

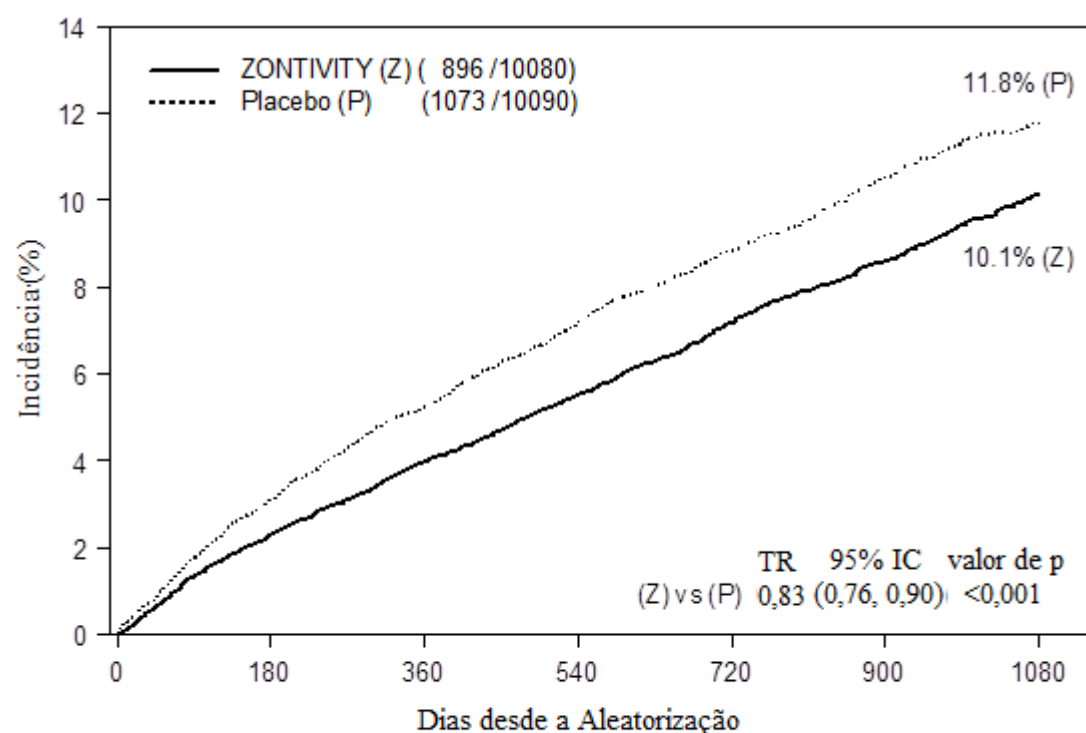
Da população de doentes com DAP sem historial de AVC ou AIT 90% eram caucasianos, 29% do sexo feminino e 57% ≥ 65 anos de idade, com uma idade mediana de 66 anos, e incluía doentes com diabetes (35%) e doentes com hipertensão (82%). A mediana do índice de massa corporal foi 27.

Na coorte de doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT, os resultados para os objetivos compostos primários e secundários principais são consistentes com a população em geral (ver Figura 1 e Tabela 4).

De entre os doentes qualificados com EM, Zontivity foi iniciado pelo menos 2 semanas após o EM e dentro dos primeiros 12 meses após o acontecimento agudo. Dentro desse período, o efeito foi semelhante, independentemente do tempo entre o EM qualificante e o início da terapêutica com Zontivity.

O efeito do tratamento com vorapaxar nos objetivos primários e secundários principais demonstrou ser durável e persistente ao longo do estudo TRA 2° P- TIMI 50.

Figura 1: Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, EM, AVC ou RCU em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT



Nº em risco:		Dias desde a Aleatorização					
ZONTIVITY (Z)		9745	9502	9261	7670	5394	2464
Placebo (P)		9659	9351	9087	7556	5364	2467

Tabela 4: Objetivos de eficácia primário e secundário principal em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT

Objetivos	Placebo (n=10,090)		Zontivity (n=10,080)		Taxa de Risco ^{‡,§} (95% IC)	Valor de p [§]
	Doentes com acontecimentos* (%)	K-M % [†]	Doentes com acontecimentos* (%)	K-M % [†]		
Objetivo de Eficácia Primário (morte CV/EM/AVC/RCU)	1.073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76 – 0,90)	<0,001
Morte CV	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
EM	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
AVC	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
RCU	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
Objetivo de Eficácia Secundário principal (Morte CV / EM / AVC)[§]	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
Morte CV	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
EM	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
AVC	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

* Cada doente foi contabilizado apenas uma vez (primeiro acontecimento do objetivo composto) no sumário dos vários componentes que contribuíram para o objetivo de eficácia primário

[†] K-M estimado a 1.080 dias

[‡] Taxa de risco é grupo Zontivity *versus* grupo placebo

[§] Modelo de risco Cox proporcional com tratamento de co variáveis e fatores de estratificação (classificação da doença aterosclerótica e utilização planeada de tienopiridina)

Na coorte de doentes pós EM ou DAP sem história de AVC ou AIT, a análise de resultados clínicos baseada em ocorrências múltiplas dos objetivos (Morte CV/EM/AVC/GUSTO grave) é constante ao longo do tempo, para cada um dos tempos examinados (12, 18, 24, 30 e 36 meses), em intervalos cumulativos de 6 meses. (Ver Tabela 5.)

Tabela 5: Ocorrências múltiplas do resultado clínico (Morte CV/EM/AVC/GUSTO grave*) em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Taxa de risco ^{†,‡} (95% IC)	Valor de p [‡]
Aleatorização a 12 meses				
Total de acontecimentos	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Doentes com apenas um acontecimento	337	269		
Doentes com dois acontecimentos	49	47		
Doentes com ≥3 acontecimentos	11	12		
Aleatorização a 18 meses				
Total de acontecimentos	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Taxa de risco ^{†,‡} (95% IC)	Valor de p [‡]
Doentes com apenas um acontecimento	463	361		
Doentes com dois acontecimentos	82	67		
Doentes com ≥3 acontecimentos	21	21		
Aleatorização a 24 meses				
Total de acontecimentos	903	741	0,81 (0,73 – 0,89)	<0,001
Doentes com apenas um acontecimento	554	456		
Doentes com dois acontecimentos	114	80		
Doentes com ≥3 acontecimentos	34	38		
Aleatorização a 30 meses				
Total de acontecimentos	1.070	893	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,001
Doentes com apenas um acontecimento	658	524		
Doentes com dois acontecimentos	121	102		
Doentes com ≥3 acontecimentos	46	48		
Aleatorização a 36 meses				
Total de acontecimentos	1.166	987	0,83 (0,76 – 0,91)	<0,001
Doentes com apenas um acontecimento	700	569		
Doentes com dois acontecimentos	138	112		
Doentes com ≥3 acontecimentos	52	55		

* Inclui todos os acontecimentos de Morte CV, EM, AVC e GUSTO grave até cada ponto no tempo, conforme indicado na Tabela.

† Taxa de risco é grupo de vorapaxar *versus* grupo placebo.

‡ A Taxa de risco e o valor de p foram calculados com base no modelo Andersen-Gill com tratamento de co variáveis e fator de estratificação (utilização planeada de tienopiridina).

Em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT, uma análise da ocorrência de múltiplos acontecimentos adjudicados indica que Zontivity foi associado com uma redução na incidência de acontecimentos recorrentes.

Entre os doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT, Zontivity pareceu reduzir a taxa de trombose definitiva de *stent* (TR 0,71 (0,51-0,99) para adjudicada como "definitiva") vs. placebo, em doentes que receberam qualquer *stent* antes ou durante o estudo.

Doentes com historial de DAP mas sem historial de AVC ou AIT, aleatorizados para vorapaxar, tiveram menos cirurgias de revascularização periférica (15,4% vs. 19,3%, taxas KM a 3 anos; TR 0,82 [0,71-0,94, 95% IC]; P=0,005) e menos hospitalizações por isquemia aguda dos membros (2,0% vs. 3,3%; TR 0,59 [0,40-0,86]; P=0,007) do que doentes aleatorizados para placebo.

O efeito do tratamento com Zontivity foi consistente com os resultados globais entre muitos subgrupos, incluindo o sexo; idade; insuficiência renal; historial médico de diabetes mellitus; uso de tabaco; terapêuticas concomitantes no início do estudo, incluindo tienopiridina, ácido acetilsalicílico e estatinas.

No estudo TRA 2°P - TIMI 50, entre os doentes que entraram no ensaio, aqueles com historial de AVC isquémico tinham uma taxa K-M de acontecimentos a 3 anos mais elevada para HIC com Zontivity adicionado do tratamento padrão (2,7%) do que no tratamento padrão isolado (0,9%). Em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT, as taxas de acontecimentos KM a 3 anos para HIC foram de 0,6% e 0,5% para Zontivity adicionado ao tratamento padrão, e para o tratamento padrão isolado, respetivamente.

