ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zontivity 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 66,12 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zontivity è indicato per la riduzione degli eventi aterotrombotici in pazienti adulti con

- una storia di infarto del miocardio (IM), somministrato in concomitanza con acido acetilsalicilico (ASA) e, laddove appropriato, con clopidogrel; o
- arteriopatia periferica sintomatica (PAD), somministrato in concomitanza con acido acetilsalicilico (ASA) o, laddove appropriato, con clopidogrel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

IM
La dose raccomandata di Zontivity è di 2,08 mg, una volta al giorno. Il trattamento con Zontivity deve essere iniziato almeno 2 settimane dopo un infarto del miocardio e, preferibilmente, entro i primi 12 mesi successivi all'evento acuto (vedere paragrafo 5.1). Quando si inizia la terapia con Zontivity ci si deve aspettare un ritardo nell'inizio dell'azione (almeno 7 giorni). I dati sull'efficacia e la sicurezza di Zontivity oltre i 24 mesi sono limitati. La prosecuzione della terapia oltre questo periodo deve essere basata su una ri-valutazione per ogni singolo individuo dei benefici e dei rischi di un'ulteriore terapia.

PAD
La dose raccomandata di Zontivity è di 2,08 mg, una volta al giorno. Nei pazienti che stanno per cominciare il trattamento con Zontivity a causa di una PAD sintomatica, la terapia può essere iniziata

Medicinale non più autorizzato

in qualsiasi momento.

In caso di mancata assunzione di una dose:
Se il paziente dimentica di assumere una dose di Zontivity e mancano non più di 12 ore alla dose successiva, la dose dimenticata dovrà essere saltata e il trattamento dovrà proseguire con l'assunzione della dose successiva, secondo i normali tempi previsti.

Somministrazione concomitante con altri antiaggreganti piastrinici

IM
I pazienti in trattamento con Zontivity devono assumere anche acido acetilsalicilico con o senza clopidogrel secondo le indicazioni d'uso o lo standard di cura. L'esperienza clinica in studi di fase III è limitata in relazione a prasugrel e del tutto assente per ticagrelor. Pertanto, vorapaxar non deve essere usato con prasugrel o ticagrelor. Vorapaxar non deve essere iniziato in pazienti che prendono prasugrel o ticagrelor e in caso ci sia la necessità di una terapia addizionale con questi agenti, il trattamento con vorapaxar deve essere interrotto.

PAD
I pazienti in trattamento con Zontivity devono assumere anche acido acetilsalicilico o clopidogrel secondo le indicazioni d'uso o lo standard di cura.

Anziani
Non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Danno renale
Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, una ridotta funzionalità renale costituisce un fattore di rischio per il sanguinamento e occorre tenerne conto prima di iniziare il trattamento con Zontivity. L'esperienza terapeutica in pazienti con grave danno renale o malattia renale allo stadio terminale è limitata. Pertanto, Zontivity deve essere usato con cautela in tali pazienti.

Compromissione epatica
Una ridotta funzionalità epatica costituisce un fattore di rischio per il sanguinamento e occorre tenerne conto prima di iniziare il trattamento con Zontivity. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Zontivity deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata. A causa dell'esperienza terapeutica limitata e dell'aumentato rischio intrinseco di sanguinamento nei pazienti con grave compromissione epatica, l'uso di Zontivity è controindicato in tali pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Zontivity nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Medicinale non più autorizzato

Modo di somministrazione
Uso orale. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con una storia di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) (vedere paragrafo 5.1).
- Pazienti con una storia di emorragia intracranica (ICH).
- Pazienti con sanguinamento patologico attivo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio generale di sanguinamento
Zontivity aumenta il rischio di sanguinamento, incluso quello di emorragia intracranica e, in taluni casi, di emorragia fatale. Quando è stato somministrato in aggiunta alla terapia standard, generalmente costituita da acido acetilsalicilico e una tienopiridina, Zontivity ha aumentato il rischio di sanguinamento moderato o grave secondo la definizione GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and tpa for Occluded Arteries) rispetto alla terapia standard da sola (vedere paragrafo 4.8).

Zontivity aumenta il rischio di sanguinamento in maniera proporzionale al rischio di sanguinamento di base del paziente. Il rischio di sanguinamento di base (ad es. una storia recente di trauma o di intervento chirurgico, un sanguinamento gastrointestinale recente o ricorrente o un'ulcera peptica attiva) deve essere tenuto in considerazione prima di iniziare il trattamento con Zontivity. Costituiscono fattori di rischio generali per il sanguinamento l'età avanzata (ciononostante non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2)), un basso peso corporeo e una ridotta funzionalità renale o epatica. In questi sottogruppi, Zontivity deve essere prescritto soltanto dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici in ogni singolo paziente e la necessità di un trattamento medico concomitante che può aumentare ulteriormente il rischio di sanguinamento. Una storia di disturbi emorragici e l'uso concomitante di determinati medicinali (ad es. l'impiego di una terapia anticoagulante e fibrinolitica e l'uso cronico di medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, e inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina) possono inoltre aumentare il rischio di sanguinamento nei pazienti in trattamento con Zontivity.
L'esperienza per quanto concerne l'uso concomitante di vorapaxar e warfarin o altri anticoagulanti orali è limitata. L'associazione di vorapaxar con warfarin o altri anticoagulanti orali, può aumentare il rischio di sanguinamento e deve essere evitata.

Nei pazienti trattati con vorapaxar, l'uso concomitante di eparina (inclusa eparina a basso peso molecolare (LMWH)) potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento e si raccomanda cautela.
La presenza di un sanguinamento è una possibilità da considerare in qualsiasi paziente ipoteso che sia stato recentemente sottoposto ad angiografia coronarica, a intervento coronarico percutaneo (PCI), a innesto di bypass delle arterie coronarie (CABG) o ad altre procedure chirurgiche, anche se il paziente non presenta segni di sanguinamento.

Pazienti con basso peso corporeo (<60 kg)
In generale, un peso corporeo <60 kg è un fattore di rischio per il sanguinamento. Nello studio TRA 2°P - TIMI 50, nei pazienti trattati con vorapaxar, compresi quelli con una storia di ictus, un più alto tasso di ICH è stato osservato nei pazienti che pesavano <60 kg rispetto ai pazienti che pesavano ≥60 kg. Zontivity deve essere usato con cautela nei pazienti con un peso corporeo <60 kg.

Chirurgia
Ai pazienti deve essere data istruzione di informare medici e dentisti in merito al fatto che stanno assumendo Zontivity prima di programmare un intervento chirurgico di qualsiasi genere e prima di assumere qualsiasi nuovo medicinale.

Nello studio TRA 2ºP-TIMI 50, sebbene sia stato osservato un sanguinamento maggiore secondo la classificazione TIMI correlato a CABG nei pazienti che assumevano vorapaxar (vedere paragrafo 4.8), i pazienti che avevano proseguito la terapia con vorapaxar mentre venivano sottoposti a CABG non hanno evidenziato un aumento del rischio di sanguinamento maggiore rispetto al gruppo placebo. Le informazioni sugli altri tipi di intervento chirurgico sono limitate ma, nel complesso, le evidenze non suggeriscono un rischio eccessivo di sanguinamento maggiore. I pazienti sottoposti d'urgenza a CABG, PCI, intervento chirurgico diverso dal CABG o altre procedure invasive durante il trattamento con Zontivity possono proseguire la terapia con Zontivity. Tuttavia, se un paziente ha in programma un intervento chirurgico di elezione, se clinicamente fattibile, Zontivity deve essere sospeso almeno 30 giorni prima dell'intervento.

Medicinale non più autorizzato

A causa della lunga emivita del medicinale, la sospensione di Zontivity per un breve periodo di tempo non è utile per prevenire o gestire un evento di sanguinamento acuto (vedere paragrafo 5.2). Non è disponibile un trattamento conosciuto per l'inversione dell'effetto antipiastrinico di Zontivity. I risultati ottenuti in studi preclinici in cui si è valutato il sanguinamento durante la somministrazione di vorapaxar con una terapia di base con acido acetilsalicilico e clopidogrel indicano la possibilità di ripristinare l'emostasi attraverso la somministrazione di piastrine esogene. (Vedere paragrafo 5.3.)

Grave compromissione epatica
Una compromissione epatica grave aumenta il rischio di sanguinamento; l'uso di Zontivity in questi pazienti è pertanto controindicato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Grave danno renale
La riduzione della funzionalità renale è un fattore di rischio per il sanguinamento e deve essere presa in considerazione prima di iniziare la terapia con Zontivity. C'è una limitata esperienza terapeutica nei pazienti con grave danno renale o malattia renale allo stadio terminale. Pertanto, Zontivity deve essere usato con cautela in tali pazienti.

