

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zontivity 2 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 66,12 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zontivity er indisert for reduksjon av aterosklerotiske hendelser hos voksne pasienter:

- som tidligere har hatt hjerteinfarkt (MI), når det gis sammen med acetylsalisylsyre (ASA), og klopidoogrel når det er hensiktsmessig, eller
- symptomatisk perifer arteriell sykdom (PAD), når det gis sammen med acetylsalisylsyre (ASA), eller klopidoogrel når det er hensiktsmessig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

MI

Den anbefalte dosen av Zontivity er 2,08 mg tatt én gang daglig. Behandling med Zontivity bør initieres minst 2 uker etter et hjerteinfarkt og helst i løpet av de første 12 månedene etter den akutte hendelsen (se pkt. 5.1). En forsinket innsettende effekt (minst 7 dager) bør forventes når behandling med Zontivity igangsettes. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av Zontivity utover 24 måneder. Fortsatt behandling etter dette tidspunktet må være basert på en revurdering av individuell nytte og risiko ved ytterligere behandling.

PAD

Den anbefalte dosen av Zontivity er 2,08 mg tatt én gang daglig. For pasienter som skal starte med Zontivity på grunn av symptomatisk PAD kan behandlingen initieres når som helst.

Ved glemt dose:

En pasient som glemmer en dose med Zontivity, bør hoppe over den glemte dosen hvis det er mindre enn 12 timer til den neste planlagte dosen, og ta den neste dosen i henhold til det vanlige doseringsskjemaet.

Samtidig administrering med andre platehemmende legemidler

MI

Pasienter som bruker Zontivity, skal også bruke acetylsalisylsyre med eller uten tillegg av klopido­grel i henhold til disse legemidlenes indikasjon eller standardbehandling. Det er begrenset klinisk erfaring med prasugrel og ingen erfaring med tikagrelor i fase 3-studiene som er utført. Vorapaksar skal derfor ikke brukes sammen med prasugrel eller tikagrelor. Vorapaksar skal ikke initieres hos pasienter som bruker prasugrel eller tikagrelor, og hvis det er behov for ytterligere behandling med disse legemidlene, skal behandlingen med vorapaksar avsluttes.

PAD

Pasienter som tar Zontivity, skal også bruke acetylsalisylsyre eller klopido­grel i henhold til disse legemidlenes indikasjoner eller standardbehandling.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nedsatt nyrefunksjon er imidlertid en risikofaktor for blødning og bør tas med i vurderingen før behandling med Zontivity initieres. 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

Nedsatt leverfunksjon er en risikofaktor for blødning og bør tas med i vurderingen før behandling med Zontivity initieres. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Zontivity bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. På grunn av begrenset terapeutisk erfaring og den tilhørende økte risikoen for blødning hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er Zontivity kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zontivity hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Tabletten kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Pasienter som tidligere har hatt slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) (se pkt. 5.1).
- Pasienter som tidligere har hatt intrakraniell blødning (ICH).
- Pasienter med en aktiv patologisk blødning (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generell risiko for blødning

Zontivity øker risikoen for blødning, inkludert intrakraniell blødning (ICH) og i enkelte tilfeller fatal blødning. Ved administrering av Zontivity i tillegg til standardbehandling (vanligvis acetylsalisylsyre

og et tienopyridin) var risikoen for moderat eller alvorlig GUSTO (Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries)-blødning økt sammenlignet med standardbehandling alene.

Zontivity øker risikoen for blødning proporsjonalt med pasientens underliggende blødningsrisiko. Den underliggende blødningsrisikoen (f.eks. nylig traume, nylig operasjon, nylig eller tilbakevendende gastrointestinal blødning eller aktivt magesår) bør tas med i vurderingen før Zontivity initieres. Generelle risikofaktorer for blødning inkluderer alder (hos eldre er imidlertid ingen dosejustering nødvendig [se pkt. 5.2]), lav kroppsvekt og redusert nyre- eller leverfunksjon. Hos disse undergruppene skal Zontivity kun forskrives etter nøye vurdering av mulig risiko og nytte for den individuelle pasient, samt behovet for samtidig medisiner med andre legemidler som ytterligere kan øke risikoen for blødning. Tidligere blødningstilfeller og samtidig bruk av enkelte legemidler (f.eks. antitrombotisk og fibrinolytisk behandling, og kroniske ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), selektive serotoninreopptakshemmere, serotonin-noradrenalinreopptakshemmere) kan også øke blødningsrisikoen hos pasienter som bruker Zontivity.

Det er begrenset erfaring med bruk av vorapaksar sammen med warfarin eller andre orale antikoagulantia. Kombinasjonen av vorapaksar og warfarin eller andre orale antikoagulantia kan øke risikoen for blødning og bør unngås.

Hos pasienter behandlet med vorapaksar kan samtidig bruk av heparin (inkludert lavmolekylært heparin [LMWH]) være assosiert med en økt blødningsrisiko, og forsiktighet tilrådes.

Blødning bør mistenkes hos enhver pasient som har lavt blodtrykk og nylig har gjennomgått koronar angiografi, perkutan koronar intervensjon (PCI), koronar bypasskirurgi (CABG) eller andre kirurgiske inngrep, selv om pasienten ikke har tegn eller symptomer på blødning.

Pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg)

En kroppsvekt på < 60 kg er vanligvis en risikofaktor for blødning. I TRA 2 P - TIMI 50 ble det observert en høyere forekomst av ICH hos vorapaksarbehandlede pasienter (inkludert dem med tidligere slag) som veide < 60 kg sammenlignet med pasienter som veide ≥ 60 kg. Zontivity skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en kroppsvekt < 60 kg.

Kirurgi

Pasienter skal anmodes om å informere leger og tannleger om at de bruker Zontivity før kirurgi planlegges samt før de begynner å bruke nye legemidler.

I TRA 2 P - TIMI 50-studien viste ingen av studiepasientene som fortsatte behandling med vorapaksar mens de undergikk CABG, økt risiko for alvorlig blødning sammenlignet med placebo. CABG-relatert TIMI Major-blødning ble imidlertid observert hos pasienter som fikk vorapaksar (se pkt. 4.8). Det foreligger mindre informasjon om andre typer kirurgi, men den samlede dokumentasjonen tyder ikke på at det er noen utvidet risiko for alvorlige blødninger. Pasienter som gjennomgår akutt CABG-, PCI-, ikke-CABG-kirurgi eller annen invasiv kirurgi mens de får Zontivity, kan fortsette behandlingen med Zontivity. Dersom en pasient skal gjennomgå planlagt kirurgi, bør imidlertid Zontivity seponeres minst 30 dager før operasjonen dersom det er klinisk gjennomførbart.

På grunn av den lange halveringstiden anbefales det ikke å seponere Zontivity for en kort periode for å hindre eller håndtere et akutt blødningstilfelle (se pkt. 5.2). Det er ingen kjent behandling for å reversere den blodplatehemmende effekten av Zontivity. Basert på resultatene fra prekliniske studier som undersøkte blødning ved bruk av vorapaksar sammen med acetylsalisylsyre og klopidoogrel, er det en mulighet for at blødningen kan stoppes ved å administrere eksogene blodplater (se pkt. 5.3).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon øker blødningsrisikoen, og derfor er bruken av Zontivity hos disse pasientene kontraindisert (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon er en risikofaktor for blødning og bør tas med i vurderingen før behandling med Zontivity initieres. Det er begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom. Zontivity bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Seponering av Zontivity

Avbrudd i behandlingen med Zontivity bør unngås. Gjenopprett behandlingen så fort som mulig dersom Zontivity må seponeres midlertidig. Behandlingen bør seponeres permanent hos pasienter som får slag, TIA eller ICH mens de bruker Zontivity (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter som får akutt koronarsyndrom (ACS) mens de bruker Zontivity, kan fortsette behandlingen.

Laktose

Zontivity inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på vorapaksar

Vorapaksar elimineres primært ved metabolisme, først og fremst via CYP3A. Vorapaksar er også et substrat for CYP2J2, og det er derfor også mulig at potente CYP2J2-hemmere kan resultere i økt vorapaksareksponering.

Sterke CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg én gang daglig) og vorapaksar medførte en signifikant økning av gjennomsnittlig C_{max} og AUC for vorapaksar på hhv. 93 % og 96 %. Samtidig bruk av Zontivity og sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir, sakinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromycin og konivaptan) bør unngås.

Data fra fase 3-studier indikerer at administrering av en svak eller moderat CYP3A-hemmer sammen med vorapaksar ikke øker blødningsrisikoen eller endrer effekten av vorapaksar. Det er ikke nødvendig med dosejustering av vorapaksar hos pasienter som bruker svake eller moderate CYP3A-hemmere.

Sterke CYP3A-indusere

Samtidig administrering av rifampicin (600 mg én gang daglig) og vorapaksar medførte en signifikant reduksjon av gjennomsnittlig C_{max} og AUC for vorapaksar på hhv. 39 % og 55 %. Samtidig bruk av Zontivity og sterke (potente) CYP3A-indusere (f.eks. rifampicin, karbamazepin og fenytoin) bør unngås.

Legemidler som øker gastrisk pH

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til vorapaksar ble observert etter samtidig daglig administrering av et aluminiumhydroksid-/magnesiumkarbonatantacidum eller pantoprazol (en protonpumpehemmer).

Vorapaksars effekt på andre legemidler

Digoksin

Vorapaksar er en svak hemmer av den intestinale P-glykoprotein (Pgp)-transportøren. Samtidig administrering av vorapaksar (40 mg) og digoksin (0,5 mg endose) økte C_{max} og AUC for digoksin med hhv. 54 % og 5 %. Ingen dosejustering av digoksin eller Zontivity er anbefalt. Pasienter som får digoksin, skal monitoreres som klinisk indisert.

CYP2C8-substrater

Samtidig administrering med vorapaksar endret ikke enkeltdosefarmakokinetikken til rosiglitazon (8 mg), et CYP2C8-substrat som ikke markedsføres i EU.

Antikoagulantia

Ved administrering av Zontivity sammen med warfarin ble det ikke observert noen endringer i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin. Klinisk erfaring relatert til samtidig administrering av orale antikoagulantia og vorapaksar er begrenset, og det er ingen erfaring med Faktor Xa- eller Faktor IIa-hemmere i fase 3-studieprogrammet til vorapaksar. Samtidig administrering av Zontivity og antikoagulantia, f.eks. warfarin og nye orale antikoagulantia (NOAK), bør unngås (se pkt. 4.4).

Hos pasienter behandlet med Zontivity kan samtidig bruk av heparin (inkludert LMWH) være assosiert med en økt blødningsrisiko, og forsiktighet tilrådes (se pkt. 4.4).

Administrering av Zontivity sammen med prasugrel viste ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner. Det er begrenset erfaring med prasugrel, og det er ingen erfaring med tikagrelor i vorapaksars fase 3-studieprogram. Vorapaksar skal ikke brukes sammen med prasugrel eller tikagrelor (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen pålitelige data på bruk av vorapaksar hos gravide kvinner. Ingen relevante effekter er observert hos dyr (se pkt. 5.3). Zontivity skal kun brukes under graviditet hvis den potensielle nytten for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om vorapaksar blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på rotter har vist at vorapaksar og/eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. På grunn av den ukjente muligheten for bivirkninger av Zontivity hos spedbarn som ammes, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Zontivity skal avsluttes, tatt i betraktning legemidlets betydning for moren.

Fertilitet

Det er ingen data på fertilitet hos mennesker som har fått Zontivity. Ingen effekter på fertilitet ble observert i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zontivity har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen som er rapportert i forbindelse med behandling, er blødning. Epistakse er hyppigst forekommende blant de vanligste blødningstilfellene.

Bivirkninger ble vurdert hos 19 632 pasienter behandlet med Zontivity (13 186 pasienter, inkludert 2187 pasienter behandlet i mer enn 3 år i TRA 2 P - TIMI 50-studien [Thrombin Receptor Antagonist

in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events] og 6446 pasienter i TRACER-studien [Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome]). Bivirkningene relatert til blødning i tabell 1, er oppsummert for TRA 2 P – TIMI 50-studien. Bivirkningene som ikke er relatert til blødning i tabell 1, er oppsummert for både TRA 2 P – TIMI 50- og TRACER-studien (se tabell 1).

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Oversikt over bivirkninger i tabellform

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi
Øyesykdommer		Konjunktival blødning, diplopi
Karsykdommer	Hematom	Blødning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	
Gastrointestinale sykdommer		Gastritt, gastrointestinal blødning, gingival blødning, melena, rektal blødning
Hud- og underhudssykdommer	Økt tendens til blåmerker	Ekkymose, kutan blødning
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Konvulsjon	Sårblødning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger hos vorapaksarbehandlede (n = 10 059) og placebobehandlede (n = 10 049) post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA er vist under.

Blødning

Definisjon av blødningskategorier

Alvorlig GUSTO: fatal, intrakraniell eller blødning som kompromitterer hemostasen og nødvendiggjør intervensjon.

Moderat GUSTO: blødning som nødvendiggjør transfusjon av helblod eller røde blodceller uten kompromittering av hemostasen.

TIMI Major: Klinisk indisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller intrakraniell blødning.

TIMI Minor: Klinisk indisert med 30–50 g/l reduksjon i hemoglobin.

Resultatene fra blødningsendepunktene hos post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA er vist i tabell 2.

Tabell 2: Ikke-CABG-relaterte blødninger hos post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA

	Placebo (n = 10 049)		Zontivity (n = 10 059)		Hazard Ratio ^{†,‡} (95 % KI)	p-verdi [‡]
Endepunkter	Pasienter med hendelser (%)	K-M %*	Pasienter med hendelser (%)	K-M %*		
GUSTO-blødningskategorier						
Alvorlig	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84–1,43)	0,503
Moderat	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35–2,07)	<0,001
TIMI-blødningskategorier						
Major	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99–1,46)	0,069
Minor	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44–2,47)	<0,001
ICH	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82–1,91)	0,294
Fatal blødning	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51–1,78)	0,872

* K-M-estimat etter 1080 dager

† Hazard Ratio er Zontivity-gruppen vs. placebogruppen

‡ Hazard Ratio og p-verdi er beregnet basert på Cox PH-modellen med kovariatene behandling og stratifiseringsfaktor (kvalifiserer til aterosklerotisk sykdom og planlagt bruk av tienopyridin)

Effekten av Zontivity på alvorlig og moderat GUSTO-blødning sammenlignet med placebo var sammenfallende på tvers av alle de undersøkte undergruppene.

367 post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA gjennomgikk CABG-kirurgi i TRA 2 P-TIMI 50-studien. Andelen pasienter som gjennomgikk CABG-kirurgi, og som opplevde CABG-relaterte blødninger, er vist i tabell 3. Forekomsten var tilsvarende for Zontivity og placebo.

Tabell 3: CABG-relaterte blødninger

Post-MI-pasienter uten tidligere slag eller TIA		
	Placebo (n = 196)	Zontivity (n = 171)
Endepunkter	Pasienter med hendelser (%)	Pasienter med hendelser (%)
TIMI-blødningskategori		
Major	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Total populasjon		
	Placebo (n = 230)	Zontivity (n = 189)
TIMI-blødningskategori		
Major	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Blødningstilfeller ble behandlet på samme måte som for andre platehemmende midler, inkludert håndtering av blødningskilden, mens støttende behandling ble gitt.

Seponering av legemiddel

For post-MI- eller PAD-pasienter som ikke tidligere hadde hatt slag eller TIA, var andelen som seponerte studiemedisinen som følge av bivirkninger, hhv. 6,8 % for Zontivity og 6,9 % for placebo. Blødning var den vanligste bivirkningen som førte til seponering av studiemedisinen for begge behandlingene (3,0 % for Zontivity og 1,8 % for placebo).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Blodplatehemming med vorapaksar skjer gradvis og er reversibel. Behandling av antatt overdosering skal rettes mot tegn og symptomer.

Siden vorapaksar er sterkt bundet til proteiner, er det lite sannsynlig at hemodialyse vil være effektivt ved behandling av overdosering.

Vorapaksar har blitt administrert i enkeltdoser på opptil 120 mg og i daglige doser på 5 mg i opptil 4 uker, uten observasjon av doseassosierte bivirkninger eller identifikasjon av noen spesifikk risiko.

Blodplatetransfusjon kan vurderes som støttebehandling ved forekomst av blødning (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, hemmere av blodplateaggregasjon ekskludert heparin, ATC-kode: B01A C26.

Virkningsmekanisme

Vorapaksar er en selektiv og reversibel hemmer av PAR-1-reseptorene på blodplatene som aktiveres av trombin.

Farmakodynamiske effekter

Vorapaksar hemmer trombinindusert blodplateaggregasjon i *in vitro*-studier. Vorapaksar hemmer i tillegg trombinreseptoragonistpeptid (TRAP)-indusert blodplateaggregasjon uten å påvirke koagulasjonsparametre. Vorapaksar hemmer ikke blodplateaggregasjon induert av andre agonister som f.eks. adenosindifosfat (ADP), kollagen eller tromboksanmimetika.

Vorapaksar oppnår vedvarende $\geq 80\%$ hemming av TRAP-indusert blodplateaggregasjon innen én uke etter oppstart av behandling med en daglig dose på 2,5 mg vorapaksarsulfat (tilsvarende 2,08 mg vorapaksar). Varigheten av blodplatehemming er dose- og konsentrasjonsavhengig. Hemming av TRAP-indusert blodplateaggregasjon ved et nivå på $\geq 80\%$ kan vedvare i 2 til 4 uker etter seponering av daglige doser på 2,5 mg vorapaksarsulfat. Varigheten av disse farmakodynamiske effektene er i samsvar med legemidlets halveringstid.

Vorapaksar har ingen effekt på ADP-indusert blodplateaggregasjon hos friske frivillige og pasientpopulasjoner, noe som er i samsvar med produktets selektive molekylære mål (PAR-1).

I studier på friske frivillige ble det ikke observert endringer i P-selektin- og oppløselig CD40-ligand (sCD40L)-uttrykk i blodplater eller koagulasjonsparametre (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) etter administrering av enkle eller gjentatte doser (28 dager) med vorapaksar. Ingen betydningsfulle endringer i P-selektin-, sCD40L- eller hs-CRP-konsentrasjoner ble observert hos pasienter behandlet med vorapaksar i kliniske fase 2-/3-studier.

Vurdering av Zontivitys effekt på QTc-intervallet

Vorapaksars effekt på QTc-intervallet er undersøkt i en grundig QT-studie og i andre studier. Vorapaksar hadde ingen effekt på QTc-intervallet ved enkeltdoser opptil 120 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er vist at Zontivity reduserer forekomsten av et kombinert endepunkt bestående av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt (MI), slag og akutt koronar revaskularisering (UCR).

Det kliniske belegget for effekten av Zontivity hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt, definert som et spontant MI ≥ 2 uker og ≤ 12 måneder før inklusjon, stammer fra TRA 2 P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events). TRA 2 P - TIMI 50 var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie utført på pasienter som enten hadde tegn på, eller som tidligere hadde hatt aterosklerose i det koronare, cerebrale eller perifere vaskulære karsystemet. Pasientene ble randomisert til daglig behandling med enten 2,5 mg vorapaksarsulfat (n = 13 225) eller placebo (n = 13 224) i tillegg til annen standardbehandling. Studiens primærendepunkt var sammensatt av kardiovaskulær død, MI, slag og UCR. Sammensetningen av kardiovaskulær død, MI og slag ble undersøkt som sekundære endepunkter. Median varighet av behandlingen med vorapaksar var 823 dager (interkvartilavstand: 645–1016 dager).

Funnene fra det sammensatte primære effektendepunktet viser en 3-årig Kaplan-Meier (K-M)-forekomstratio på 11,2 % for Zontivity-gruppen sammenlignet med 12,4 % for placebogruppen (Hazard Ratio [HR]: 0,88; 95 % konfidensintervall [KI], 0,82 til 0,95; p = 0,001), og viste at Zontivity var bedre enn placebo i å hindre kardiovaskulær død, MI, slag og UCR.

Funnene fra det sekundære hovedendepunktet relatert til effekt viser en 3-årig K-M-forekomstratio på 9,3 % for Zontivity-gruppen sammenlignet med 10,5 % for placebogruppen (HR: 0,87; 95 % KI, 0,80 til 0,94; p < 0,001).

Selv om TRA 2 P - TIMI 50-studien ikke var designet for å evaluere den relative nytten av Zontivity hos individuelle pasientundergrupper, var nytten mest markant hos pasientene som ble inkludert i studien på bakgrunn av nylig MI, definert som et spontant MI ≥ 2 uker og ≤ 12 måneder før inklusjon (post-MI- eller PAD-populasjonen), og som tidligere ikke hadde hatt slag eller TIA. Blant disse pasientene fikk 10 080 Zontivity (8458 post-MI og 1622 PAD), mens 10 090 fikk placebo (8439 post-MI og 1651 PAD). I tillegg fikk begge gruppene standardbehandling som inkluderte antikoagulasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og tienopyridin. Av pasientene med MI som ikke tidligere hadde hatt slag eller TIA, fikk 21 % acetylsalisylsyre, 1 % fikk tienopyridin og 77 % fikk både acetylsalisylsyre og tienopyridin da de ble inkludert. Av pasientene med PAD som ikke tidligere hadde hatt slag eller TIA, fikk 61 % acetylsalisylsyre, 8 % fikk tienopyridin og 27 % fikk både acetylsalisylsyre og tienopyridin da de ble inkludert. Hos post-MI- og PAD-pasienter var median behandlingsvarighet av Zontivity 2,5 år (opptil 4 år). Denne underliggende behandlingen ble opprettholdt under hele studien basert på behandlende leges skjønn samt behandlingsretningslinjer.

Post-MI-pasientpopulasjonen som ikke tidligere hadde hatt slag eller TIA, bestod av 88 % kaukasiere, 20 % kvinner og 29 % ≥ 65 år, med en medianalder på 58 år og inkluderte pasienter med diabetes (21 %) og pasienter med hypertensjon (62 %). Median kroppsmasseindeks var 28.

PAD-pasientpopulasjonen som ikke tidligere hadde hatt slag eller TIA, bestod av 90 % kaukasiere, 29 % kvinner og 57 % ≥ 65 år, med en medianalder på 66 år og inkluderte pasienter med diabetes (35 %) og pasienter med hypertensjon (82 %). Median kroppsmasseindeks var 27.

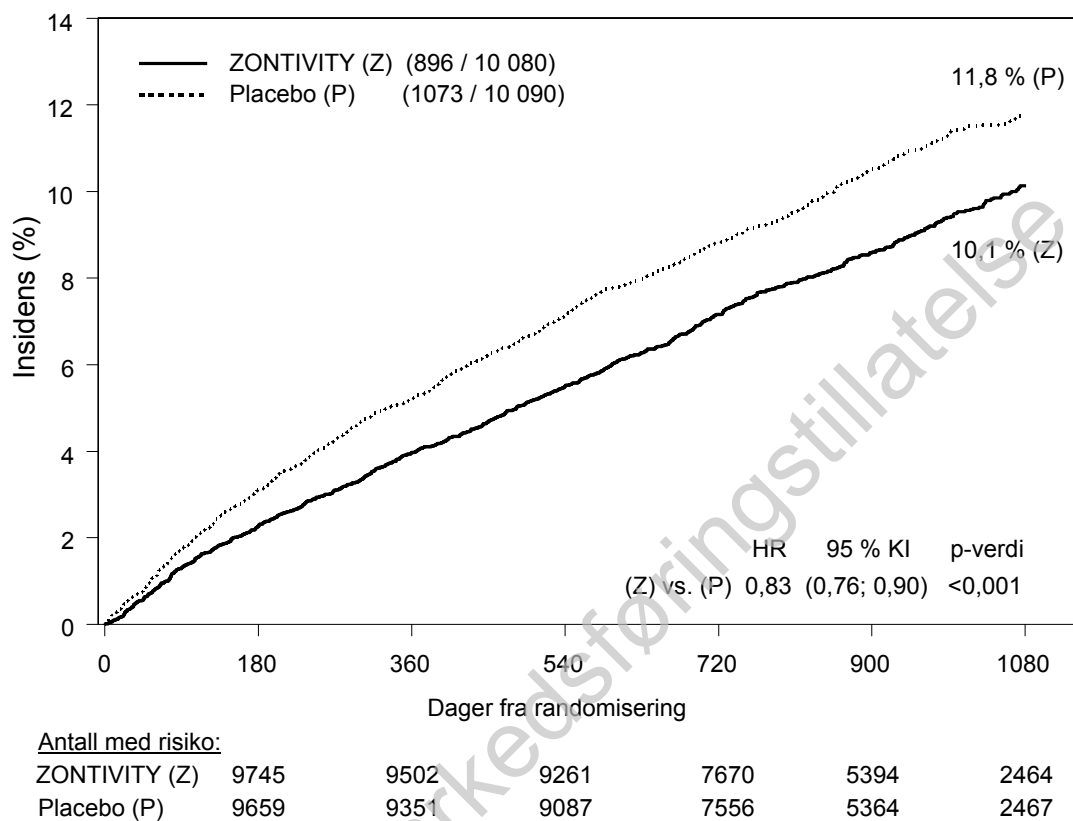
I kohorten bestående av post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA er funnene fra både de sammensatte primære og viktigste sekundære endepunktene i overensstemmelse med den totale populasjonen (se figur 1 og tabell 4).

Blant pasientene med et kvalifiserende MI ble Zontivity initiert minst 2 uker etter MI og senest i løpet av de første 12 månedene etter at den akutte hendelsen inntraff. I løpet av denne perioden var effekten

den samme uavhengig av hvor lang tid det tok fra et MI inntraff, til behandling med Zontivity ble initiert.

Behandlingseffekten av vorapaksar på de primære og sekundære hovedendepunktene viste seg å være varige og vedvarende under hele tidsforløpet til TRA 2 P - TIMI 50-studien.

Figur 1: Tid til første tilfelle av kardiovaskulær (CV) død, MI, slag eller UCR hos post-MI- eller PAD-pasienter uten tidligere slag eller TIA



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

	Placebo (n = 10 090)		Zontivity (n = 10 080)			
Endepunkter	Pasienter med hendelser* (%)	K-M % [†]	Pasienter med hendelser* (%)	K-M % [†]	Hazard Ratio ^{‡,§} (95 % KI)	p-verdi [§]
Primært effektendepunkt (CV død / MI / slag / UCR)	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 %)			
Sekundært hovedendepunkt relatert til effekt (CV død / MI / slag)[§]	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

[†] K-M-estimat etter 1080 dager

[‡] Hazard Ratio er Zontivity-gruppen vs. placebogruppen

[§] 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 ^{†,‡} (95 % KI)	p-verdi [‡]
Randomisering til 12 måneder				
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		
Randomisering til 18 måneder				
Totalt antall hendelser	703	564	0,79 (0,71–0,89)	<0,001

	Placebo n = 10 049	Zontivity n = 10 059	Hazard Ratio ^{†,‡} (95 % KI)	p-verdi [‡]
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 sykehusinnleggelser 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-segmentehevning), 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.

Pediatrisk 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 pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk 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 fettriikt 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 (≥ 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 ~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 ≥ 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 ubestående 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 induisert med arakidonsyre, men ikke induisert 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 tabletter
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 tabletter

10 x 1 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

50 x 1 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

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 UTOLEVERING**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 klitre 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 bena).

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 klopidogetrel (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 innholdsstoffene 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, sakinavir (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), klopodogrel 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