No estudo TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), que incluiu doentes com NSTEMI (síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST) os quais eram maioritariamente doentes sem historial de uso de terapêutica antiplaquetária, vorapaxar, com uma dose de carga de 40 mg e depois mantido a 2,5 mg/dia em adição ao tratamento padrão, iniciado menos de 24 horas após NSTEMI, não alcançou o seu objetivo de eficácia primário (morte cardiovascular, EM, AVC, revascularização coronária urgente e isquemia recorrente com re-hospitalização) e houve um aumento do risco de hemorragia GUSTO moderada ou grave.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zontivity em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção de tromboembolismo arterial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de uma dose única de 2,5 mg de sulfato de vorapaxar, vorapaxar é rapidamente absorvido e as concentrações de pico ocorrem a um t_{max} mediano de 1 hora (intervalo: 1 a 2) sob condições de jejum. A biodisponibilidade absoluta média de vorapaxar na dose de 2,5 mg de sulfato de vorapaxar é de 100%.

A ingestão de vorapaxar com uma refeição rica em gordura não resultou em nenhuma mudança significativa na AUC com uma pequena (21%) diminuição na C_{max} e um atraso na t_{max} (45 minutos). Zontivity pode ser tomado com ou sem alimentos. A administração concomitante de um antiácido de hidróxido de alumínio/carbonato de magnésio ou de um inibidor da bomba de prótons (pantoprazol) não afetou a AUC de vorapaxar, com apenas pequenas reduções na C_{max} . Como tal, Zontivity pode ser administrado sem ter em consideração a administração concomitante de agentes que aumentam o pH gástrico (antiácido ou inibidor da bomba de prótons).

Distribuição

O volume médio de distribuição de vorapaxar é de aproximadamente 424 litros. Vorapaxar e o principal metabolito ativo circulante, M20, ligam-se extensivamente ($\geq 99\%$) às proteínas plasmáticas humanas. Vorapaxar liga-se fortemente à albumina sérica humana e não se distribui preferencialmente nos eritrócitos.

Biotransformação

Vorapaxar é eliminado por metabolismo, sendo CYP3A4 e CYP2J2 os responsáveis pela formação do M20, o seu principal metabolito ativo circulante, e pelo M19, o metabolito predominante identificado nos excrementos. A exposição sistémica de M20 é aproximadamente 20% da exposição ao vorapaxar.

Eliminação

A principal via de eliminação é através das fezes, com cerca de 91,5% da dose radiomarcada prevista para ser recuperada nas fezes em comparação com 8,5% na urina. Vorapaxar é eliminado principalmente na forma de metabólitos, sem vorapaxar detetado na urina. A semivida terminal aparente de vorapaxar é 187 horas (intervalo de 115-317 horas) e é semelhante para o metabolito ativo.

Linearidade/não linearidade

A exposição ao vorapaxar aumenta de uma maneira aproximadamente proporcional à dose após doses únicas de 1 a 40 mg e doses múltiplas de 0,5 a 2,5 mg de sulfato de vorapaxar. A farmacocinética sistémica de vorapaxar é linear com acumulação previsível (6 vezes) a partir de dados de dose única a doses múltiplas. O estado de equilíbrio é alcançado em 21 dias após a administração uma vez por dia.

Populações específicas

Os efeitos do compromisso renal (doença renal em fase terminal submetida a hemodiálise) e hepático na farmacocinética de vorapaxar foram avaliados em estudos farmacocinéticos específicos e são resumidos a seguir:

Compromisso renal

A farmacocinética de vorapaxar é semelhante entre os doentes com doença renal em fase terminal (DRFT) submetidos a hemodiálise e indivíduos saudáveis. Com base na análise farmacocinética da população utilizando dados de indivíduos saudáveis e de doentes com doença aterosclerótica, é estimado que a AUC média de vorapaxar seja superior em doentes com compromisso renal ligeiro (17%) e moderado (34%) em comparação com aqueles com função renal normal; essas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes. Não é necessário um ajuste de dose para doentes com compromisso renal, incluindo indivíduos com DRFT. A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal é limitada. Como tal, Zontivity deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Compromisso hepático

A farmacocinética de vorapaxar é semelhante entre os doentes com compromisso hepático ligeiro (escala de Child Pugh, 5-6 pontos) a moderado (escala de Child Pugh, 7-9 pontos) e doentes sem compromisso hepático. Função hepática diminuída é um fator de risco para hemorragia e deve ser considerado antes de iniciar Zontivity. Não é requerido um ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. Zontivity deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado. Zontivity é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (escala de Child Pugh, 10 a 15 pontos) (ver secções 4.3 e 4.4).

