

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8 en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,08 mg de vorapaxar (como vorapaxar sulfato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 66,12 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, de forma ovalada, de un tamaño de 8,48 mm x 4,76 mm, con el código “351” en una cara y el logotipo MSD en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zontivity está indicado para la reducción de los acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con

- antecedentes de infarto de miocardio (IM), administrado de forma conjunta con ácido acetilsalicílico (AAS) y, cuando sea apropiado, con clopidogrel; o
- enfermedad arterial periférica sintomática (PAD, por sus siglas en inglés), administrado de forma conjunta con ácido acetilsalicílico (AAS) y, cuando sea apropiado, con clopidogrel.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

IM

La dosis recomendada de Zontivity es 2,08 mg una vez al día. El tratamiento con Zontivity se debe iniciar al menos 2 semanas después de un IM y preferiblemente en los 12 primeros meses después del episodio agudo (ver sección 5.1). Al iniciar el tratamiento con Zontivity es de esperar que el inicio del efecto tarde en aparecer (al menos 7 días). Los datos sobre la eficacia y la seguridad de Zontivity después de 24 meses son limitados. El tratamiento continuado después de este tiempo debe basarse en la reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento adicional para el individuo.

PAD

La dosis recomendada de Zontivity es 2,08 mg una vez al día. Para los pacientes que empiecen el tratamiento con Zontivity debido a PAD sintomática, el tratamiento se puede iniciar en cualquier momento.

Si olvidó tomar una dosis:

Si un paciente olvida tomar una dosis de Zontivity no debe tomar la dosis olvidada si está dentro de las 12 horas previas a la siguiente dosis programada, y debe tomar su siguiente dosis como siempre.

Administración conjunta con otros medicamentos antiagregantes plaquetarios

IM

Los pacientes que toman Zontivity también deben tomar ácido acetilsalicílico con o sin clopidogrel de acuerdo con sus indicaciones o el tratamiento de referencia. La experiencia clínica con prasugrel es limitada en los estudios fase 3, y es inexistente con ticagrelor. Por tanto, vorapaxar no se debe usar con prasugrel o ticagrelor. No se debe iniciar vorapaxar en pacientes que están tomando prasugrel o ticagrelor y, en caso de necesitar tratamiento adicional con estos medicamentos, se debe suspender el tratamiento con vorapaxar.

PAD

Los pacientes que toman Zontivity también deben tomar ácido acetilsalicílico o clopidogrel de acuerdo con sus indicaciones o el tratamiento de referencia.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, la reducción de la función renal es un factor de riesgo de hemorragia y se debe tener en cuenta antes del inicio del tratamiento con Zontivity. Existe una experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal. Por tanto, Zontivity se debe usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

La reducción de la función hepática es un factor de riesgo de hemorragia y se debe tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento con Zontivity. No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Zontivity se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Debido a que la experiencia terapéutica es limitada y al aumento del riesgo inherente de hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática grave, Zontivity está contraindicado en dichos pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Zontivity en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral. El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) (ver sección 5.1).
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC).
- Pacientes con cualquier hemorragia patológica activa (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo general de hemorragia

Zontivity aumenta el riesgo de hemorragia, incluida la HIC y, en ocasiones, la hemorragia mortal. Cuando se administra añadido al tratamiento de referencia, generalmente ácido acetilsalicílico y una

tienopiridina, Zontivity eleva el riesgo de hemorragia moderada o grave según los criterios del GUSTO (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*), en comparación con el tratamiento de referencia solo (ver sección 4.8).

Zontivity aumenta el riesgo de hemorragia en proporción al riesgo de hemorragia subyacente del paciente. Este riesgo subyacente (p. ej., traumatismo reciente, intervención quirúrgica reciente, hemorragia gastrointestinal reciente o recurrente o úlcera péptica activa) debe ser valorado antes de iniciar el tratamiento con Zontivity. Los factores de riesgo generales de hemorragia incluyen edad avanzada (sin embargo no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2)), bajo peso corporal y función renal o hepática reducida. En estos subgrupos, Zontivity sólo debe prescribirse después de una cuidadosa evaluación de los posibles riesgos y beneficios individuales y de la necesidad de tratamiento concomitante que pueda aumentar aún más el riesgo de hemorragia. El riesgo de hemorragia también puede verse incrementado por antecedentes de trastornos hemorrágicos y el uso de determinados medicamentos concomitantes (p. ej., tratamiento anticoagulante y fibrinolítico y el uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) en pacientes que toman Zontivity.

La experiencia con el uso simultáneo de vorapaxar y warfarina u otros anticoagulantes orales es limitada. Se debe evitar la combinación de vorapaxar con warfarina u otros anticoagulantes orales ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

En pacientes tratados con vorapaxar, el uso concomitante de heparina (incluyendo heparina de bajo peso molecular (HBPM)) podría asociarse con un aumento del riesgo de hemorragia y se recomienda precaución.

Se debe sospechar la presencia de una hemorragia en cualquier paciente hipotenso que se haya sometido recientemente a una angiografía coronaria, una intervención coronaria percutánea (ICP), un injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC) u otros procedimientos quirúrgicos, incluso si el paciente no muestra ningún signo de hemorragia.

Pacientes con bajo peso corporal (<60 kg)

En general, un peso corporal <60 kg es un factor de riesgo de hemorragia. En TRA 2°P - TIMI 50, en los pacientes tratados con vorapaxar, incluyendo aquellos con antecedentes de ictus, se observó una incidencia mayor de HIC en pacientes que pesaban <60 kg, en comparación con los que pesaban ≥60 kg. Zontivity se debe usar con precaución en pacientes con un peso corporal <60 kg.

Cirugía

Se debe aconsejar a los pacientes que informen a los médicos y dentistas que están tomando Zontivity antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de tomar cualquier medicamento nuevo.

En el ensayo TRA 2°P-TIMI 50, aunque se observó hemorragia importante según TIMI relacionada con IDAC en los pacientes que tomaban vorapaxar (ver sección 4.8), los pacientes que continuaron con el tratamiento con vorapaxar mientras se sometieron a un IDAC no mostraron un aumento del riesgo de hemorragia importante, en comparación con placebo. Existe menos información acerca de otros tipos de cirugía, pero las pruebas generales no sugieren un excesivo riesgo de hemorragias importantes. Los pacientes que se sometieron a IDAC, ICP, cirugía no de IDAC u otros procedimientos invasivos urgentes mientras tomaban Zontivity pueden seguir con su tratamiento con Zontivity. No obstante, si un paciente tiene que someterse a cirugía electiva, si es clínicamente posible, Zontivity se debe suspender al menos durante 30 días antes de la intervención.

La suspensión del tratamiento con Zontivity durante un breve periodo de tiempo no resultará útil en la prevención o manejo de un episodio hemorrágico agudo, debido a su larga semivida (ver sección 5.2). No existe tratamiento conocido para revertir el efecto antiagregante plaquetario de Zontivity. De acuerdo con los resultados de los estudios preclínicos que investigaban las hemorragias producidas durante el tratamiento con vorapaxar como terapia de fondo del ácido acetilsalicílico y clopidogrel, quizá sería posible restaurar la hemostasia administrando plaquetas exógenas. (Ver sección 5.3).

Insuficiencia hepática grave

La insuficiencia hepática grave aumenta el riesgo de hemorragia; por tanto, el uso de Zontivity está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal grave

La reducción de la función renal es un factor de riesgo de hemorragia y se debe tener en cuenta antes del inicio del tratamiento con Zontivity. Existe una experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal. Por tanto, Zontivity debe usarse con precaución en estos pacientes.

Suspensión de Zontivity

Se debe evitar la interrupción del tratamiento con Zontivity. En caso de que sea necesario suspender de forma temporal el tratamiento con Zontivity, éste se debe reiniciar lo antes posible. Los pacientes que experimenten un ictus, AIT o HIC mientras reciben Zontivity deben suspender el tratamiento de forma permanente (ver secciones 4.8 y 5.1). Los pacientes que experimenten síndrome coronario agudo (SCA) mientras toman Zontivity pueden seguir con el tratamiento.

Lactosa

Zontivity contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre vorapaxar

Vorapaxar se elimina fundamentalmente a través del metabolismo, con una importante contribución de CYP3A. Vorapaxar también es un sustrato de CYP2J2; por tanto, existe la posibilidad de que los inhibidores potentes de CYP2J2 aumenten la exposición a vorapaxar.

Inhibidores potentes de CYP3A

La administración conjunta de ketoconazol (400 mg una vez al día) y vorapaxar incrementa significativamente la media de C_{max} y AUC de vorapaxar en un 93% y un 96%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de Zontivity con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptán).

Los datos de fase 3 sugieren que la administración conjunta de un inhibidor débil o moderado de CYP3A junto con vorapaxar no eleva el riesgo de hemorragia ni altera la eficacia de vorapaxar. No se requiere el ajuste de la dosis de vorapaxar en pacientes que toman inhibidores débiles o moderados de CYP3A.

Inductores potentes de CYP3A

La administración simultánea de rifampicina (600 mg una vez al día) y vorapaxar disminuye considerablemente la media de C_{max} y AUC de vorapaxar en un 39% y un 55%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de Zontivity con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína).

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vorapaxar después de la administración conjunta diaria de un antiácido de hidróxido de aluminio/carbonato de magnesio o pantoprazol (un inhibidor de la bomba de protones).

Efectos de vorapaxar sobre otros medicamentos

Digoxina

Vorapaxar es un inhibidor débil del transportador intestinal de la glicoproteína P (g-Pp). La administración simultánea de vorapaxar (40 mg) y digoxina (dosis única de 0,5 mg) supuso un aumento de C_{max} y AUC de digoxina en un 54% y un 5%, respectivamente. No se recomienda el ajuste

de la dosis de digoxina o Zontivity. Los pacientes que reciben digoxina deben estar monitorizados según esté clínicamente indicado.

Sustratos de CYP2C8

La administración simultánea de rosiglitazona y vorapaxar no modificó la farmacocinética de dosis únicas de rosiglitazona (8 mg), un sustrato de CYP2C8 no comercializado en la UE.

Anticoagulantes

Cuando Zontivity se administró simultáneamente con warfarina, no se produjeron alteraciones de la farmacocinética ni de la farmacodinámica de warfarina. La experiencia clínica relativa a la administración conjunta de anticoagulantes orales con vorapaxar es limitada y no existe experiencia con inhibidores orales del Factor Xa o el Factor IIa en el programa de fase 3 de vorapaxar. Debe evitarse la administración simultánea de Zontivity con anticoagulantes, p. ej. warfarina y nuevos anticoagulantes orales (NACOs). (Ver sección 4.4).

En pacientes tratados con Zontivity, el uso concomitante de heparina (incluyendo HBPM) podría asociarse con un aumento del riesgo de hemorragia y se recomienda precaución. (Ver sección 4.4).

No se ha demostrado la existencia de una interacción farmacocinética clínicamente significativa al administrar simultáneamente Zontivity y prasugrel. La experiencia con prasugrel es limitada en los estudios fase 3 de vorapaxar, y es inexistente con ticagrelor. Vorapaxar no se debe usar con prasugrel o ticagrelor (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos fiables sobre el uso de vorapaxar en mujeres embarazadas. En animales no se han observado efectos relevantes (ver sección 5.3). Zontivity sólo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si vorapaxar se excreta en la leche materna. Los estudios llevados a cabo en ratas han mostrado que vorapaxar y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Debido a que se desconoce si existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas derivadas de Zontivity en lactantes, suspender la lactancia o suspender el uso de Zontivity; teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

No existen datos relativos a la fertilidad en personas tratadas con Zontivity. En los estudios en animales no se han observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zontivity sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente comunicada durante el tratamiento es la hemorragia. Entre los acontecimientos hemorrágicos frecuentes, la epistaxis es la más frecuente.

Las reacciones adversas se evaluaron en 19.632 pacientes tratados con Zontivity [13.186 pacientes, incluidos 2.187 pacientes tratados durante más de 3 años en el estudio fase 3 TRA 2°P - TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) y 6.446 pacientes en el estudio TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas hemorrágicas del

estudio TRA 2°P - TIMI 50. Las reacciones adversas no hemorrágicas se resumen en la Tabla 1 tanto para el estudio TRA 2°P - TIMI 50 y el estudio TRACER. (Ver Tabla 1)

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia y del tipo de órgano y sistema. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Anemia
<i>Trastornos oculares</i>		Hemorragia conjuntival, diplopía
<i>Trastornos vasculares</i>	Hematoma	Hemorragia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Gastritis, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, melenas, hemorragia rectal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Propensión aumentada a los cardenales	Equimosis, hemorragia cutánea
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Contusión	Hemorragia de la herida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A continuación se muestran las reacciones adversas experimentadas por pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT tratados con vorapaxar (n=10.059) y placebo (n=10.049).

Hemorragias

Definiciones de las categorías de hemorragia:

Hemorragia grave según los criterios del GUSTO: mortal, intracraneal o sangrado con compromiso hemodinámico que precisa de intervención;

Hemorragia moderada según los criterios del GUSTO: hemorragia que requiere transfusión de sangre entera o de concentrado de glóbulos rojos sin compromiso hemodinámico.

Hemorragia mayor según los criterios TIMI: manifestación clínica con una disminución > 50 g/l de la hemoglobina o hemorragia intracraneal.

Hemorragia menor según los criterios TIMI: manifestación clínica con una disminución de 30-50 g/l de la hemoglobina.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los criterios de valoración de hemorragia en los pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT.

Tabla 2: Hemorragias relacionadas con cirugías no IDAC en pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT

Variables	Placebo (n=10.049)		Zontivity (n=10.059)		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) ^{†,‡} (IC del 95%)	Valor de p [‡]
	Pacientes con acontecimientos (%)	K-M %*	Pacientes con acontecimientos (%)	K-M %*		
Categorías de hemorragia según los criterios del GUSTO						
Grave	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Moderada	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Categorías de hemorragia según los criterios TIMI						
Mayor	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Menor	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
HIC	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Hemorragia mortal	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* Estimación de K-M a 1.080 días

† El cociente de riesgos (Hazard Ratio) es el grupo de Zontivity frente al grupo de placebo

‡ El cociente de riesgos (Hazard Ratio) y el valor de p se calcularon según un modelo de riesgos proporcionales de Cox con las covariables tratamiento y factores de estratificación (calificación de enfermedad aterosclerótica y uso previsto de tienopiridina)

Se observó que el efecto de Zontivity sobre las hemorragias graves o moderadas según los criterios del GUSTO respecto a placebo era constante en todos los subgrupos examinados.

En el estudio TRA 2°P - TIMI 50, 367 pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT se sometieron a cirugía de IDAC. En la Tabla 3 se muestran los porcentajes de pacientes sometidos a una cirugía de IDAC y que experimentaron hemorragias relacionadas con el IDAC. Las tasas fueron similares para Zontivity y placebo.

Tabla 3: Hemorragias relacionadas con IDAC

Pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Variables	Pacientes con acontecimientos (%)	Pacientes con acontecimientos (%)
Categoría de la hemorragia según los criterios TIMI		
Mayor	10 (5,1%)	11 (6,4%)
Toda la población		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
Categoría de la hemorragia según los criterios TIMI		
Mayor	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Los episodios hemorrágicos se trataron de la misma manera que en el caso de otros fármacos antiagregantes plaquetarios, incluido el abordaje del origen de la hemorragia a la vez que se proporcionaba tratamiento de soporte.

Abandono del tratamiento

En el caso de los pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT, la tasa de suspensión del fármaco del estudio debida a reacciones adversas fue el 6,8% para Zontivity y el 6,9% para placebo. La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente que condujo al abandono del tratamiento del estudio en ambos tratamientos (3,0% para Zontivity y 1,8% para placebo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La inhibición plaquetaria producida por vorapaxar es gradual y reversible. El tratamiento de una posible sobredosis debe abordar los signos y síntomas.

Dado que vorapaxar se une altamente a proteínas, es poco probable que la hemodiálisis sea eficaz para el tratamiento de una sobredosis.

En seres humanos, vorapaxar se ha administrado en dosis únicas de hasta 120 mg y dosis diarias de 5 mg durante 4 semanas sin muestras de acontecimientos adversos asociados a la dosis ni identificación de un riesgo específico.

Se podría valorar una transfusión de plaquetas como tratamiento de soporte si se produce una hemorragia (ver sección 5.3).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, salvo heparina, Código ATC: B01AC26.

Mecanismo de acción

Vorapaxar es un inhibidor selectivo y reversible de los receptores PAR-1 de las plaquetas que se activan por trombina.

Efectos farmacodinámicos

Vorapaxar inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina en estudios *in vitro*. Además, vorapaxar inhibe la agregación plaquetaria inducida por el péptido activador del receptor de trombina (TRAP) sin afectar a los parámetros de coagulación. Vorapaxar no inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, como adenosín difosfato (ADP), el colágeno o un análogo de tromboxano.

A una dosis diaria de 2,5 mg de vorapaxar sulfato (equivalente a 2,08 mg de vorapaxar), vorapaxar alcanza sistemáticamente $\geq 80\%$ de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por TRAP en el plazo de una semana a partir del inicio del tratamiento. La duración de la inhibición plaquetaria es dependiente de la dosis y de la concentración. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por TRAP a un nivel $\geq 80\%$ puede durar de 2 a 4 semanas tras la suspensión de las dosis diarias de 2,5 mg de vorapaxar sulfato. La duración de estos efectos farmacodinámicos es coherente con la semivida de eliminación del fármaco.

En consonancia con su diana molecular selectiva (PAR-1), vorapaxar no presenta ningún efecto sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en sujetos sanos y en poblaciones de pacientes.

En estudios de voluntarios sanos, no se produjeron cambios en la expresión de selectina P de plaquetas y del ligando soluble CD40 (sCD40L) o en los parámetros de las pruebas de coagulación (TT, TP, TTPa, TCA, TE) después de la administración de dosis únicas o múltiples (28 días) de vorapaxar. No se observaron cambios significativos en las concentraciones de selectina P, sCD40L y PCR de alta sensibilidad en pacientes tratados con vorapaxar en los ensayos clínicos fase 2/3.

Evaluación de Zontivity en el intervalo QTc

El efecto de vorapaxar en el intervalo QTc se evaluó en un estudio detallado de QT y en otros estudios. Vorapaxar no tuvo ningún efecto sobre el intervalo QTc a dosis únicas de hasta 120 mg.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado que Zontivity reduce la tasa de la variable combinada de muerte cardiovascular, IM, ictus y revascularización coronaria urgente (RCU).

Las pruebas clínicas del efecto de Zontivity en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, definido como un IM espontáneo ≥ 2 semanas pero ≤ 12 meses antes, se obtienen del estudio TRA 2°P - TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*). TRA 2°P - TIMI 50 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo en pacientes que presentaban pruebas de antecedentes de aterosclerosis con afectación de los sistemas coronario, cerebral o vascular periférico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento diario con 2,5 mg de vorapaxar sulfato (n=13.225) o placebo (n=13.224) además de otra terapia de referencia. La variable principal del estudio fue la combinación de muerte cardiovascular, IM, ictus y RCU. La combinación de muerte cardiovascular, IM e ictus se evaluó como variable secundaria. La mediana de la duración del tratamiento con vorapaxar fue de 823 días (rango intercuartil: 645-1.016 días).

Los resultados relativos a la variable principal de eficacia combinado muestran una tasa de acontecimientos de Kaplan-Meier (K-M) a los 3 años del 11,2% en el grupo tratado con Zontivity en comparación con una tasa del 12,4% en el grupo de placebo (cociente de riesgos (Hazard Ratio) [HR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,82 a 0,95; p=0,001) y demostraron la superioridad de Zontivity respecto a placebo en la prevención de la muerte cardiovascular (CV), IM, ictus o RCU.

Los resultados relativos a la variable secundaria de eficacia clave, muestran una tasa de acontecimientos de K-M a los 3 años del 9,3% en el grupo tratado con Zontivity en comparación con una tasa del 10,5% en el grupo de placebo (HR: 0,87; IC del 95%, 0,80 a 0,94; p <0,001).

A pesar de que el ensayo TRA 2°P - TIMI 50 no fue diseñado para evaluar el beneficio relativo de Zontivity en subgrupos de pacientes individuales, el beneficio fue más evidente en pacientes reclutados sobre la base de un IM reciente, según indicaba un antecedente de IM espontáneo ≥ 2 semanas, pero ≤ 12 meses antes (población de pacientes post-IM o PAD), sin antecedentes de ictus o AIT. De estos pacientes, 10.080 recibieron Zontivity (8.458 post-IM y 1.622 PAD) y 10.090 recibieron placebo (8.439 post-IM y 1.651 PAD), añadidos al tratamiento de referencia, incluido el tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico y tienopiridina. De los pacientes con IM sin antecedentes de ictus o AIT, el 21% estaba recibiendo ácido acetilsalicílico sin tienopiridina, el 1% estaba recibiendo una tienopiridina sin ácido acetilsalicílico y el 77% estaba recibiendo ambos, ácido acetilsalicílico y una tienopiridina, cuando se incorporaron al ensayo. De los pacientes con PAD sin antecedentes de ictus o AIT, el 61% estaba recibiendo ácido acetilsalicílico sin tienopiridina, el 8% estaba recibiendo una tienopiridina sin ácido acetilsalicílico y el 27% estaba recibiendo ambos, ácido acetilsalicílico y una tienopiridina, cuando se incorporaron al ensayo. En pacientes post-IM y PAD, la mediana de la duración del tratamiento con Zontivity en estos pacientes fue 2,5 años (hasta 4 años). Este tratamiento de fondo debía continuar durante el ensayo a criterio del médico responsable, como tratamiento de referencia.

La población de pacientes post-IM sin antecedentes de ictus o AIT fue en un 88% de origen caucásico, el 20% fueron mujeres y el 29% ≥ 65 años, siendo la mediana de la edad 58 años, e incluyó pacientes diabéticos (21%) y pacientes con hipertensión (62%). La mediana del índice de masa corporal fue 28.

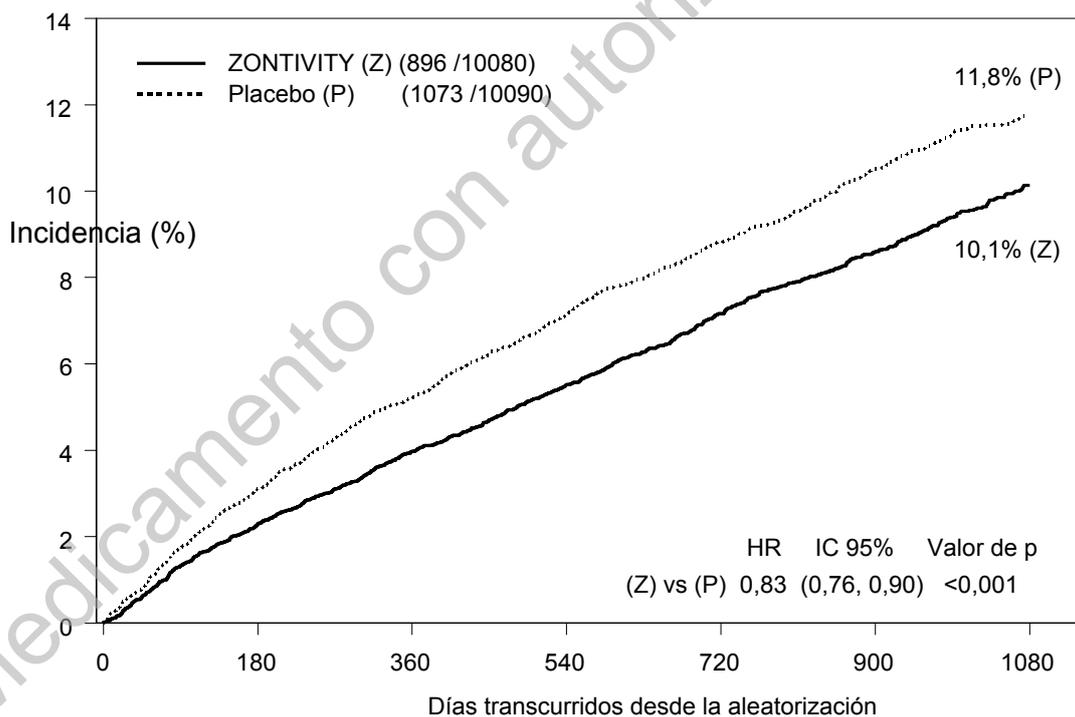
La población de pacientes PAD sin antecedentes de ictus o AIT fue en un 90% de origen caucásico, el 29% fueron mujeres y el 57% ≥ 65 años, siendo la mediana de la edad 66 años, e incluyó pacientes diabéticos (35%) y pacientes con hipertensión (82%). La mediana del índice de masa corporal fue 27.

En la cohorte de pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT, los resultados correspondientes a los criterios de valoración combinados principal y secundario clave están en consonancia con la población total (ver Figura 1 y Tabla 4).

Entre los pacientes con una calificación de IM, Zontivity se inició al menos 2 semanas después del IM y en los 12 primeros meses después del episodio agudo. En ese periodo, el efecto fue similar independientemente del tiempo transcurrido desde la calificación del IM hasta el inicio del tratamiento con Zontivity.

Se observó que el efecto del tratamiento con vorapaxar sobre la variable principal y secundaria clave era duradero y persistente a lo largo de todo el periodo de tiempo que duró el estudio TRA 2°P - TIMI 50.

Figura 1: Tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera muerte CV, IM, ictus o RCU en pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT



Nº de pacientes en riesgo:

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

Tabla 4: Variables principal y secundaria clave de la eficacia en pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT

Variables	Placebo (n=10.090)		Zontivity (n=10.080)		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) ^{‡,§} (IC del 95%)	Valor de p [§]
	Pacientes con acontecimientos* (%)	K-M % [†]	Pacientes con acontecimientos* (%)	K-M % [†]		
Variable principal de eficacia (Muerte CV/IM/ictus/RCU)	1.073 (10,6%)	11,8%	896 (8,9%)	10,1%	0,83 (0,76-0,90)	<0,001
Muerte CV	154 (1,5%)		129 (1,3%)			
IM	531 (5,3%)		450 (4,5%)			
Ictus	123 (1,2%)		91 (0,9%)			
RCU	265 (2,6%)		226 (2,2%)			
Variable secundaria clave de eficacia (Muerte CV/IM/ictus)[§]	851 (8,4%)	9,5%	688 (6,8%)	7,9%	0,80 (0,73-0,89)	<0,001
Muerte CV	160 (1,6%)		132 (1,3%)			
IM	562 (5,6%)		464 (4,6%)			
Ictus	129 (1,3%)		92 (0,9%)			

* Cada paciente se contó sólo una vez (primer acontecimiento del componente) en el resumen de componentes que contribuyó a la variable principal de eficacia

[†] Estimación de K-M a 1.080 días

[‡] El coeficiente de riesgos (Hazard Ratio) es el grupo de Zontivity frente al grupo de placebo

[§] Modelo de riesgos proporcionales de Cox con las covariables tratamiento y factores de estratificación (calificación de enfermedad aterosclerótica y uso previsto de tienopiridina)

En la cohorte de pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o TIA, el análisis de la respuesta clínica se basa en acontecimientos múltiples de las variables (muerte CV/IM/Ictus/GUSTO grave) en donde se asume que la probabilidad de ocurrencia del evento es constante dentro de cada periodo limitado por los siguientes tiempos censurados a intervalos de acumulados de 6 meses (12, 18, 24, 30 y 36 meses). (Ver Tabla 5)

Tabla 5: Múltiples acontecimientos de los resultados clínicos finales (muerte CV/IM/Ictus/GUSTO grave*) en pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Cociente de riesgos (Hazard Ratio) ^{†,‡} (IC del 95%)	valor de p [‡]
Aleatorización a los 12 meses				
Acontecimientos totales	474	401	0,83 (0,73 - 0,95)	0,008
Pacientes con un sólo evento	337	269		
Pacientes con 2 eventos	49	47		
Pacientes con ≥3 eventos	11	12		

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Cociente de riesgos (Hazard Ratio) ^{†,‡} (IC del 95%)	valor de p [‡]
Aleatorización a los 18 meses				
Acontecimientos totales	703	564	0,79 (0,71 - 0,89)	<0,001
Pacientes con un sólo evento	463	361		
Pacientes con 2 eventos	82	67		
Pacientes con ≥3 eventos	21	21		
Aleatorización a los 24 meses				
Acontecimientos totales	903	741	0,81 (0,73 - 0,89)	<0,001
Pacientes con un sólo evento	554	456		
Pacientes con 2 eventos	114	80		
Pacientes con ≥3 eventos	34	38		
Aleatorización a los 30 meses				
Acontecimientos totales	1.070	893	0,82 (0,75 - 0,90)	<0,001
Pacientes con un sólo evento	658	524		
Pacientes con 2 eventos	121	102		
Pacientes con ≥3 eventos	46	48		
Aleatorización a los 36 meses				
Acontecimientos totales	1.166	987	0,83 (0,76 - 0,91)	<0,001
Pacientes con un sólo evento	700	569		
Pacientes con 2 eventos	138	112		
Pacientes con ≥3 eventos	52	55		

* Incluye todos los acontecimientos por muerte CV, IM, ictus y GUSTO grave en cada tiempo, como se indica en la tabla.

† Cociente de riesgos (Hazard Ratio) en el grupo de vorapaxar frente al grupo placebo.

‡ El cociente de riesgos (Hazard Ratio) y el valor de p se calcularon según el modelo de Andersen-Gill con las covariables tratamiento y factor de estratificación (uso previsto de tienopiridina).

En los pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT, un análisis de sucesos múltiples de las variables adjudicadas indica que Zontivity se asociaba a una reducción de la incidencia de acontecimientos recurrentes.

Entre los pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT, Zontivity pareció reducir la tasa de trombosis del stent definidas (HR 0,71; IC del 95% 0,51-0,99 para las adjudicadas como “definidas”) frente a placebo en sujetos que recibieron cualquier stent antes o durante el estudio.

Los pacientes con antecedentes de PAD pero sin antecedentes de ictus o IAT aleatorizados a vorapaxar se sometieron a menos procedimientos de revascularización periférica (15,4% v 19,3%, tasa de K-M a los 3 años; HR 0,82 [0,71-0,94, IC del 95%]; P=0,005) y a menos hospitalizaciones por isquemia aguda de un miembro (2,0% v 3,3%; HR 0,59 [0,40 - 0,86]; P=0,007) que los pacientes aleatorizados a placebo.

El efecto del tratamiento de Zontivity fue coherente con los resultados globales a lo largo de muchos subgrupos, incluidos sexo, edad, insuficiencia renal, antecedentes clínicos de diabetes, tabaquismo y tratamientos concomitantes antes de iniciar el estudio, incluidos tienopiridina, ácido acetilsalicílico y estatinas.

En el estudio TRA 2°P - TIMI 50, entre los pacientes que se incorporaron al ensayo, los que tenían antecedentes de ictus isquémico presentaban una mayor tasa de acontecimientos de K-M a los 3 años

para HIC con Zontivity más el tratamiento de referencia (2,7%) que con el tratamiento de referencia solo (0,9%). En los pacientes post-IM o PAD sin antecedentes de ictus o AIT, las tasas de acontecimientos de K-M a los 3 años para HIC fueron el 0,6% para Zontivity más el tratamiento de referencia y el 0,5% para el tratamiento de referencia solo.

En el ensayo TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*), que incluyó pacientes con un SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación de ST) que en su gran mayoría no habían recibido tratamiento antiagregante plaquetario previo, vorapaxar, con una dosis de carga de 40 mg y una posterior de mantenimiento de 2,5 mg/día, además del tratamiento de referencia, iniciado en las 24 horas posteriores al SCASEST, no alcanzó su variable principal de eficacia (muerte cardiovascular, IM, ictus, revascularización coronaria urgente e isquemia recurrente con nueva hospitalización) y se produjo un aumento del riesgo de hemorragia moderada o grave según los criterios del GUSTO.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zontivity en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención del tromboembolismo arterial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 2,5 mg de vorapaxar sulfato, vorapaxar se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas se producen a una mediana de t_{max} de 1 hora (intervalo: de 1 a 2) en ayunas. La media de la biodisponibilidad absoluta de vorapaxar de la dosis de 2,5 mg de vorapaxar sulfato es el 100%.

La ingesta de vorapaxar junto con una comida rica en grasas no dio lugar a una modificación significativa del AUC, con una ligera disminución (21%) de C_{max} y un retraso de t_{max} (45 minutos). Zontivity se puede tomar con o sin alimentos. Su administración conjunta con un antiácido de hidróxido de aluminio/carbonato de magnesio o un inhibidor de la bomba de protones (pantoprazol) no afectó al AUC de vorapaxar, con sólo pequeñas disminuciones de C_{max} . Por lo tanto, Zontivity se puede administrar sin tener en cuenta la administración simultánea de fármacos que aumentan el pH gástrico (antiácidos o inhibidores de la bomba de protones).

Distribución

El volumen medio de distribución de vorapaxar es aproximadamente 424 litros. Vorapaxar y el principal metabolito activo circulante, M20, se unen en su mayor parte ($\geq 99\%$) a proteínas plasmáticas humanas. Vorapaxar se une altamente a la albumina sérica humana y no se distribuye preferentemente en el interior de los eritrocitos.

Biotransformación

Vorapaxar se elimina a través del metabolismo, siendo CYP3A4 y CYP2J2 responsables de la formación de M20, su principal metabolito activo circulante, y M19, el metabolito predominante identificado en los excrementos. La exposición sistémica de M20 es el ~20% de la exposición a vorapaxar.

Eliminación

La vía principal de eliminación es a través de las heces, previéndose que aproximadamente el 91,5% de la dosis marcada radiactivamente se recuperará en las heces, en comparación con el 8,5% en la orina. Vorapaxar se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos, sin que vorapaxar se detecte en la orina. La semivida terminal aparente de vorapaxar es de 187 horas (intervalo de 115-317 horas) y es similar para el metabolito activo.

Linealidad/No linealidad

La exposición a vorapaxar aumenta de manera aproximadamente proporcional a la dosis, después de dosis únicas de 1 a 40 mg y dosis múltiples de 0,5 a 2,5 mg de vorapaxar sulfato. La farmacocinética sistémica de vorapaxar es lineal, con acumulación (6 veces) predecible a partir de los datos de dosis únicas a múltiples. El estado estacionario se alcanza a los 21 días después de una administración una vez al día.

Poblaciones específicas

Los efectos de la insuficiencia renal (nefropatía terminal con hemodiálisis) y hepática sobre la farmacocinética de vorapaxar se evaluaron en estudios farmacocinéticos específicos, y se resumen a continuación:

Insuficiencia renal

La farmacocinética de vorapaxar es similar entre los pacientes con nefropatía terminal (NPT) sometidos a hemodiálisis y los sujetos sanos. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional llevado a cabo utilizando datos de sujetos sanos y pacientes con enfermedad aterosclerótica, se estima que la media del AUC de vorapaxar es mayor en pacientes con insuficiencia renal leve (17%) y moderada (34%) cuando se compara con los que tenían una función renal normal; se considera que estas diferencias no son clínicamente significativas. No es necesario el ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, incluidos los sujetos con NPT. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal es limitada. Por tanto, Zontivity se debe usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de vorapaxar es similar entre pacientes con insuficiencia hepática de leve (puntuación Child Pugh 5 ó 6) a moderada (puntuación Child Pugh de 7 a 9) y pacientes sanos. La reducción de la función hepática es un factor de riesgo de hemorragia y se debe tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento con Zontivity. No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Zontivity se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Zontivity está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child Pugh de 10 a 15) (ver secciones 4.3 y 4.4).

La edad, el sexo, el peso y la raza se incluyeron como factores evaluados en el modelo farmacocinético poblacional para determinar la farmacocinética de vorapaxar en sujetos sanos y pacientes:

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de vorapaxar es similar entre los pacientes de edad avanzada, incluidos los ≥ 75 años, y los pacientes más jóvenes. No es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Sexo

La media estimada de C_{max} y AUC de vorapaxar fue un 30% y un 32% mayores, respectivamente, en mujeres que en hombres. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas y no es necesario el ajuste de la dosis.

Peso

La media estimada de C_{max} y AUC de vorapaxar fue un 35% y un 33% mayor, respectivamente, en pacientes con un peso corporal < 60 kg en relación con los que pesaban 60-100 kg. Por comparación, se estima que la exposición a vorapaxar (AUC y C_{max}) será un 19-21% inferior en pacientes con un peso corporal > 100 kg comparado con los que pesan 60-100 kg. En general, un peso corporal < 60 kg es un factor de riesgo de hemorragia. Zontivity se debe usar con precaución en pacientes con un peso corporal < 60 kg.

Raza

La media estimada de C_{max} y AUC de vorapaxar fue un 24% y un 22% mayor en los pacientes asiáticos en comparación con los caucásicos. Se estima que la exposición a vorapaxar (AUC y C_{max}) en pacientes de ascendencia africana será un 17-19% inferior comparada con la de los pacientes de origen

caucásico. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas y no es necesario el ajuste de la dosis.

Interacciones farmacológicas

Efectos de vorapaxar sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sobre metabolismo demuestran que es improbable que vorapaxar produzca una inhibición clínicamente significativa de CYP1A2, CYP2B6, CYP3A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en seres humanos. No se espera que M20 produzca una inhibición clínicamente significativa de CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 o CYP2D6. Además, no se prevé que vorapaxar o M20 produzcan una inhibición clínicamente significativa de OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 y OCT2. De acuerdo con los datos *in vitro*, es improbable que la administración crónica de vorapaxar induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por las principales isoformas de CYP.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad.

En estudios de toxicidad de dosis orales repetidas llevados a cabo en roedores y monos, las principales observaciones relacionadas con el tratamiento fueron hiperplasia de la vejiga y los uréteres en ratones, trombos vasculares hepáticos, necrosis linfática y vacuolización de la retina en ratas y fosfolipidosis en todas las especies. La fosfolipidosis se produce dentro de unos márgenes de seguridad de extrapolación de humano a animal aceptables y fue reversible. Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

No se observaron anomalías en los estudios de desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos sometidos a exposiciones superiores a la exposición en seres humanos a la dosis recomendada en humanos (DRH). Los estudios pre y postnatales realizados en ratas únicamente mostraron algunos efectos inconsistentes en el desarrollo a exposiciones superiores a la exposición en seres humanos a la DRH de 2,08 mg de vorapaxar. El nivel global sin efecto para los efectos en el desarrollo pre y postnatales fue de 5 mg/kg/día (6,8 veces [animales hembra] la exposición humana en el estado estacionario de 2,5 mg/día).

Vorapaxar no presentó efectos sobre la fertilidad de ratas macho o hembra a exposiciones superiores a la exposición en humanos a la DRH.

Vorapaxar no fue mutagénico ni genotóxico en un gran número de estudios realizados *in vitro* e *in vivo*.

Vorapaxar no aumentó el tiempo de sangrado en primates no humanos cuando se administró solo a una dosis de 1 mg/kg. El tiempo de sangrado se prolongó ligeramente con la administración de ácido acetilsalicílico solo o en combinación con vorapaxar. Ácido acetilsalicílico, vorapaxar y clopidogrel administrados en combinación produjeron una prolongación significativa del tiempo de sangrado. La transfusión de plasma humano rico en plaquetas normalizó los tiempos de sangrado, con una recuperación parcial de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida con ácido araquidónico, pero no con ADP o TRAP. El plasma pobre en plaquetas no tuvo ningún efecto sobre los tiempos de sangrado o la agregación plaquetaria. (Ver sección 4.4).

No se han observado tumores relacionados con vorapaxar en estudios de 2 años de duración con ratas y ratones a dosis orales de hasta 30 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en ratones (8,9 y 30 veces las exposiciones terapéuticas recomendadas en seres humanos en base a la exposición plasmática a vorapaxar en ratas y ratones, respectivamente).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E-460)
Croscarmelosa sódica (E-468)
Povidona (E-1201)
Estearato de magnesio (E-572)

Cubierta pelicular

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E-464)
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina (E-1518)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de 7, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio/aluminio.
Envases de 10 y 50 comprimidos recubiertos con película en blísteres unidos de aluminio/aluminio.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/enero/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos recubiertos con película
Vorapaxar

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,08 mg de vorapaxar (como vorapaxar sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubiertos con película
7 comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/976/001	7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/976/002	10 x 1 comprimidos recubiertos con película (unidosis)
EU/1/14/976/003	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/976/004	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/976/005	50 x 1 comprimidos recubiertos con película (unidosis)
EU/1/14/976/006	100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zontivity

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos
Vorapaxar

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER - unidosis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zontivity 2mg comprimidos
Vorapaxar

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zontivity 2 mg comprimidos recubiertos con película vorapaxar

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zontivity y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zontivity
3. Cómo tomar Zontivity
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zontivity
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zontivity y para qué se utiliza

Qué es Zontivity

Zontivity contiene un principio activo llamado vorapaxar y pertenece a un grupo de medicamentos denominado "medicamentos antiagregantes plaquetarios".

Las plaquetas son células sanguíneas que ayudan a la coagulación normal de la sangre. Zontivity impide que las plaquetas se adhieran unas a otras, lo que reduce la probabilidad de que se forme un coágulo de sangre y el bloqueo de las arterias, como las del corazón.

Para qué se utiliza Zontivity

Zontivity se utiliza en adultos que han sufrido un infarto de miocardio o tienen una enfermedad conocida como "enfermedad arterial periférica" (también conocida como mala circulación en las piernas).

Zontivity se utiliza para disminuir la probabilidad de que:

- sufra otro infarto de miocardio o un ictus
- fallezca a consecuencia de un infarto de miocardio
- necesite una operación urgente para abrir las arterias bloqueadas del corazón.

Su médico también le dará instrucciones sobre ácido acetilsalicílico o clopidogrel (otros medicamentos antiagregantes plaquetarios) que puede necesitar tomar con Zontivity.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zontivity

No tome Zontivity:

- si ha sufrido alguna vez un ictus o un "miniictus" (también llamado "ataque isquémico transitorio" o AIT)
- si ha tenido una hemorragia cerebral
- si presenta actualmente un sangrado inusual, como en su cerebro, estómago o intestino
- si es alérgico a vorapaxar sulfato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si padece enfermedad hepática grave

No tome Zontivity si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Zontivity.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Zontivity si:

- ha tenido problemas de sangrado en el pasado
- ha tenido alguna lesión grave reciente o se ha sometido a una intervención quirúrgica reciente
- tiene previsto someterse a una intervención quirúrgica, incluida una cirugía dental
- ha tenido alguna vez úlceras de estómago o pólipos en el colon
- ha tenido una hemorragia reciente en su estómago o intestino
- tiene úlcera péptica activa
- presenta problemas hepáticos o renales
- tiene un peso corporal inferior a 60 kg
- tiene más de 75 años

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o en caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Zontivity.

Informe de que está tomando Zontivity a sus médicos y dentistas, quienes deben consultar al médico que le recetó Zontivity antes de que se someta a una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. Su médico puede recomendarle suspender el tratamiento con Zontivity antes de una intervención quirúrgica.

Si sufre un ictus, miniictus o hemorragia en el cerebro mientras toma Zontivity, su médico debe interrumpir su tratamiento con Zontivity. Siga las instrucciones de su médico acerca de la suspensión de su tratamiento con Zontivity.

En general, el uso de medicamentos antiagregantes plaquetarios, la edad avanzada o un peso corporal bajo aumentan el riesgo de hemorragia. Su médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Zontivity en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a que se desconoce si Zontivity es seguro y eficaz en niños y adolescentes.

Toma de Zontivity con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Zontivity puede afectar a la acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar a la de Zontivity. No tome Zontivity si actualmente está siendo tratado con prasugrel o ticagrelor (otros medicamentos antiagregantes plaquetarios). Si su médico le receta prasugrel o ticagrelor, debe dejar de tomar Zontivity y hablar con su médico.

Es especialmente importante que informe a su médico si toma:

- itraconazol, ketoconazol y posaconazol (utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas)
- ritonavir, nelfinavir, indinavir y saquinavir (utilizados para tratar el VIH-SIDA)

- boceprevir y telaprevir (utilizados para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C)
- carbamazepina y fenitoína (medicamentos anticonvulsivantes)
- claritromicina y telitromicina (utilizadas para tratar infecciones)
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis y algunas otras infecciones)
- nefazodona (utilizada para tratar la depresión)
- antiácidos y pantoprazol (utilizados para tratar las molestias estomacales)
- digoxina (utilizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca)
- warfarina, otros anticoagulantes orales, heparina o heparina de bajo peso molecular (medicamentos anticoagulantes)

Consulte a su médico o farmacéutico en caso de que no esté seguro de si su medicamento se encuentra en la lista anterior.

Debe saber qué medicamentos toma. Conserve una lista de ellos para mostrársela a su médico y farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

No se sabe si Zontivity puede dañar al feto. Usted y su médico decidirán si debe tomar Zontivity.

Informe a su médico si está dando el pecho, puesto que se desconoce si Zontivity se secreta en la leche materna. Usted y su médico decidirán si debe tomar Zontivity o dar el pecho, pero no debe hacer ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Zontivity afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Zontivity y lactosa

Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Zontivity.

3. Cómo tomar Zontivity

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido al día tomado por vía oral con o sin alimentos.

Zontivity puede tardar al menos 7 días en empezar a actuar. Su médico determinará si debe tomar Zontivity durante más de 24 meses.

Su médico determinará si, mientras toma Zontivity, también debe tomar aspirina, clopidogrel o ambos.

Si toma más Zontivity del que debe

Si toma más Zontivity del que debe, consulte a su médico o vaya al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento. Puede tener mayor riesgo de sufrir una hemorragia.

Si olvidó tomar Zontivity

- Si ha olvidado una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No obstante, no tome la dosis olvidada si está dentro de las 12 horas previas a su siguiente dosis.
- No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zontivity

- No deje de tomar Zontivity sin consultar previamente al médico que se lo recetó.
- Tome Zontivity de forma regular y durante el tiempo que su médico se lo siga prescribiendo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Llame a su médico de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas de un ictus, que es poco frecuente:

- entumecimiento o debilidad súbita de brazos, piernas o cara, en particular si aparece únicamente en un lado del cuerpo
- confusión súbita, dificultad súbita para hablar o entender a otros
- dificultad repentina para andar o pérdida súbita del equilibrio o la coordinación
- sensación repentina de mareo o cefalea intensa súbita sin causa conocida

La hemorragia grave es poco frecuente pero puede ser mortal. Llame inmediatamente a su médico si experimenta alguno de estos síntomas de hemorragia mientras toma Zontivity:

- sangrado intenso o que no puede controlar
- hemorragia inesperada o que dura mucho tiempo
- orina de color rosa, rojo o marrón
- vómitos con sangre o con aspecto de "posos de café"
- deposiciones rojas o negras (como alquitrán)
- tos con sangre o coágulos de sangre

Otros posibles efectos adversos

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- hemorragia nasal
- hematomas

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- sangrado de las encías
- hemorragia ocular
- sangrado de cortes o heridas mayor del habitual
- visión doble
- inflamación del estómago

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zontivity

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar este medicamento en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zontivity

- El principio activo es vorapaxar sulfato. Cada comprimido contiene 2,08 mg de vorapaxar (como vorapaxar sulfato).
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato; celulosa microcristalina (E-460); croscarmelosa sódica (E-468); povidona (E-1201); estearato de magnesio (E-572).

Cubierta pelicular: lactosa monohidrato; hipromelosa (E-464); dióxido de titanio (E-171); triacetina (E-1518); óxido de hierro amarillo (E-172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos están recubiertos con película y son de color amarillo, con forma ovalada, de tamaño 8,48 mm x 4,76 mm, con la marca "351" en una cara y el logotipo MSD en la otra.

Tamaños de envases

Envases de 7, 28, 30 y 100 comprimidos en blísteres de aluminio.

Envases de 10 y 50 comprimidos en blísteres unidos de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.