Interruzione di Zontivity
L'interruzione del trattamento con Zontivity deve essere evitata. Nel caso in cui sia necessario sospendere temporaneamente il trattamento con Zontivity, questo dovrà essere ripreso non appena possibile. Nei pazienti che presentano ictus, TIA o ICH durante il trattamento con Zontivity, la terapia deve essere interrotta in maniera definitiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I pazienti che presentano sindrome coronarica acuta (ACS) durante il trattamento con Zontivity possono proseguire la terapia con Zontivity.

Lattosio
Zontivity contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su vorapaxar
Vorapaxar viene eliminato principalmente per metabolizzazione, con un contributo significativo da parte di CYP3A. Vorapaxar è inoltre un substrato di CYP2J2; gli inibitori potenti di CYP2J2 sono pertanto potenzialmente in grado di indurre un aumento dell'esposizione a vorapaxar.

Inibitori potenti di CYP3A
La somministrazione concomitante di ketoconazolo (400 mg una volta/die) e vorapaxar ha aumentato in maniera significativa la C_{max} media e l'AUC media di vorapaxar rispettivamente del 93 % e del 96 %. L'uso concomitante di Zontivity e inibitori potenti di CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina e conivaptan) deve essere evitato.

I dati ottenuti da studi di fase III suggeriscono che la somministrazione concomitante di un inibitore debole o moderato di CYP3A e vorapaxar non aumenta il rischio di sanguinamento né altera l'efficacia di vorapaxar. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di vorapaxar nei pazienti che assumono inibitori deboli o moderati di CYP3A.

Induttori potenti di CYP3A
La somministrazione concomitante di rifampicina (600 mg una volta al giorno) e vorapaxar ha sostanzialmente ridotto la C_{max} media e l'AUC media di vorapaxar rispettivamente del 39 % e del 55 %. L'uso concomitante di Zontivity con induttori potenti di CYP3A (ad es. rifampicina, carbamazepina e fenitoina) deve essere evitato.

Medicinale non più autorizzato

Medicinali che aumentano il pH gastrico
Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti per quanto concerne la farmacocinetica di vorapaxar in seguito alla somministrazione concomitante quotidiana di un antiacido a base di idrossido di alluminio/carbonato di magnesio o pantoprazolo (un inibitore di pompa protonica).

Effetti di vorapaxar su altri medicinali
Digossina
Vorapaxar è un debole inibitore della P-glicoproteina (P-gp), proteina di trasporto intestinale. La somministrazione concomitante di vorapaxar (40 mg) e digossina (0,5 mg in dose singola) ha aumentato la C_{max} e l'AUC della digossina rispettivamente del 54 % e del 5 %. Non sussistono raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose di digossina o di Zontivity. I pazienti in trattamento con digossina devono essere monitorati come clinicamente indicato.

Substrati di CYP2C8
La somministrazione concomitante di vorapaxar non ha modificato la farmacocinetica di una singola dose di rosiglitazone (8 mg), un substrato di CYP2C8 non commercializzato nell'Unione Europea.

Anticoagulanti
La somministrazione concomitante di Zontivity e warfarin non ha prodotto alterazioni della farmacocinetica o della farmacodinamica di warfarin. L'esperienza clinica sulla somministrazione concomitante di anticoagulanti orali e vorapaxar è limitata e non sono state documentate esperienze sugli inibitori orali del fattore Xa o del fattore IIa nell'ambito del programma di fase III su vorapaxar. La somministrazione concomitante di Zontivity con anticoagulanti ad es., warfarin e i nuovi anticoagulanti orali (NOACs) deve essere evitata. (Vedere paragrafo 4.4.)

Nei pazienti trattati con Zontivity l'uso concomitante di eparina (inclusa LMWH) potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento e si raccomanda cautela. (Vedere paragrafo 4.4.)

Non è stata dimostrata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa quando Zontivity è stato somministrato in concomitanza a prasugrel. L'esperienza in studi di fase III su vorapaxar è limitata per quanto riguarda prasugrel e del tutto assente per ticagrelor. Vorapaxar non deve essere usato con prasugrel o ticagrelor (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati attendibili sull'uso di vorapaxar nelle donne in gravidanza. Non sono stati osservati effetti rilevanti negli animali (vedere paragrafo 5.3). Zontivity deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento
Non è noto se vorapaxar sia escreto nel latte umano. Studi sul ratto hanno dimostrato che vorapaxar e/o i relativi metaboliti sono escreti nel latte. A causa del non noto potenziale di Zontivity di indurre reazioni avverse nei lattanti allattati al seno è necessario interrompere l'allattamento al seno o la terapia con Zontivity, in considerazione dell'importanza del medicinale per la madre.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani trattati con Zontivity. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zontivity non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Medicinale non più autorizzato

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La reazione avversa più comune segnalata durante il trattamento è il sanguinamento. Tra gli eventi di sanguinamento comuni, l'epistassi è l'evento più frequente.

Le reazioni avverse sono state valutate in 19.632 pazienti trattati con Zontivity [13.186 pazienti, inclusi 2.187 pazienti trattati per più di 3 anni, nello studio TRA 2°P TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) e 6.446 pazienti nello stidio TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)]. Le reazioni avverse di sanguinamento nella Tabella 1 sono riassunte per lo studio TRA 2°P TIMI 50. Le reazioni avverse che non sono di sanguinamento nella Tabella 1 sono riassunte per gli studi TRA 2°P TIMI 50 e TRACER. (Vedere Tabella 1.)

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono organizzate in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia
Patologie dell'occhio		Emorragia congiuntivale, diplopia
Patologie vascolari	Ematoma	Emorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	
Patologie gastrointestinali		Gastrite, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, melena, emorragia rettale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Maggiore tendenza alla contusione	Ecchimosi, emorragia cutanea
Patologie renali e urinarie	Ematuria	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Emorragia da ferita

Medicinale non più autorizzato

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Di seguito sono riportate le reazioni avverse osservate nei pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA trattati con vorapaxar (n=10.059) e placebo (n=10.049).

Sanguinamento

Definizioni per categorie di sanguinamento:

Definizione GUSTO di sanguinamento grave: sanguinamento fatale, intracranico oppure con compromissione emodinamica tale da richiedere un intervento;
Definizione GUSTO di sanguinamento moderato: sanguinamento che richiede trasfusione di sangue intero o globuli rossi concentrati senza compromissione emodinamica.

Definizione TIMI di sanguinamento maggiore: sanguinamento clinicamente evidente con una riduzione dei livelli di emoglobina >50 g/L o emorragia intracranica.

Definizione TIMI di sanguinamento minore: sanguinamento clinicamente evidente con una riduzione dei livelli di emoglobina di 30-50 g/L.

Nella Tabella 2 sono riportati i risultati relativi agli endpoint per il sanguinamento nei pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA.

Tabella 2: Sanguinamenti non correlati a CABG in pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA

	Placebo (n=10.049)		Zontivity (n=10.059)			
Endpoint	Pazienti con eventi (%)	K-M %*	Pazienti con eventi (%)	K-M %*	Hazard Ratio†,‡ (95 % IC)	Valore p‡
Categorie GUSTO di sanguinamento						
Grave	105 (1,0 %)	1,3 %	115 (1,1 %)	1,3 %	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Moderato	138 (1,4 %)	1,6 %	229 (2,3 %)	2,6 %	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Categorie TIMI di sanguinamento						
Maggiore	183 (1,8 %)	2,1 %	219 (2,2 %)	2,5 %	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Minore	80 (0,8 %)	0,9 %	150 (1,5 %)	1,7 %	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
ICH	39 (0,4 %)	0,5 %	49 (0,5 %)	0,6 %	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Sanguinamento fatale	20 (0,2 %)	0,3 %	19 (0,2 %)	0,3 %	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* Stima K-M a 1.080 giorni

† L'hazard ratio è relativo al gruppo Zontivity vs. gruppo placebo

‡ L'hazard ratio e il valore della p sono stati calcolati sulla base di un modello dei rischi proporzionali di Cox usando come covariate il trattamento e i fattori di stratificazione (malattia aterosclerotica qualificante e uso pianificato di tienopiridina)

Nei diversi sottogruppi esaminati è stata dimostrata la coerenza dell'effetto di Zontivity sul sanguinamento grave o moderato secondo la definizione GUSTO rispetto al placebo.

Nello studio TRA 2°P - TIMI 50, 367 pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA sono stati sottoposti a intervento di CABG. Le percentuali di pazienti sottoposti a CABG e con sanguinamenti correlati all'intervento di CABG sono illustrate nella Tabella 3. I tassi sono stati simili per Zontivity e placebo.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 3: Sanguinamenti correlati a intervento di CABG

Pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Endpoint	Pazienti con eventi (%)	Pazienti con eventi (%)
Categoria TIMI di sanguinamento		
Maggiore	10 (5,1 %)	11 (6,4 %)
Popolazione complessiva		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
Categoria TIMI di sanguinamento		
Maggiore	13 (5,7 %)	12 (6,3 %)

Gli eventi emorragici sono stati trattati analogamente a quanto previsto per altri antiaggreganti piastrinici, ad esempio intervenendo sulla fonte del sanguinamento contemporaneamente all'erogazione di cure di supporto.

Sospensione del medicinale
Per i pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA, il tasso di sospensione del medicinale in studio a causa di reazioni avverse è stato pari al 6,8 % per Zontivity e al 6,9 % per il placebo. Il sanguinamento ha rappresentato la reazione avversa più comune che abbia portato alla sospensione del medicinale in studio in entrambi i gruppi di trattamento (3,0 % per Zontivity e 1,8 % per placebo).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Medicinale non più autorizzato

4.9 Sovradosaggio

L'inibizione piastrinica ottenuta con vorapaxar è graduale e reversibile. Il trattamento di un presunto sovradosaggio deve basarsi sui segni e sui sintomi.

Poiché vorapaxar ha un elevato legame proteico, è improbabile che l'emodialisi risulti efficace nel trattamento di un sovradosaggio.

Nell'uomo, vorapaxar è stato somministrato in dosi singole fino a 120 mg e in dosi quotidiane da 5 mg fino a 4 settimane senza riscontrare eventi avversi associati alla dose o senza l'identificazione di un rischio specifico.

In caso di sanguinamento, la trasfusione piastrinica può essere considerata quale terapia di supporto (vedere paragrafo 5.3).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori dell'aggregazione piastrinica esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC26.

Meccanismo d'azione
Vorapaxar è un inibitore selettivo e reversibile dei recettori PAR-1 espressi sulle piastrine che sono attivati dalla trombina.

Effetti farmacodinamici
Vorapaxar inibisce l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina in studi in vitro. Vorapaxar inibisce inoltre l'aggregazione piastrinica indotta dal peptide agonista del recettore per la trombina (TRAP) senza alterare i parametri di coagulazione. Vorapaxar non inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da altri agonisti quali ad esempio l'adenosina difosfato (ADP), il collagene o un trombossano-mimetico.

A una dose di 2,5 mg di vorapaxar solfato (equivalente a 2,08 mg di vorapaxar) al giorno, vorapaxar produce in maniera coerente un'inibizione dell'aggregazione piastrinica TRAP-indotta ≥80 % entro una settimana dall'inizio del trattamento. La durata dell'inibizione piastrinica dipende dalla dose e dalla concentrazione. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica TRAP-indotta a un livello ≥80 % può durare da 2 a 4 settimane dopo la sospensione della somministrazione quotidiana di 2,5 mg di vorapaxar solfato. La durata di tali effetti farmacodinamici è in linea con l'emivita di eliminazione del medicinale.

In ragione del bersaglio molecolare selettivo (PAR-1), vorapaxar non influisce sull'aggregazione piastrinica ADP-indotta in popolazioni di pazienti e soggetti sani.

In studi condotti su volontari sani, non sono state documentate variazioni per quanto concerne l'espressione di P-selectine e del ligando solubile CD40 (sCD40L) sulle piastrine o i parametri di laboratorio relativi alla coagulazione (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) dopo la somministrazione di dosi singole o multiple (28 giorni) di vorapaxar. Non sono state osservate variazioni significative delle concentrazioni di P-selectine, sCD40L e hs-CRP nei pazienti trattati con vorapaxar in studi clinici di fase II/III.

Valutazione di Zontivity sull'intervallo QTc
L'effetto di vorapaxar sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio di QT approfondito e in altri studi. Vorapaxar non ha avuto effetti sull'intervallo QTc a dosi singole fino a 120 mg.

Efficacia e sicurezza clinica
È stato dimostrato che Zontivity riduce il tasso dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus e rivascolarizzazione coronarica d'urgenza (UCR).

Le evidenze cliniche relative all'effetto di Zontivity in pazienti con una storia di infarto del miocardio, definito come un IM spontaneo ≥2 settimane ma ≤12 mesi prima, derivano dallo studio TRA 2°P - TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events). Lo studio TRA 2°P - TIMI 50 è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su pazienti con evidenza o storia di aterosclerosi a carico del sistema vascolare coronarico, cerebrale o periferico. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento quotidiano con 2,5 mg di vorapaxar solfato (n=13.225) o placebo (n=13.224) in aggiunta ad altra terapia standard. L'endpoint primario dello studio era costituito dal composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus e UCR. Il composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus è stato valutato come endpoint secondario. La durata mediana del trattamento con vorapaxar è stata di 823 giorni (range interquartile: 645-1016 giorni).

I risultati per l'endpoint composito primario di efficacia evidenziano un tasso di eventi a 3 anni con metodo Kaplan-Meier (K-M) dell'11,2 % nel gruppo Zontivity, a fronte di un tasso del 12,4 % nel gruppo placebo (hazard ratio [HR]: 0,88; intervallo di confidenza [IC] al 95 %, da 0,82 a 0,95; p=0,001), e hanno dimostrato la superiorità di Zontivity rispetto al placebo nel prevenire la morte cardiovascolare, l'infarto del miocardio, l'ictus o la UCR.

I risultati per il principale endpoint secondario di efficacia evidenziano un tasso di eventi a 3 anni con metodo K-M del 9,3 % nel gruppo Zontivity, a fronte di un tasso del 10,5 % nel gruppo placebo (HR: 0,87; IC 95 %: da 0,80 a 0,94; p <0,001).

Medicinale non più autorizzato

Sebbene lo studio TRA 2°P - TIMI 50 non sia stato disegnato per valutare il beneficio relativo di Zontivity in singoli sottogruppi di pazienti, il beneficio è risultato più evidente nei pazienti arruolati sulla base di un IM recente, come indicato da una storia di un IM spontaneo occorso ≥2 settimane ma ≤12 mesi prima (popolazione di pazienti con post-IM o PAD) senza storia di ictus o TIA. Di questi pazienti, 10.080 sono stati trattati con Zontivity (8.458 con post-IM e 1.622 con PAD) e 10.090 sono stati trattati con placebo (8.439 con post-IM e 1.651 con PAD) in aggiunta alla terapia standard, compresa terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico e tienopiridina. Al momento dell'arruolamento nello studio, dei pazienti con IM senza una storia di ictus o TIA, il 21 % era in trattamento con acido acetilsalicilico senza tienopiridina, l'1 % era in trattamento con tienopiridina senza acido acetilsalicilico e il 77 % era in trattamento con acido acetilsalicilico e tienopiridina. Al momento dell'arruolamento nello studio, dei pazienti con PAD senza una storia di ictus o TIA, il 61 % era in trattamento con acido acetilsalicilico senza tienopiridina, l'8% era in trattamento con tienopiridina senza acido acetilsalicilico e il 27 % era in trattamento con acido acetilsalicilico e tienopiridina. Nei pazienti con post-IM e PAD, la durata mediana del trattamento con Zontivity è stata di 2,5 anni (fino a 4 anni). Tale terapia di base poteva essere proseguita durante lo studio a discrezione del medico curante dello studio, sulla base dello standard di cura.

La popolazione di pazienti con post-IM senza storia di ictus o TIA era per l'88 % caucasica, per il 20 % di sesso femminile e per il 29 % di età ≥65 anni, con un'età mediana di 58 anni e includeva pazienti diabetici (21 %) e ipertesi (62 %). L'indice di massa corporea mediano era pari a 28.

La popolazione di pazienti con PAD senza storia di ictus o TIA era per il 90% caucasica, per il 29% di sesso femminile e per il 57% di età ≥65 anni, con un'età mediana di 66 anni e includeva pazienti diabetici (35%) e ipertesi (82%). L'indice di massa corporea mediano era pari a 27.

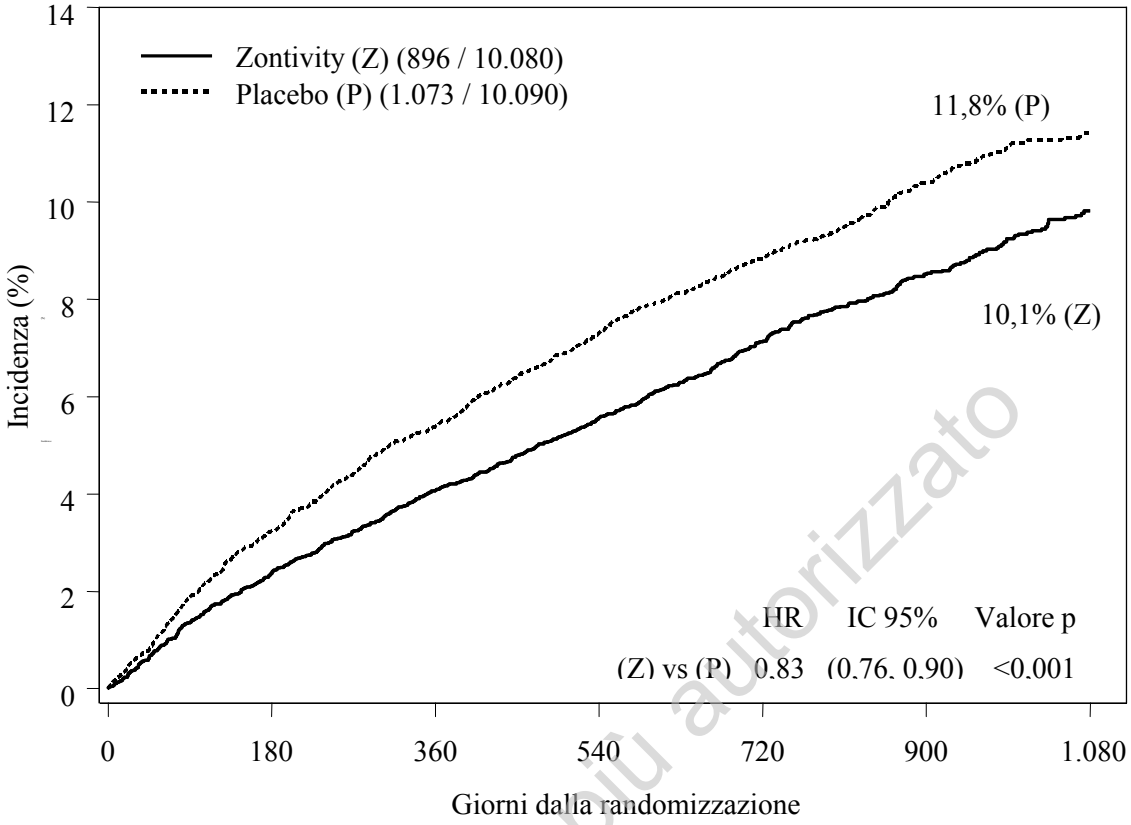
Nella coorte di pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA, i risultati relativi all'endpoint composito primario e al principale endpoint composito secondario sono risultati coerenti con quanto osservato nella popolazione complessiva (vedere Figura 1 e Tabella 4).

Tra i pazienti con un IM qualificante, il trattamento con Zontivity è stato iniziato almeno 2 settimane dopo l'IM e entro i primi 12 mesi successivi all'evento acuto. Entro tale periodo l'effetto è stato simile indipendentemente dal tempo intercorso tra l'infarto del miocardio qualificante e l'inizio della terapia con Zontivity.

L'effetto terapeutico di vorapaxar sull'endpoint primario e sul principale endpoint secondario si è dimostrato durevole e persistente per tutta la durata dello studio TRA 2°P - TIMI 50.

Medicinale non più autorizzato

Figura 1: Tempo al primo evento di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus o UCR in pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA



N. a rischio:

Zontivity (Z)	9.745	9.502	9.261	7.670	5.394	2.464
Placebo (P)	9.659	9.351	9.087	7.556	5.364	2.467

Medicinale non più autorizzato

Tabella 4: Endpoint primario di efficacia e principale endpoint secondario di efficacia nei pazienti con post-IM o PAD senza storia di ictus o TIA

	Placebo (n=10.090)		Zontivity (n=10.080)			
Endpoint	Pazienti con eventi* (%)	K-M %†	Pazienti con eventi* (%)	K-M %†	Hazard ratio‡,§ (IC 95 %)	Valore p§
Endpoint primario di efficacia (morte CV/IM/ictus/UCR)	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 %)			
IM	531 (5,3 %)		450 (4,5 %)			
Ictus	123 (1,2 %)		91 (0,9 %)			
UCR	265 (2,6 %)		226 (2,2 %)			
Principale endpoint secondario di efficacia (morte CV/IM/ictus) §	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 %)			
IM	562 (5,6 %)		464 (4,6 %)			
Ictus	129 (1,3 %)		92 (0,9 %)			

***** Ogni paziente è stato conteggiato una sola volta (primo evento componente) nella sintesi delle componenti che hanno contribuito all'endpoint primario di efficacia

† Stima K-M a 1.080 giorni

‡ L'hazard ratio è relativo al gruppo Zontivity vs. gruppo placebo

§ Modello dei rischi proporzionali di Cox usando come covariate il trattamento e i fattori di stratificazione (malattia aterosclerotica qualificante e uso pianificato di tienopiridina)

Nella coorte di pazienti con post-IM o PAD che non presentano una storia di ictus o di TIA, l'analisi dell'esito clinico netto basata sull'occorrenza multipla degli endpoints (morte cardiovascolare/IM/ictus/GUSTO grave) è costante nel tempo ad ognuno dei tempi di censoring esaminati (12, 18, 24, 30 e 36 mesi) ad intervalli cumulativi di 6 mesi. (Vedere Tabella 5.)

Tabella 5: Occorrenze multiple di esito clinico netto (morte cardiovascolare/IM/ictus/GUSTO grave*) in pazienti con post-IM o PAD che non presentano una storia di ictus o TIA

	Placebo n=10.049	Zontivity n=10.059	Hazard Ratio†,‡ (95% IC)	Valore p‡
Randomizzazione a 12 mesi				
Eventi totali	474	401	0,83 (0,73 – 0,95)	0,008
Pazienti con un solo evento	337	269		
Pazienti con due eventi	49	47		
Pazienti con ≥3 eventi	11	12		
Randomizzazione a 18 mesi				
Eventi totali	703	564	0,79 (0,71 – 0,89)	<0,001

Medicinale non più autorizzato

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

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

† L'hazard ratio è relativo al gruppo vorapaxar vs. gruppo placebo

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

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)

Medicinale non più autorizzato

Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E572)

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/14/976/001
EU/1/14/976/002
EU/1/14/976/003
EU/1/14/976/004
EU/1/14/976/005
EU/1/14/976/006

Medicinale non più autorizzato

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zontivity 2 mg compresse rivestite con film
Vorapaxar

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zontivity

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zontivity 2 mg compresse
Vorapaxar

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

MSD

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER - monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zontivity 2 mg compresse
Vorapaxar

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

MSD

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zontivity 2 mg compresse rivestite con film
vorapaxar

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Zontivity e a cosa serve

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

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

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

Zontivity è utilizzato per ridurre la probabilità di:
- avere un altro attacco di cuore o un ictus
- morire per un attacco di cuore
- doversi sottoporre a un'operazione urgente per aprire le arterie del cuore che si sono chiuse.

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zontivity

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Zontivity alteri la capacità di guidare o di usare macchinari.

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

3. Come prendere Zontivity

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

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

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Contatti immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi di un ictus, che è non comune:
- improvvisa sensazione di intorpidimento o debolezza al braccio, alla gamba o al viso, specialmente se soltanto da un lato del corpo
- improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a capire le altre persone
- improvvisa difficoltà a camminare o perdita di equilibrio o della coordinazione
- improvviso senso di vertigine o comparsa improvvisa di forte mal di testa senza causa apparente.

Il sanguinamento grave è non comune, ma può essere pericoloso per la vita. Contatti immediatamente il medico anche se dovesse notare uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi di sanguinamento durante il trattamento con Zontivity:
- sanguinamento grave o non controllabile
- sanguinamento improvviso o di lunga durata
- urine rosa, rosse o marroni
- vomito contenente sangue o vomito "a fondo di caffè"
- feci rosse o nere (con aspetto catramoso)
- espulsione di sangue o coaguli di sangue con la tosse.

Altri possibili effetti indesiderati

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10
- perdite di sangue dal naso
- formazione di lividi

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100
- bassa conta di globuli rossi (anemia)
- sanguinamento gengivale
- sanguinamento oculare
- sanguinamento da tagli o ferite superiore al normale
- visione doppia
- infiammazione dello stomaco

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

5. Come conservare Zontivity

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

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

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

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Regno Unito

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato

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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

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

Medicinale non più autorizzato