A idade, o sexo, o peso e a etnia foram incluídos como fatores avaliados no modelo de farmacocinética da população, de modo a avaliar a farmacocinética de vorapaxar em indivíduos saudáveis e doentes:

Idosos

A farmacocinética de vorapaxar é semelhante entre os idosos, incluindo aqueles com idade ≥ 75 anos, e doentes jovens. Não é necessário um ajuste da dose (ver secção 4.4).

Sexo

As médias estimadas de C_{max} e AUC de vorapaxar nas mulheres foram 30% e 32% superiores às dos homens, respetivamente. Estas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes e não é necessário um ajuste da dose.

Peso

As médias estimadas da C_{max} e AUC de vorapaxar foram 35% e 33% superiores, respetivamente, em doentes com um peso corporal < 60 kg em comparação com aqueles com peso de 60-100 kg. Por comparação, a exposição de vorapaxar (AUC e C_{max}) é estimada como sendo 19-21% inferior em doentes com um peso corporal > 100 kg em comparação com aqueles com peso de 60-100 kg. De um modo geral, um peso corporal < 60 Kg é um fator de risco para hemorragia. Zontivity deve ser utilizado com precaução nos doentes com um peso corporal < 60 Kg.

Etnia

As médias estimadas de C_{max} e AUC de vorapaxar foram 24% e 22% superiores em doentes Asiáticos comparadas com as dos caucasianos. Estima-se que a exposição ao vorapaxar (AUC e C_{max}) em doentes de ascendência Africana seja 17-19% inferior quando comparada com a dos caucasianos. Estas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes e não é necessário um ajuste da dose.

Interações medicamentosas

Efeitos de vorapaxar noutros medicamentos

Estudos de metabolismo *in vitro* demonstram que é pouco provável que vorapaxar cause inibição clinicamente significativa do CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 humano. Não é esperada uma inibição clinicamente significativa do CYP2B6, CYP3A,

CYP2C19 ou CYP2D6 pelo M20. Adicionalmente, não se antecipa uma inibição clinicamente significativa do OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 e OCT2 pelo vorapaxar ou pelo M20. Com base em dados *in vitro*, é pouco provável que a administração crônica de vorapaxar induza o metabolismo de fármacos metabolizados pelas principais isoformas do CYP.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Em estudos de toxicidade de dose repetida por via oral em roedores e macacos, os principais resultados relacionados com o tratamento foram hiperplasia da bexiga e ureter em murganhos, trombos vasculares hepáticos, necrose linfóide e vacuolização da retina em ratos e fosfolipidose em todas as espécies. Fosfolipidose ocorre com margens de segurança aceitáveis do ser humano para o animal e foi reversível. O significado clínico destes achados é atualmente desconhecido.

Não foram observados defeitos nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos com exposições suficientemente superiores à exposição humana na dose humana recomendada (DHR). Estudos pré e pós-natal em ratos apenas demonstraram, de forma não consistente, alguns efeitos no desenvolvimento com exposições suficientemente superiores à exposição humana na DHR de 2,08 mg de vorapaxar. O valor sem efeito global para os efeitos do desenvolvimento pré e pós-natal foi de 5 mg/kg/dia (6,8 vezes [animais fêmea] a exposição no estado de equilíbrio humano em 2,5 mg/dia).

Vorapaxar não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas, com exposições suficientemente superiores à exposição humana na RHD.

Vorapaxar não foi mutagénico ou genotóxico numa série de estudos *in vitro* e *in vivo*.

Vorapaxar não aumentou o tempo de hemorragia em primatas não-humanos, quando administrado isoladamente a 1 mg/kg. O tempo de hemorragia foi ligeiramente prolongado com a administração de ácido acetilsalicílico isolado ou em combinação com vorapaxar. O ácido acetilsalicílico, vorapaxar e clopidogrel em associação produziram um prolongamento significativo do tempo de hemorragia. A transfusão de plasma humano rico em plaquetas normalizou o tempo de hemorragia com recuperação parcial da agregação das plaquetas *ex vivo* induzida pelo ácido araquidónico, mas não induzida com ADP ou TRAP. O plasma pobre em plaquetas não teve nenhum efeito sobre os tempos de hemorragia ou agregação das plaquetas. (Ver secção 4.4.)

Não foram observados tumores relacionados com vorapaxar em estudos com a duração de 2 anos em rato e murganho em doses orais de até 30 mg/kg/dia em ratos e 15 mg/kg/dia em murganhos (8,9 e 30 vezes as exposições terapêuticas recomendadas em humanos com base na exposição plasmática a vorapaxar para ratos e murganhos, respetivamente).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose, microcristalina (E460)
Croscarmellose de sódio (E468)
Povidona (E1201)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento

Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 7, 28, 30 e 100 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio/ alumínio.
Embalagens de 10 e 50 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/
alumínio.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de janeiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos revestidos por película
Vorapaxar

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 2,08 mg de vorapaxar (na forma de sulfato de vorapaxar).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
7 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 x 1 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/976/001	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/976/002	10 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)
EU/1/14/976/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/976/004	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/976/005	50 x 1 comprimidos revestidos por película (dose unitária)
EU/1/14/976/006	100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zontivity

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos
Vorapaxar

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER – dose unitária

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos
Vorapaxar

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Zontivity 2 mg comprimidos revestidos por película vorapaxar

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zontivity e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zontivity
3. Como tomar Zontivity
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zontivity
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zontivity e para que é utilizado

O que é Zontivity

Zontivity contém uma substância ativa chamada vorapaxar e pertence a um grupo de medicamentos chamados “medicamentos antiplaquetários”.

As plaquetas são células do sangue que ajudam na coagulação normal do sangue. Zontivity evita que as plaquetas se unam umas às outras. Isto reduz a possibilidade de formação de coágulos do sangue e de bloqueio das artérias, tais como as artérias do coração.

Para que é utilizado Zontivity

Zontivity é utilizado em adultos que tiveram um ataque do coração ou têm uma doença chamada “doença arterial periférica” (também conhecida como má circulação nas pernas).

Zontivity é utilizado para diminuir a possibilidade de:

- ter outro ataque do coração ou um acidente vascular cerebral (AVC)
- morrer de um ataque do coração
- precisar de uma operação urgente para abrir artérias bloqueadas no coração.

O seu médico também lhe dará informações acerca do ácido acetilsalicílico ou do clopidogrel (outros fármacos antiplaquetários) que poderá necessitar de tomar com Zontivity.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zontivity

Não tome Zontivity:

- se já teve um AVC ou um “mini-AVC” (também chamado de “acidente isquémico transitório” ou AIT)
- se teve uma hemorragia no cérebro
- se tem hemorragias anormais agora, tais como hemorragias no cérebro, estômago ou intestino

- se tem alergia ao sulfato de vorapaxar ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na seção 6)
- se tem doença grave do fígado

Não tome Zontivity se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zontivity.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zontivity se:

- teve problemas de hemorragia no passado
- teve recentemente alguma lesão grave ou cirurgia
- planeia ter alguma cirurgia incluindo cirurgia dentária
- já teve úlceras no estômago ou pequenos tumores no seu intestino (“pólipos do cólon”)
- teve recentemente uma hemorragia no estômago ou intestino
- tem uma úlcera péptica ativa
- tem problemas no fígado ou rins
- tem um peso corporal inferior a 60 kg
- tiver mais de 75 anos de idade

Se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zontivity.

Diga a todos os seus médicos e dentistas que está a tomar Zontivity. Eles deverão falar com o médico que lhe prescreveu Zontivity antes de ter qualquer cirurgia ou procedimento invasivo. O seu médico poderá aconselhá-lo a interromper Zontivity antes da cirurgia.

Se tiver um AVC, “mini-AVC” ou hemorragia no cérebro enquanto estiver a tomar Zontivity, o seu médico deve interromper a toma do seu Zontivity. Siga as instruções do seu médico sobre como interromper Zontivity.

Em geral, o uso de medicamentos antiplaquetários, idade avançada ou um peso corporal baixo aumentam o risco de hemorragia. O seu médico decidirá se este medicamento é adequado para si.

Crianças e adolescentes

Zontivity não é recomendado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque não se sabe se Zontivity é seguro e funciona em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Zontivity

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Zontivity pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam, e outros medicamentos podem afetar a forma como Zontivity funciona. Não tome Zontivity se está a ser tratado com prasugrel ou ticagrelor (outros fármacos antiplaquetários). Se o seu médico lhe prescrever prasugrel ou ticagrelor, deverá interromper Zontivity e falar com o seu médico.

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar:

- itraconazol, cetoconazol, posaconazol (utilizados para tratar infeções fúngicas)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir (utilizados para tratar o VIH-SIDA)
- boceprevir, telaprevir (utilizados para tratar infeções pelo vírus da hepatite C)
- carbamazepina, fenitoína (medicamentos anticonvulsões)
- claritromicina, telitromicina (utilizados para tratar infeções)
- rifampicina (utilizados para tratar tuberculose e algumas outras infeções)
- nefazodona (utilizado para tratar depressão)
- antiácidos e pantoprazol (utilizados para tratar dor de estômago)
- digoxina (utilizado para tratar a insuficiência cardíaca)
- varfarina, outros anticoagulantes orais, heparina ou heparina de baixo peso molecular (medicamentos para tornar o sangue mais fluido)

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se os medicamentos que toma estão listados acima.

Conheça os medicamentos que toma. Mantenha uma lista deles para mostrar ao seu médico e farmacêutico quando começa um novo medicamento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se Zontivity prejudicará o seu feto. Você e o seu médico decidirão se vai tomar Zontivity.

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Isto porque não se sabe se Zontivity passa para o leite materno. Você e o seu médico decidirão se vai tomar Zontivity ou amamentar. Não deverá fazer as duas coisas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Zontivity afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Zontivity contém lactose

Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zontivity.

3. Como tomar Zontivity

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido, por dia, por via oral, com ou sem alimentos.

Poderá demorar pelo menos 7 dias para que Zontivity comece a ter a sua ação. O seu médico irá determinar se deverá tomar Zontivity mais do que 24 meses.

O seu médico irá determinar se deverá tomar também ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ou ambos, enquanto toma Zontivity.

Se tomar mais Zontivity do que deveria

Se tomar mais Zontivity do que é suposto, fale com um médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Poderá estar com um risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Zontivity

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, não tome a dose esquecida.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zontivity

- Não pare de tomar Zontivity sem falar primeiro com o médico que lhe prescreveu.
- Tome Zontivity de uma forma regular e durante o tempo que o seu médico lhe continuar a prescrever.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico imediatamente se você tiver algum destes sintomas de um AVC, o que é pouco frequente:

- dormência súbita ou fraqueza do seu braço, perna ou face, especialmente se for apenas num lado do corpo
- confusão súbita, dificuldade em falar ou entender os outros
- dificuldade súbita em andar ou perda de equilíbrio ou de coordenação
- sentir-se tonto de repente ou subitamente com dores de cabeça fortes sem causa conhecida

Hemorragia grave é pouco frequente, mas pode colocar em risco a sua vida. Contacte imediatamente o seu médico, se tiver algum destes sinais ou sintomas de hemorragia enquanto estiver a tomar Zontivity:

- hemorragia grave ou que não consegue controlar
- hemorragia inesperada ou hemorragia que dura um longo período de tempo
- urina cor de rosa, vermelha ou castanha
- vomitar sangue ou o seu vômito parece “borras de café”
- fezes vermelhas ou pretas (parece alcatrão)
- tosse com sangue ou coágulos de sangue

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- sangramento do nariz
- nódoas negras

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- baixa contagem das células vermelhas do sangue (anemia)
- sangramento nas gengivas
- sangramento num olho
- sangramento superior ao normal de cortes ou feridas
- visão dupla
- inflamação do estômago

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zontivity

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zontivity

- A substância ativa é sulfato de vorapaxar. Cada comprimido contém 2,08 mg de vorapaxar (na forma de sulfato de vorapaxar).
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada; celulose microcristalina (E460); croscarmelose de sódio (E468); povidona (E1201); estearato de magnésio (E572).

Revestimento: lactose mono-hidratada; hipromelose (E464); dióxido de titânio (E171); triacetina (E1518); óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Zontivity e conteúdo da embalagem

Os comprimidos são amarelos, de forma oval, revestidos por película, de dimensão 8,48 mm x 4,76 mm, com a gravação “351” num dos lados e o logo MSD no outro lado.

Tamanhos das embalagens

Embalagens de 7, 28, 30 e 100 comprimidos em blisters de alumínio.
Embalagens de 10 e 50 comprimidos em blisters de alumínio de dose unitária.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado