)

Vorapaksaariin liittyneitä kasvaimia ei havaittu rotilla ja hiirillä tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa, kun suun kautta annettu annos oli rotilla 30 mg/kg/vrk ja hiirillä 15 mg/kg/vrk (plasman vorapaksaripitoisuuden perusteella altistus oli rotilla 8,9-kertainen ja hiirillä 30-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksia käytettäessä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Povidoni (E1201)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan osalta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

7, 28, 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia alumiini-alumiiniläpipainolevyissä.
10 ja 50 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina alumiini-alumiiniläpipainolevyissä.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. tammikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zontivity 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorapaksaari

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vorapaksarisulfaattia vastaten 2,08 mg vorapaksaaria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
7 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/976/001	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/976/002	10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattuna)
EU/1/14/976/003	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/976/004	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/976/005	50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattuna)
EU/1/14/976/006	100 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zontivity

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zontivity 2 mg tabletit
vorapaksaari

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS - yksittäispakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zontivity 2 mg tabletit
vorapaksaari

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zontivity 2 mg kalvopäällysteiset tabletit vorapaksaari

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zontivity on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zontivity-tabletteja
3. Miten Zontivity-tabletit otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zontivity-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zontivity on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zontivity on

Zontivity sisältää vaikuttavana aineena vorapaksaaria, joka kuuluu niin kutsuttujen antitromboottisten lääkeaineiden eli verihiutaleiden estäjien ryhmään.

Verihiutaleet eli trombosyytit ovat verisoluja, jotka osallistuvat normaaliin veren hyytymiseen. Zontivity estää verihiutaleita tarttumasta toisiinsa. Tämä ehkäisee veritulppien muodostumista verisuoniin, esimerkiksi sydämen valtimoihin.

Mihin Zontivity-valmistetta käytetään

Zontivity on tarkoitettu aikuisille, jotka ovat sairastaneet sydäninfarktin tai joilla on perifeeriseksi valtimotaudiksi kutsuttu tila (huono verenkierto jaloissa).

Zontivity-hoidolla pyritään pienentämään:

- uuden sydänkohtauksen tai aivohalvauksen riskiä
- sydänkohtauksen aiheuttaman kuoleman riskiä
- sydänveritulpan johtuvien kiireellisten hoitotoimenpiteiden tarvetta.

Lääkäri antaa sinulle lisäksi ohjeet asetyylisalisyylihaposta tai klopidoogreelistä (muuta verihiutaleiden estäjiä), joita saatat joutua käyttämään Zontivity-valmisteen kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zontivity-tabletteja

Älä ota Zontivity-tabletteja

- jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (niin kutsuttu ”TIA-kohtaus”)

- jos sinulla on ollut aivoverenvuoto
- jos sinulla on parhaillaan epänormaalia verenvuotoa, esimerkiksi aivoverenvuotoa tai mahalaukun tai suoliston alueen verenvuotoa
- jos olet allerginen vorapaksaarisulfaatile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Älä ota Zontivity-tabletteja, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat Zontivity-tablettien käytön.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Zontivity-tabletteja, jos:

- sinulla on joskus ollut verenvuoto-ongelmia
- sinulla on äskettäin ollut jokin vakava vamma tai olet ollut leikkauksessa
- sinulle on suunniteltu leikkausta tai hammasleikkausta
- sinulla on joskus ollut mahahaava tai pieniä suolistokasvaimia (paksusuolen polyyppeja)
- sinulla on äskettäin todettu verenvuotoa mahalaukusta tai suolistosta
- sinulla on aktiivinen mahahaava tai pohjukaissuolihaava
- sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- painat alle 60 kg
- olet yli 75-vuotias.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat Zontivity-tabletteja.

Kerro kaikille sinua hoitaville lääkäreille ja hammaslääkäreille, että käytät Zontivity-tabletteja. Heidän olisi keskusteltava Zontivity-hoidon määränneen lääkärin kanssa ennen kuin sinulle tehdään leikkauksia tai muita toimenpiteitä. Lääkäri saattaa neuvoa lopettamaan Zontivity-hoidon ennen leikkausta.

Jos sinulle ilmaantuu Zontivity-hoidon aikana aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai aivoverenvuoto, lääkäri määrää lopettamaan Zontivity-hoidon. Noudata lääkärin antamia ohjeita Zontivity-hoidon lopettamisessa.

Verihiutaleiden estäjien käyttö, korkea ikä ja vähäinen ruumiinpaino lisäävät yleensä verenvuotojen riskiä. Lääkäri arvioi, sopiiko tämä lääke sinulle.

Lapset ja nuoret

Zontivity-hoitoa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, onko Zontivity turvallinen ja tehokas lasten ja nuorten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Zontivity

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Zontivity saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Zontivity-valmisteen tehoon. Älä ota Zontivity-valmistetta, jos saat samanaikaisesti prasugreeli- tai tikagrelori-hoitoa (muita verihiutaleiden estäjiä). Jos lääkäri määrää sinulle prasugreelia tai tikagreloria, sinun pitää lopettaa Zontivity-hoito ja keskustella lääkärin kanssa.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- ritonaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, sakinaviiri (käytetään HIV-infektion ja AIDSin hoitoon)
- bosepreviiri, telapreviiri (käytetään hepatiitti C -virusinfektioiden hoitoon)
- karbamatsepiini, fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
- klaritromysiini, telitromysiini (käytetään infektioiden hoitoon)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden infektioiden hoitoon)
- nefatsodoni (käytetään masennuksen hoitoon)

- antasidit ja pantopratsoli (käytetään mahavaivojen hoitoon)
- digoksiini (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- varfariini, muut suun kautta otettavat veren hyytymistä estävät aineet, hepariini tai pienimolekyylinen hepariini (verenohennuslääkkeitä).

Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, ettei ole varma, onko lääkkeesi yllä olevassa luettelossa.

Huolehdi siitä, että tunnet käyttämäsi lääkkeet. Tee lääkkeistäsi luettelo, jota voit näyttää lääkärille ja apteekkihenkilökunnalle, kun saat jonkin uuden lääkkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, vahingoittaako Zontivity sikiötä. Sinä ja lääkäri päätätte, voitko käyttää Zontivity-tabletteja.

Kerro lääkärille, jos imetät. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, erittykö Zontivity äidinmaitoon. Sinä ja lääkäri päätätte, käytätkö Zontivity-tabletteja vai imetätkö. Sinun ei pidä imettää, jos käytät Zontivity-tabletteja.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zontivity ei todennäköisesti vaikuta ajokykyysi eikä kykyysi käyttää koneita.

Zontivity ja laktoosi

Jos lääkäri on todennut, että elimistösi ei siedä joitakin sokereita, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Zontivity-tabletteja.

3. Miten Zontivity-tabletit otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Saattaa kulua vähintään 7 vuorokautta, ennen kuin Zontivity-valmisteen vaikutus alkaa. Lääkäri päättää, jatketaanko Zontivity-hoitoa pidempään kuin 24 kuukautta.

Lääkäri päättää, pitääkö sinun ottaa myös aspiriinia tai klopidogreelia tai molempia Zontivity-hoidon aikana.

Jos otat enemmän Zontivity-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Zontivity-tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Sinulla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski.

Jos unohdat ottaa Zontivity-annoksen

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat sen. Jos kuitenkin seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos väliin.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Zontivity-tablettien ottamisen

- Älä lopeta Zontivity-tablettien käyttöä, ettei ole ensin keskustellut asiasta lääkkeen määränneen lääkärin kanssa.
- Ota Zontivity-tabletit säännöllisesti ja jatka niiden käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu seuraavia aivohalvauksen oireita. Aivohalvaus on melko harvinainen:

- äkillinen tunnottomuus tai heikkous käsivarressa, jalassa tai kasvoissa, varsinkin jos oireita on vain toisella puolella kasvoja tai vartaloa
- äkillinen sekavuus, puhevaikeudet tai vaikeus ymmärtää muiden puhetta
- äkillinen kävelyvaikeus, tasapainon menettäminen tai koordinaatiohäiriö
- äkillinen huimauksen tunne tai äkillinen kova päänsärky, jonka syytä ei tunneta.

Vaikeat verenvuodot ovat melko harvinaisia, mutta ne voivat olla hengenvaarallisia. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu seuraavia verenvuodon merkkejä tai oireita Zontivity-hoidon aikana:

- verenvuotoa, joka on runsasta tai jota et saa tyrehtymään
- odottamaton verenvuoto tai pitkään kestävä verenvuoto
- virtsan vaaleanpunainen, punainen tai ruskea väri
- verta oksennuksessa tai oksennukset muistuttavat kahvinporoja
- punaiset tai mustat (tervamaiset) ulosteet
- verta tai verihyytymiä ysköksissä.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- nenäverenvuoto
- mustelmat

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- veren punasolujen vähäinen määrä (anemia)
- verenvuoto ikenistä
- verenvuoto silmässä
- tavallista runsaampi verenvuoto viiltohaavoista tai haavaumista
- kahtena näkeminen (kaksoiskuvat)
- mahatulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zontivity-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainolevyissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan osalta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zontivity sisältää

- Vaikuttava aine on vorapaksaarisulfaatti. Yksi tabletti sisältää vorapaksaarisulfaattia vastaten 2,08 mg vorapaksaaria.
- Muut aineet ovat:
Tabletin sisus: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), povidoni (E1201), magnesiumstearaatti (E572).
Kalvopäällyste: laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tabletit ovat keltaisia, soikeita, kooltaan 8,48 mm x 4,76 mm kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä “351” ja toisella puolella MSD-logo.

Pakkauskoot

7, 28, 30 ja 100 tablettia alumiinisissa läpipainolevyissä.

10 ja 50 tablettia yksittäispakattuina alumiinisissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa