





























	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Hazard Ratio <sup>†,‡</sup> (95% IC)	Valore p <sup>‡</sup>
Pazienti con un solo evento	463	361		
Pazienti con due eventi	82	67		
Pazienti con ≥3 eventi	21	21		
Randomizzazione a 24 mesi				
Eventi totali	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Pazienti con un solo evento	554	456		
Pazienti con due eventi	114	80		
Pazienti con ≥3 eventi	34	38		
Randomizzazione a 30 mesi				
Eventi totali	1.070	893	0,82 (0,75 - 0,90)	<0,001
Pazienti con un solo evento	658	524		
Pazienti con due eventi	121	102		
Pazienti con ≥3 eventi	46	48		
Randomizzazione a 36 mesi				
Eventi totali	1.166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Pazienti con un solo evento	700	569		
Pazienti con due eventi	138	112		
Pazienti con ≥3 eventi	52	55		

\*include tutti gli eventi di morte CV, IM, ictus e GUSTO grave fino ad ogni punto di osservazione come indicato in tabella.

<sup>†</sup> L'hazard ratio è relativo al gruppo vorapaxar vs. gruppo placebo

<sup>‡</sup> Hazard Ratio e valore della p sono stati calcolati in base al modello Andersen-Gill con trattamento e fattore di stratificazione (uso pianificato di tienopiridina) come covariate.

Nei pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA, un'analisi dell'occorrenza multipla degli endpoint aggiudicati indica che Zontivity era associato a una riduzione dell'incidenza di eventi ricorrenti.

Nei pazienti con post-IM o PAD senza una storia di ictus o TIA, Zontivity è sembrato ridurre il tasso di trombosi definita dello stent (HR 0,71 (0,51-0,99) per i casi aggiudicati come "definiti") rispetto al placebo in soggetti trattati con stent prima dello studio o nel corso dello studio.

I pazienti con una storia di PAD ma senza una storia di ictus o TIA randomizzati a vorapaxar hanno avuto un minor numero di procedure di rivascularizzazione periferica (15,4% vs.19,3%, tassi di KM a 3 anni; HR 0,82 [0,71-0,94, IC al 95%]; P=0,005) e un minor numero di ospedalizzazioni per ischemia acuta degli arti (2,0% vs 3,3%; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; P=0,007) rispetto ai pazienti randomizzati al placebo.

L'effetto terapeutico di Zontivity si è dimostrato coerente con i risultati complessivi ottenuti in diversi sottogruppi, inclusi quelli per sesso, età, insufficienza renale, storia clinica di diabete mellito, tabagismo, terapie concomitanti al basale tra cui tienopiridina, acido acetilsalicilico e statine.

Nello studio TRA 2°P - TIMI 50, dei pazienti arruolati nello studio, quelli con una storia di ictus ischemico presentavano un tasso di eventi a 3 anni secondo il metodo K-M più elevato per l'ICH se trattati con Zontivity più terapia standard (2,7 %) rispetto ai pazienti sottoposti a sola terapia standard (0,9 %). Nei pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA, i tassi di eventi a 3 anni calcolati

con metodo K-M per l'ICH sono stati pari allo 0,6 % e allo 0,5 % rispettivamente per Zontivity più terapia standard e sola terapia standard.

Nello studio TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), che ha coinvolto pazienti con una NSTEMI (sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST) prevalentemente senza esperienza di precedente terapia antiaggregante, l'uso di vorapaxar, con una dose di carico di 40 mg e un regime di mantenimento con 2,5 mg/die in aggiunta alla terapia standard, iniziato entro 24 ore dall'NSTEMI, non ha portato al raggiungimento dell'endpoint primario di efficacia (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica d'urgenza e ischemia ricorrente con riospedalizzazione) ed è stato documentato un maggiore rischio di sanguinamento moderato o grave secondo la definizione GUSTO.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zontivity in uno o più dei sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione della tromboembolia arteriosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di vorapaxar solfato da 2,5 mg, vorapaxar viene rapidamente assorbito e le concentrazioni di picco si raggiungono a un  $t_{max}$  mediano di 1 ora (range: da 1 a 2) in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta media di vorapaxar con la dose da 2,5 mg di vorapaxar solfato è del 100 %.

L'ingestione di vorapaxar contestualmente a pasti ad alto contenuto lipidico non ha prodotto una variazione significativa dell'AUC ed è risultata essere associata ad un'esigua riduzione (21 %) della  $C_{max}$  e a un  $t_{max}$  ritardato (45 minuti). Zontivity può essere assunto con o senza cibo. La somministrazione concomitante di un antiacido a base di idrossido di alluminio/carbonato di magnesio o di un inibitore di pompa protonica (pantoprazolo) non ha avuto effetti sull'AUC di vorapaxar e ha prodotto soltanto minime riduzioni della  $C_{max}$ . Pertanto Zontivity può essere somministrato in concomitanza con agenti che inducono un aumento del pH gastrico (antiacidi o inibitori di pompa protonica).

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di vorapaxar è di circa 424 litri. Vorapaxar e il suo principale metabolita attivo circolante, M20, sono estensivamente legati (in misura  $\geq 99$  %) alle proteine plasmatiche umane. Vorapaxar è altamente legato all'albumina sierica umana e non ha una distribuzione preferenziale a livello eritrocitario.

### Biotrasformazione

Vorapaxar viene eliminato per metabolizzazione, con la partecipazione di CYP3A4 e CYP2J2, responsabili della formazione di M20, il principale metabolita attivo circolante, e di M19, il metabolita prevalentemente rintracciato negli escreti. L'esposizione sistemica di M20 corrisponde al 20 % circa dell'esposizione di vorapaxar.

### Eliminazione

La principale via di eliminazione è attraverso le feci nelle quali è atteso il rinvenimento del 91,5 % circa della dose radio-marcata rispetto all'8,5 % nelle urine. Vorapaxar viene eliminato principalmente sotto forma di metaboliti, nelle urine non è rintracciato vorapaxar. L'emivita terminale apparente di vorapaxar è di 187 ore (range 115-317 ore) e risulta essere simile per il metabolita attivo.

### Linearità/Non linearità

L'esposizione a vorapaxar aumenta in maniera approssimativamente dose-proporzionale in seguito alla somministrazione di dosi singole da 1 a 40 mg e dosi multiple da 0,5 a 2,5 mg di vorapaxar solfato. Le farmacocinetiche sistemiche di vorapaxar sono lineari, con un accumulo prevedibile

(6 volte) sulla base dei dati relativi alla somministrazione di dosi singole e multiple. Lo stato stazionario viene raggiunto entro 21 giorni a seguito di monosomministrazione giornaliera.

### Popolazioni speciali

Gli effetti del danno renale (malattia renale allo stadio terminale in soggetto emodializzato) e della compromissione epatica sulla farmacocinetica di vorapaxar sono stati valutati in specifici studi di farmacocinetica, di seguito riepilogati:

#### *Danno renale*

La farmacocinetica di vorapaxar è simile in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) sottoposti a emodialisi e in pazienti sani. In base alle analisi di farmacocinetica di popolazione sui dati ottenuti in soggetti sani e pazienti con malattia aterosclerotica, si stima che l'AUC media di vorapaxar sia più elevata nei pazienti con danno renale lieve (17 %) e moderato (34 %) rispetto a quelli con una funzionalità renale normale; tali differenze non sono considerate clinicamente rilevanti. Nei pazienti con danno renale, inclusi i soggetti con ESRD, non è necessario un aggiustamento della dose. C'è una limitata esperienza terapeutica nei pazienti con danno renale grave o con malattia renale allo stadio terminale. Pertanto, Zontivity deve essere usato con cautela in tali pazienti.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di vorapaxar è simile tra i pazienti con compromissione epatica da lieve (punteggio Child Pugh da 5 a 6) a moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9) e i pazienti sani. Una ridotta funzionalità epatica costituisce un fattore di rischio per il sanguinamento e occorre tenerne conto prima di iniziare il trattamento con Zontivity. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Zontivity deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Zontivity è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (punteggio Child Pugh da 10 a 15) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Età, sesso, peso e razza sono stati inclusi come fattori valutati nel modello di farmacocinetica di popolazione per determinare la farmacocinetica di vorapaxar in soggetti sani e pazienti:

#### *Anziani*

Le farmacocinetiche di vorapaxar sono simili nei pazienti anziani, inclusi quelli di età  $\geq 75$  anni, e nei pazienti di più giovane età. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sesso*

Nel sesso femminile, la  $C_{max}$  e l'AUC medie stimate di vorapaxar sono risultate più elevate rispettivamente nella misura del 30 % e del 32 % in confronto al sesso maschile. Tali differenze non sono considerate clinicamente rilevanti e non si rende necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Peso*

Nei pazienti con un peso corporeo  $< 60$  kg, la  $C_{max}$  e l'AUC medie stimate di vorapaxar sono risultate più elevate rispettivamente nella misura del 35 % e del 33 % in confronto ai pazienti con un peso compreso tra 60 e 100 kg. A titolo comparativo, si stima che l'esposizione a vorapaxar (AUC e  $C_{max}$ ) sia del 19-21 % inferiore nei pazienti con un peso corporeo  $> 100$  kg rispetto ai pazienti con un peso compreso tra i 60 e i 100 kg. In generale, un peso corporeo  $< 60$  kg è un fattore di rischio per il sanguinamento. Zontivity deve essere usato con cautela in pazienti con un peso corporeo  $< 60$  kg.

#### *Razza*

Nei pazienti asiatici, la  $C_{max}$  e l'AUC medie stimate di vorapaxar sono risultate più elevate rispettivamente nella misura del 24 % e del 22 % in confronto ai pazienti caucasici. Nei pazienti di origine africana, si stima che l'esposizione a vorapaxar (AUC e  $C_{max}$ ) sia inferiore del 17-19 % rispetto ai caucasici. Tali differenze non sono considerate clinicamente rilevanti e non si rende necessario alcun aggiustamento della dose.



Interazioni farmacologiche

Effetti di vorapaxar su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro* sul metabolismo, risulta improbabile che vorapaxar possa causare un'inibizione clinicamente significativa di CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 nell'uomo. Non è atteso che M20 determini un'inibizione clinicamente significativa di CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 o CYP2D6. Non si prevede inoltre un'inibizione clinicamente significativa di OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 e OCT2 da parte di vorapaxar o M20. Sulla base di dati *in vitro*, risulta improbabile che la somministrazione cronica di vorapaxar induca il metabolismo di medicinali metabolizzati dalle principali isoforme di CYP.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità.

In studi di tossicità a dosi orali ripetute condotti sui roditori e sulle scimmie, le principali evidenze correlate al trattamento emerse sono state iperplasia della vescica e dell'uretere nei topi, trombosi vascolare epatica, necrosi linfoidi e vacuolizzazione retinica nei ratti e fosfolipidosi in tutte le specie. La fosfolipidosi si verifica con margini di sicurezza uomo-animale accettabili ed è risultata reversibile. Il significato clinico di questo dato è attualmente non noto.

In studi di sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli a livelli di esposizione sufficientemente superiori a quelli associati alla dose raccomandata nell'uomo (RHD, recommended human dose) non sono stati osservati difetti. Studi pre e post natali nei ratti hanno dimostrato soltanto alcuni effetti inconsistenti sullo sviluppo a livelli di esposizione sufficientemente superiori a quelli associati alla RHD di 2,08 mg di vorapaxar. Il livello generale di assenza di effetto per gli effetti sullo sviluppo pre e post natale è stato di 5 mg/kg/die (6,8-volte [animali di sesso femminile] l'esposizione che si ha nell'uomo allo stato stazionario alla dose di 2,5 mg/die).

Vorapaxar non ha prodotto effetti sulla fertilità di ratti maschi e femmine a livelli di esposizione sufficientemente superiori a quelli associati alla RHD nell'uomo.

Vorapaxar è risultato privo di mutagenicità o genotossicità in una serie di studi *in vitro* e *in vivo*.

Vorapaxar non ha aumentato il tempo di sanguinamento in primati non umani quando somministrato da solo alla dose di 1 mg/kg. Il tempo di sanguinamento è risultato leggermente prolungato con la somministrazione di acido acetilsalicilico da solo o in associazione con vorapaxar. L'uso di acido acetilsalicilico, vorapaxar e clopidogrel in associazione ha determinato un significativo allungamento del tempo di sanguinamento. La trasfusione di plasma umano arricchito di piastrine ha normalizzato i tempi di sanguinamento, con un recupero parziale dell'aggregazione piastrinica *ex vivo* indotta con acido arachidonico, ma non indotta con ADP o TRAP. Il plasma povero di piastrine non ha prodotto effetti sui tempi di sanguinamento o sull'aggregazione piastrinica. (Vedere paragrafo 4.4.)

Non sono stati osservati tumori correlati all'uso di vorapaxar in studi sul ratto e sul topo della durata di 2 anni con dosi orali fino a 30 mg/kg/die nel ratto e 15 mg/kg/die nel topo (8,9 e 30 volte le esposizioni terapeutiche raccomandate nell'uomo sulla base dell'esposizione plasmatica a vorapaxar rispettivamente nel ratto e nel topo).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica (E468)

Povidone (E1201)  
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina (E1518)  
Ossido di ferro giallo (E172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni da 7, 28, 30 e 100 compresse rivestite con film in blister di alluminio/alluminio.  
Confezioni da 10 e 50 compresse rivestite con film in blister monodose di alluminio/alluminio.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Gennaio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### Imballaggio esterno

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zontivity 2 mg compresse rivestite con film  
Vorapaxar

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,08 mg di vorapaxar (come vorapaxar solfato).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.  
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film  
7 compresse rivestite con film  
10 x 1 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
50 x 1 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/976/001	7 compresse rivestite con film
EU/1/14/976/002	10 x 1 compresse rivestite con film (monodose)
EU/1/14/976/003	28 compresse rivestite con film
EU/1/14/976/004	30 compresse rivestite con film
EU/1/14/976/005	50 x 1 compresse rivestite con film (monodose)
EU/1/14/976/006	100 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zontivity

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zontivity 2 mg compresse  
Vorapaxar

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER - monodose**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zontivity 2 mg compresse  
Vorapaxar

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Zontivity 2 mg compresse rivestite con film vorapaxar

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Zontivity e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zontivity
3. Come prendere Zontivity
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zontivity
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Zontivity e a cosa serve**

##### **Che cos'è Zontivity**

Zontivity contiene un principio attivo chiamato vorapaxar, che appartiene a una classe di medicinali definiti "antiaggreganti piastrinici".

Le piastrine sono cellule del sangue che contribuiscono ai normali processi di coagulazione. Zontivity impedisce che le piastrine aderiscano l'una all'altra, riducendo così le probabilità di formazione di un coagulo di sangue che potrebbe bloccare le arterie, ad esempio quelle del cuore.

##### **A cosa serve Zontivity**

Zontivity è utilizzato negli adulti che hanno avuto un attacco di cuore o hanno una condizione nota come "arteriopatia periferica" (nota anche come cattiva circolazione nelle gambe).

Zontivity è utilizzato per ridurre la probabilità di:

- avere un altro attacco di cuore o un ictus
- morire per un attacco di cuore
- doversi sottoporre a un'operazione urgente per aprire le arterie del cuore che si sono chiuse.

Il medico le fornirà anche istruzioni sull'acido acetilsalicilico o sul clopidogrel (altri antiaggreganti piastrinici) che potrebbe avere bisogno di prendere con Zontivity.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Zontivity**

##### **Non prenda Zontivity:**

- se ha mai avuto un ictus o un "mini-ictus" (chiamato anche "attacco ischemico transitorio" o TIA)
- se ha avuto un'emorragia cerebrale

- se presenta attualmente sanguinamento anormale, ad esempio a livello del cervello, dello stomaco o dell'intestino
- se è allergico a vorapaxar solfato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha una grave malattia epatica.

Non prenda Zontivity se uno qualsiasi dei punti sopraelencati la riguarda. Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zontivity.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Zontivity se:

- ha avuto in passato problemi di sanguinamento
- ha subito di recente gravi traumi o interventi chirurgici
- prevede di sottoporsi a un intervento chirurgico, anche odontoiatrico
- ha mai sofferto di ulcere allo stomaco o di piccole escrescenze all'interno dell'intestino ("polipi del colon")
- ha avuto recentemente un sanguinamento a livello dello stomaco o dell'intestino
- ha un'ulcera peptica attiva
- ha problemi al fegato o al rene
- ha un peso corporeo inferiore a 60 kg
- ha più di 75 anni

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda, o se ha dei dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Zontivity.

Informi medici e dentisti in merito al fatto che sta prendendo Zontivity. Lei dovrà rivolgersi al medico che le ha prescritto Zontivity prima di sottoporsi a qualsiasi intervento chirurgico o procedura invasiva. Il medico potrebbe consigliarle di interrompere Zontivity prima dell'intervento chirurgico.

Se, mentre sta assumendo Zontivity, si verifica un ictus, un mini-ictus o un sanguinamento a livello cerebrale, il medico dovrà sospendere il trattamento con Zontivity. Segua le istruzioni del medico su come interrompere il trattamento con Zontivity.

In generale, l'uso di antiaggreganti piastrinici, l'età avanzata o un basso peso corporeo accrescono il rischio di sanguinamento. Il medico stabilirà se questo medicinale è adatto a lei.

### **Bambini e adolescenti**

Zontivity non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, poiché non è noto se sia sicuro ed efficace nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Zontivity**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Zontivity può influenzare il funzionamento di altri medicinali e, viceversa, il funzionamento di Zontivity può essere modificato dall'assunzione di altri medicinali. Non prenda Zontivity se al momento è in trattamento con prasugrel o ticagrelor (altri antiaggreganti piastrinici). Se il medico le prescrive prasugrel o ticagrelor, deve interrompere Zontivity e parlarne con il medico.

È particolarmente importante che lei informi il medico se assume:

- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo (usati per trattare le infezioni da funghi)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (usati per il trattamento dell'HIV-AIDS)
- boceprevir, telaprevir (usati per trattare le infezioni da virus dell'epatite C)
- carbamazepina, fenitoina (medicinali antiepilettici)
- claritromicina, telitromicina (usate per trattare le infezioni)
- rifampicina (usata per trattare la tubercolosi e alcune altre infezioni)
- nefazodone (usato per trattare la depressione)
- antiacidi e pantoprazolo (usati per trattare i disturbi di stomaco)
- digossina (usata per trattare l'insufficienza cardiaca)

- warfarin, altri anticoagulanti orali, eparina, o eparina a basso peso molecolare (medicinali anticoagulanti).

Chieda consiglio al medico o al farmacista se non è sicuro che il medicinale che sta usando sia tra quelli sopra elencati.

Si ricordi dei medicinali che sta assumendo. Scriva una lista di tali medicinali e la mostri al medico o al farmacista nel momento in cui riceve un nuovo medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Zontivity possa essere dannoso per il feto. La decisione se usare o meno Zontivity verrà presa insieme al medico.

Informi il medico se sta allattando poiché non è noto se Zontivity passi nel latte materno. La decisione se usare Zontivity o allattare al seno sarà presa insieme al medico. L'uso di Zontivity esclude l'allattamento, e viceversa.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Zontivity alteri la capacità di guidare o di usare macchinari.

### **Zontivity e lattosio**

Se le è stata diagnosticata un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Zontivity.

## **3. Come prendere Zontivity**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno per bocca, con o senza cibo.

Ci possono volere almeno 7 giorni perchè Zontivity inizi ad agire. Il medico stabilirà se deve prendere Zontivity per più di 24 mesi.

Il medico stabilirà se deve prendere anche aspirina, clopidogrel o entrambi, durante l'assunzione di Zontivity.

### **Se prende più Zontivity di quanto deve**

Se prende più Zontivity di quanto le è stato prescritto si rivolga a un medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti la confezione del medicinale con sé. Potrebbe essere esposto a un aumentato rischio di emorragia.

### **Se dimentica di prendere Zontivity**

- Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne accorge. Tuttavia, se mancano 12 ore o meno alla dose successiva, salti la dose dimenticata.
- Non prenda una dose doppia (due dosi insieme) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se smette di prendere Zontivity:**

- Non smetta di prendere Zontivity senza avere prima consultato il medico che glielo ha prescritto.
- Prenda Zontivity su base regolare e per tutto il tempo che il medico continua a prescriverlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi di un ictus, che è non comune:

- improvvisa sensazione di intorpidimento o debolezza al braccio, alla gamba o al viso, specialmente se soltanto da un lato del corpo
- improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a capire le altre persone
- improvvisa difficoltà a camminare o perdita di equilibrio o della coordinazione
- improvviso senso di vertigine o comparsa improvvisa di forte mal di testa senza causa apparente.

Il sanguinamento grave è non comune, ma può essere pericoloso per la vita. Contatti immediatamente il medico anche se dovesse notare uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi di sanguinamento durante il trattamento con Zontivity:

- sanguinamento grave o non controllabile
- sanguinamento improvviso o di lunga durata
- urine rosa, rosse o marroni
- vomito contenente sangue o vomito "a fondo di caffè"
- feci rosse o nere (con aspetto catramoso)
- espulsione di sangue o coaguli di sangue con la tosse.

#### **Altri possibili effetti indesiderati**

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- perdite di sangue dal naso
- formazione di lividi

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- bassa conta di globuli rossi (anemia)
- sanguinamento gengivale
- sanguinamento oculare
- sanguinamento da tagli o ferite superiore al normale
- visione doppia
- infiammazione dello stomaco

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Zontivity**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo la scritta "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.



Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Che cosa contiene Zontivity

- Il principio attivo è vorapaxar solfato. Ogni compressa contiene 2,08 mg di vorapaxar (come vorapaxar solfato).
- Gli altri componenti sono:  
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina (E460); croscarmellosa sodica (E468); povidone (E1201); magnesio stearato (E572).

Film di rivestimento: lattosio monoidrato; ipromellosa (E464); titanio diossido (E171); triacetina (E1518); ossido di ferro giallo (E172).

### Descrizione dell'aspetto di Zontivity e contenuto della confezione

Compresse di colore giallo, di forma ovale, rivestite con film, aventi dimensione di 8,48 mm x 4,76 mm, con impresso "351" su un lato e il logo MSD sull'altro.

### Confezioni

Confezioni da 7, 28, 30 e 100 compresse in blister di alluminio.  
Confezioni da 10 e 50 compresse in blister monodose di alluminio.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

#### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### 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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato