

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 66,12 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zontivity está indicado para a redução de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com

- historial de enfarte do miocárdio (EM), administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico e, quando apropriado, clopidogrel; ou
- doença arterial periférica (DAP) sintomática, administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico ou, quando apropriado, clopidogrel.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

EM

A dose recomendada de Zontivity é 2,08 mg tomada uma vez por dia. Zontivity deve ser iniciado pelo menos 2 semanas após um EM e preferencialmente nos primeiros 12 meses após o acontecimento agudo (ver secção 5.1). Quando se inicia a terapêutica com Zontivity é expectável um atraso no início de ação (no mínimo 7 dias). Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança de Zontivity após 24 meses. A continuação do tratamento após este período de tempo deve-se basear numa reavaliação dos benefícios e riscos para o indivíduo em relação a terapêutica adicional.

DAP

A dose recomendada de Zontivity é 2,08 mg tomada uma vez por dia. Para os doentes a iniciar o tratamento com Zontivity para a DAP sintomática, o tratamento pode ser iniciado a qualquer momento.

Se uma dose for esquecida:

Um doente que se esqueça de tomar uma dose de Zontivity não deve tomar a dose esquecida se estiver a menos de 12 horas da próxima toma e deve tomar a próxima dose à hora habitual.

Administração concomitante com outros medicamentos antiplaquetários

EM

Os doentes a tomar Zontivity devem também tomar ácido acetilsalicílico com ou sem clopidogrel, de acordo com as suas indicações ou tratamento padrão. Existe experiência clínica limitada com prasugrel e não há experiência com ticagrelor em estudos de Fase 3. Como tal, vorapaxar não deve ser utilizado com prasugrel ou ticagrelor. Vorapaxar não deve ser iniciado em doentes que estejam a tomar prasugrel ou ticagrelor e, se necessária terapêutica adicional com estes fármacos, vorapaxar deve ser interrompido.

DAP

Os doentes a tomar Zontivity devem também tomar ácido acetilsalicílico ou clopidogrel, de acordo com as suas indicações ou tratamento padrão.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é requerido qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). No entanto, função renal diminuída é um fator de risco para hemorragia e deve ser considerado antes de iniciar Zontivity. A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal é limitada. Como tal, Zontivity deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Compromisso hepático

Função hepática diminuída é um fator de risco para hemorragia e deve ser considerado antes de iniciar Zontivity. Não é requerido qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro. Zontivity deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado. Devido à experiência terapêutica limitada e ao aumento do risco inerente de hemorragia em doentes com compromisso hepático grave, Zontivity está contraindicado nestes doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zontivity em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Doentes com historial de acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquémico transitório (AIT) (ver secção 5.1).
- Doentes com historial de hemorragia intracraniana (HIC).
- Doentes com qualquer hemorragia patológica ativa (ver secções 4.4 e 4.8).
- Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco geral de hemorragia

Zontivity aumenta o risco de hemorragia, incluindo HIC e, por vezes, hemorragia fatal. Quando administrado concomitantemente ao tratamento padrão, geralmente ácido acetilsalicílico e uma

tienopiridina, em comparação com o tratamento padrão isolado, Zontivity aumenta o risco de hemorragia moderada ou grave na classificação GUSTO (*Global utilization of streptokinase and tpa for occluded arteries*) (ver secção 4.8).

Zontivity aumenta o risco de hemorragia em proporção ao risco hemorrágico subjacente do doente. O risco subjacente de hemorragia (p.ex., trauma recente, cirurgia recente, hemorragia gastrointestinal recente ou recorrente ou doença de úlcera péptica ativa) deve ser considerado antes de iniciar Zontivity. Os fatores de risco gerais de hemorragia incluem idade avançada (no entanto, não é necessário um ajuste da dose nos idosos (ver secção 5.2)), baixo peso corporal e função renal ou hepática reduzida. Nestes subgrupos, Zontivity deve ser apenas prescrito após uma avaliação cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios individuais e da necessidade de medicação concomitante que poderá aumentar o risco de hemorragia. Historial de distúrbios hemorrágicos e utilização concomitante de certos medicamentos (p.ex., terapêutica com medicamentos anticoagulantes e fibrinolíticos e medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides crónicos (AINEs), inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina-noradrenalina) podem também aumentar o risco de hemorragias em doentes a tomar Zontivity.

Existe uma experiência limitada com o uso concomitante de vorapaxar com a varfarina ou outros anticoagulantes orais. A associação de vorapaxar com varfarina ou outros anticoagulantes orais, poderá aumentar o risco de hemorragia e deve ser evitada.

Em doentes tratados com vorapaxar a utilização concomitante com heparina (incluindo heparina de baixo peso molecular (HBPM)) poderá estar associada a um risco aumentado de hemorragia e recomenda-se precaução.

Deverá suspeitar-se de hemorragia em qualquer doente que esteja hipotenso e que tenha sido recentemente objeto de angiografia coronária, intervenção coronária percutânea (ICP), cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) ou outros procedimentos cirúrgicos, mesmo que o doente não tenha quaisquer sinais de hemorragia.

Doentes com baixo peso corporal (<60 Kg)

De um modo geral, um peso corporal <60 Kg é um fator de risco para hemorragia. No estudo TRA 2°P-TIMI 50, nos doentes tratados com vorapaxar, incluindo aqueles com historial de AVC, observou-se uma taxa mais elevada de HIC nos doentes que pesavam <60 Kg em comparação com os doentes que pesavam ≥60 Kg. Zontivity deve ser utilizado com precaução nos doentes com um peso corporal <60 Kg.

Cirurgia

Os doentes devem ser aconselhados a informar os médicos e dentistas que estão a tomar Zontivity antes do agendamento de qualquer cirurgia e antes de tomarem qualquer novo medicamento.

No estudo TRA 2°P-TIMI 50, embora se tenha observado em doentes a tomar vorapaxar hemorragia *major* relacionada com cirurgia de RM (ver secção 4.8), os doentes do estudo que continuaram o tratamento com vorapaxar ao serem submetidos a cirurgia de RM não demonstraram um risco aumentado de hemorragia *major* em comparação com o placebo. Existe menos informação sobre outros tipos de cirurgia, mas a evidência geral não sugere um risco excessivo de hemorragia *major*. Os doentes submetidos a cirurgia urgente de RM, ICP, cirurgia que não de RM ou outros procedimentos invasivos, a tomarem Zontivity podem continuar com Zontivity. No entanto, se um doente é submetido a uma cirurgia eletiva, Zontivity deve ser interrompido pelo menos 30 dias antes da cirurgia, se tal for clinicamente viável.

Interromper Zontivity por um breve período não será útil na prevenção ou gestão de um acontecimento hemorrágico agudo devido à sua longa semivida (ver secção 5.2). Não há nenhum tratamento conhecido para reverter o efeito antiplaquetário de Zontivity. Com base nos resultados de estudos pré-clínicos que investigaram a ocorrência de hemorragia com vorapaxar e terapêutica de base com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, poderá ser possível restaurar a hemostase através da administração de plaquetas exógenas. (Ver secção 5.3.)

Compromisso hepático grave

Compromisso hepático grave aumenta o risco de hemorragia; como tal, a utilização de Zontivity nestes doentes é contraindicada (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal grave

Função renal diminuída é um fator de risco para hemorragia e deve ser considerado antes de iniciar Zontivity. A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal é limitada. Como tal, Zontivity deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Descontinuação de Zontivity

A interrupção do tratamento com Zontivity deve ser evitada. Se Zontivity tiver de ser temporariamente interrompido, reinicie-o o mais rápido possível. Os doentes medicados com Zontivity que tenham um AVC, AIT ou HIC devem descontinuar permanentemente a terapêutica (ver secções 4.8 e 5.1). Os doentes medicados com Zontivity que tenham síndrome coronário agudo (SCA) podem manter a terapêutica com Zontivity.

Lactose

Zontivity contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência na lactase de Lapp ou com má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no vorapaxar

Vorapaxar é eliminado principalmente por metabolização, com contribuição significativa do CYP3A. Vorapaxar é também um substrato do CYP2J2; como tal, existe um potencial para inibidores potentes do CYP2J2 resultarem num aumento da exposição ao vorapaxar.

Inibidores potentes do CYP3A

A administração concomitante de cetoconazol (400 mg uma vez por dia) com vorapaxar aumentou significativamente a C_{max} média e a AUC de vorapaxar em 93% e 96%, respetivamente. A utilização concomitante de Zontivity com inibidores potentes do CYP3A (p.ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina e conivaptan) deve ser evitada.

Dados de Fase 3 sugerem que a administração concomitante de inibidores fracos ou moderados do CYP3A com vorapaxar não aumenta o risco hemorrágico ou altera a eficácia de vorapaxar. Não é necessário ajuste da dose de vorapaxar em doentes que estejam a tomar inibidores fracos ou moderados do CYP3A.

Indutores potentes do CYP3A

A administração concomitante de rifampicina (600 mg uma vez por dia) com vorapaxar diminuiu substancialmente a C_{max} média e a AUC de vorapaxar em 39% e 55%, respetivamente. A utilização concomitante de Zontivity com indutores fortes (potentes) do CYP3A (p.ex., rifampicina, carbamazepina e fenitoína) deve ser evitada.

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de vorapaxar após a administração concomitante diária de um antiácido de hidróxido de alumínio/ carbonato de magnésio ou pantoprazol (um inibidor da bomba de prótons).

Efeitos de vorapaxar noutros medicamentos

Digoxina

Vorapaxar é um inibidor fraco da glicoproteína P intestinal (gp-P) transportadora. A administração concomitante de vorapaxar (40 mg) e digoxina (0,5 mg dose única) aumentou a C_{max} e a AUC de

digoxina em 54% e 5%, respetivamente. Não é recomendado um ajuste posológico da digoxina ou Zontivity. Os doentes a receber digoxina devem ser monitorizados como indicado clinicamente.

Substratos do CYP2C8

A administração concomitante com vorapaxar não alterou a farmacocinética de dose única de rosiglitazona (8 mg), um substrato do CYP2C8 não comercializado na UE.

Anticoagulantes

Quando Zontivity foi administrado concomitante com varfarina, não houve alterações na farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina. A experiência clínica envolvendo a administração concomitante de anticoagulantes orais com vorapaxar é limitada e não há experiência com inibidores orais do Fator Xa ou do Fator IIa no programa de Fase 3 de vorapaxar. A administração concomitante de Zontivity com anticoagulantes p. ex., varfarina e novos anticoagulantes orais, deve ser evitada. (Ver secção 4.4.)

Em doentes tratados com Zontivity a utilização concomitante com heparina (incluindo HBPM) poderá estar associada a um risco aumentado de hemorragia e recomenda-se precaução. (Ver secção 4.4)

Quando Zontivity foi administrado concomitante com prasugrel, não foi demonstrada interação farmacocinética clinicamente significativa. Existe uma experiência limitada com prasugrel e nenhuma experiência com ticagrelor nos estudos de Fase 3 de vorapaxar. Vorapaxar não deve ser utilizado com prasugrel ou ticagrelor (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados fidedignos acerca da utilização de vorapaxar em mulheres grávidas. Não foram observados efeitos relevantes em animais (ver secção 5.3). Zontivity deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se vorapaxar é excretado no leite humano. Estudos em ratos mostraram que vorapaxar e/ou seus metabolitos são excretados no leite. Devido ao potencial desconhecido de reações adversas de Zontivity em lactentes, descontinue a amamentação ou descontinue Zontivity, tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade em humanos a quem tenha sido administrado Zontivity. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zontivity sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada durante o tratamento é hemorragia. De todos os acontecimentos hemorrágicos, o mais frequente é epistaxe.

As reações adversas foram avaliadas em 19.632 doentes tratados com Zontivity [13.186 doentes, incluindo 2.187 doentes tratados por mais de três anos, no estudo TRA 2°P - TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events*) e 6.446 doentes no estudo TRACER (*Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*)]. As reações adversas de hemorragia na Tabela 1 estão resumidas para o estudo TRA 2°P - TIMI 50. As reações adversas não-hemorragia na Tabela 1 estão resumidas para ambos os estudos TRA 2°P TIMI 50 e TRACER. (Ver Tabela 1.)

Lista tabelada de Reações Adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e Classes de Sistemas de Órgãos. As frequências são definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Lista Tabelada de Reações Adversas

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Anemia
<i>Afeções oculares</i>		Hemorragia da conjuntiva, diplopia
<i>Vasculopatias</i>	Hematoma	Hemorragia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Epistaxe	
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Gastrite, Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia gengival, Melena, Hemorragia retal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Tendência aumentada para contusões	Equimose, Hemorragia cutânea
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Hematúria	
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	Contusão	Hemorragia de ferida

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas nos doentes pós EM ou DAP tratados com vorapaxar (n=10.059) e tratados com placebo (n=10.049), sem historial de AVC ou AIT são apresentadas abaixo.

Hemorragia

Definições das categorias de hemorragia:

GUSTO grave: hemorragia fatal, intracraniana ou hemorragia com compromisso hemodinâmico requerendo intervenção;

GUSTO moderado: hemorragia que requer transfusão de sangue total ou de concentrado de eritrócitos, sem compromisso hemodinâmico.

TIMI *Major*: hemorragia clinicamente aparente com diminuição > 50 g/l na hemoglobina, ou hemorragia intracraniana.

TIMI *Minor*: hemorragia clinicamente aparente, com diminuição de 30-50 g/l na hemoglobina.

Os resultados para os critérios de avaliação (*endpoints*) de hemorragia em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Hemorragias não relacionadas com RM em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT

	Placebo (n=10.049)		Zontivity (n=10.059)		Taxa de risco ^{†‡} (95% IC)	Valor de p [‡]
Objetivos	Doentes com acontecimentos (%)	K-M %*	Doentes com acontecimentos (%)	K-M %*		
Categorias de hemorragia GUSTO						
Grave	105 (1,0%)	1,3%	115 (1,1%)	1,3%	1,09 (0,84-1,43)	0,503
Moderado	138 (1,4%)	1,6%	229 (2,3%)	2,6%	1,67 (1,35-2,07)	<0,001
Categorias de hemorragia TIMI						
Major	183 (1,8%)	2,1%	219 (2,2%)	2,5%	1,20 (0,99-1,46)	0,069
Minor	80 (0,8%)	0,9%	150 (1,5%)	1,7%	1,88 (1,44-2,47)	<0,001
ICH	39 (0,4%)	0,5%	49 (0,5%)	0,6%	1,25 (0,82-1,91)	0,294
Hemorragia fatal	20 (0,2%)	0,3%	19 (0,2%)	0,3%	0,95 (0,51-1,78)	0,872

* K-M estimada a 1.080 dias

† Taxa de risco é grupo Zontivity versus grupo placebo

‡ Taxa de risco e valor de p foram calculados com base no modelo Cox PH com tratamento de co variáveis e fatores de estratificação (classificação da doença aterosclerótica e utilização planeada de tienopiridina)

O efeito de Zontivity na hemorragia GUSTO grave ou moderada em relação ao placebo demonstrou ser consistente nos subgrupos examinados.

No estudo TRA 2°P - TIMI 50, 367 doentes pós EM ou DAP, sem historial de AVC ou AIT foram submetidos a cirurgia de RM. As percentagens de doentes submetidos a cirurgia de RM e que tiveram hemorragias relacionadas com a RM são apresentadas na Tabela 3. As taxas foram semelhantes para Zontivity e placebo.

Tabela 3: Hemorragias relacionadas com a RM

Doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT		
	Placebo (n=196)	Zontivity (n=171)
Objetivos	Doentes com acontecimentos (%)	Doentes com acontecimentos (%)
Categoria de hemorragia TIMI		
Major	10 (5,1%)	11 (6,4%)
População total		
	Placebo (n=230)	Zontivity (n=189)
Categoria de hemorragia TIMI		
Major	13 (5,7%)	12 (6,3%)

Os acontecimentos hemorrágicos foram tratados da mesma forma que para outros agentes antiplaquetários incluindo o tratamento da origem do sangramento e a administração de cuidados de suporte.

Descontinuação do medicamento

Para os doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT, a taxa de descontinuação do fármaco de estudo devido a reações adversas foi de 6,8% para Zontivity e 6,9% para o placebo. Hemorragia foi a reação adversa mais comum que levou à interrupção do fármaco de estudo para ambos os tratamentos (3,0% para Zontivity e 1,8% para o placebo).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A inibição das plaquetas com vorapaxar é gradual e reversível. O tratamento de uma presumida sobredosagem deve dirigir-se aos sinais e sintomas.

Uma vez que vorapaxar se liga fortemente às proteínas, é improvável que a hemodiálise seja eficaz no tratamento de uma sobredosagem.

Nos seres humanos, vorapaxar foi administrado em doses únicas até 120 mg e doses diárias de 5 mg até 4 semanas sem a observação de acontecimentos adversos associados à dose ou identificação de um risco específico.

A transfusão de plaquetas pode ser considerada como terapia de suporte se ocorrer hemorragia (ver secção 5.3).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes anti-trombóticos, inibidores da agregação de plaquetas excluindo heparina, código ATC: B01AC26.

Mecanismo de ação

Vorapaxar é um inibidor seletivo e reversível dos recetores plaquetários PAR-1 que são ativados pela trombina.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos *in vitro*, vorapaxar inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Adicionalmente, vorapaxar inibe o péptido agonista do recetor de trombina (TRAP) indutor da agregação plaquetária sem afetar os parâmetros de coagulação. Vorapaxar não inibe a agregação de plaquetas induzida por outros agonistas, tais como difosfato de adenosina (ADP), colagénio ou um mimético de tromboxano.

Numa dose diária de 2,5 mg de sulfato de vorapaxar (equivalente a 2,08 mg de vorapaxar), vorapaxar alcança consistentemente $\geq 80\%$ de inibição da agregação plaquetária induzida pelo TRAP no período de uma semana após o início do tratamento. A duração da inibição plaquetária é dependente da dose e da concentração. A inibição da agregação plaquetária induzida pelo TRAP a um nível de $\geq 80\%$ pode durar de 2 a 4 semanas após a interrupção das doses diárias de sulfato de vorapaxar 2,5 mg. A duração destes efeitos farmacodinâmicos é consistente com a semivida de eliminação do fármaco.

Consistente com o seu alvo molecular seletivo (PAR 1), vorapaxar não tem qualquer efeito sobre a agregação plaquetária induzida pelo ADP em indivíduos saudáveis e em populações de doentes.

Em estudos com voluntários saudáveis, não ocorreram alterações na expressão da selectina plaquetária P e no ligando solúvel CD40 (sCD40L) ou nos parâmetros de teste de coagulação (TT, TP, TTPA,

ACT, ECT) após dose única ou múltipla (28 dias) de administração de vorapaxar. Não se observaram alterações significativas nas concentrações de P selectina, sCD40L e hs-PCR em doentes tratados com vorapaxar nos ensaios clínicos de Fase 2/3.

Avaliação de Zontivity no intervalo QTc

O efeito de vorapaxar no intervalo QTc foi avaliado num estudo exaustivo acerca do intervalo QT e em outros estudos. Vorapaxar não teve efeito sobre o intervalo QT em doses únicas até 120 mg.

Eficácia e segurança clínicas

Zontivity demonstrou reduzir a taxa de um objetivo combinado de morte cardiovascular, EM, AVC e revascularização coronária urgente (RCU).

A evidência clínica do efeito de Zontivity em doentes com história de enfarte do miocárdio, definido como EM espontâneo ≥ 2 semanas mas ≤ 12 meses, é derivada do estudo TRA 2° P - TIMI 50 (Antagonista do Recetor da Trombina na Prevenção Secundária de Acontecimentos Isquémicos Aterotrombóticos). TRA 2° P - TIMI 50 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, conduzido em doentes que tinham evidência ou historial de aterosclerose envolvendo os sistemas coronário, cerebral ou vascular periférico. Os doentes foram aleatorizados para receber tratamento diário com 2,5 mg de sulfato de vorapaxar (n=13.225) ou placebo (n=13.224), em adição a outra terapêutica padrão. O critério de avaliação primário do estudo foi um composto de morte cardiovascular, EM, AVC e RCU. O composto de morte cardiovascular, EM e AVC foi avaliado como critério de avaliação secundário. A duração mediana do tratamento com vorapaxar foi 823 dias (intervalo interquartil: 645-1016 dias).

Os resultados para o objetivo composto de eficácia primário mostraram uma taxa de acontecimentos Kaplan-Meier (K-M) a três anos de 11,2% no grupo Zontivity comparada com uma taxa de 12,4% no grupo placebo (Taxa de risco [TR]: 0,88; 95% Intervalo de Confiança [IC], 0,82 a 0,95; $p=0,001$), demonstrando assim a superioridade de Zontivity sobre o placebo na prevenção de morte CV, EM, AVC ou RCU.

Os resultados para o objetivo secundário principal de eficácia, a taxa de acontecimentos K-M a 3 anos foi de 9,3% no grupo Zontivity por comparação com uma taxa de 10,5% no grupo placebo (TR: 0,87; IC 95%, 0,80 a 0,94; $p < 0,001$).

Embora o ensaio TRA 2° P - TIMI 50 não tenha sido desenhado para avaliar o benefício relativo de Zontivity em subgrupos individuais de doentes, o benefício foi mais evidente nos doentes que foram recrutados com base num EM recente, como indicado pelo historial de EM espontâneo ≥ 2 semanas mas ≤ 12 meses (população de doentes pós EM ou DAP), sem historial de AVC ou AIT. Destes doentes, 10.080 receberam Zontivity (8.458 pós EM e 1.622 DAP) e 10.090 receberam placebo (8.439 pós EM e 1.651 DAP), em adição à terapêutica padrão, incluindo terapêutica antiplaquetária com ácido acetilsalicílico e tienopiridina. Dos doentes com EM sem historial de AVC ou AIT, 21% dos doentes estavam a receber ácido acetilsalicílico sem tienopiridina, 1% estavam a receber uma tienopiridina sem ácido acetilsalicílico, e 77% estavam a receber ácido acetilsalicílico e uma tienopiridina quando foram recrutados para o ensaio. Dos doentes com DAP sem historial de AVC ou AIT, 61% dos doentes estavam a receber ácido acetilsalicílico sem tienopiridina, 8% estavam a receber uma tienopiridina sem ácido acetilsalicílico, e 27% estavam a receber ácido acetilsalicílico e uma tienopiridina quando foram recrutados para o ensaio. Nos doentes pós EM e DAP, a duração mediana do tratamento com Zontivity nesses doentes foi de 2,5 anos (até 4 anos). Esta terapêutica de base deveria ser continuada durante o ensaio, ao critério do médico assistente, como tratamento padrão.

Da população de doentes pós EM sem historial de AVC ou AIT 88% eram caucasianos, 20% do sexo feminino e 29% ≥ 65 anos de idade, com uma idade mediana de 58 anos, e incluía doentes com diabetes (21%) e doentes com hipertensão (62%). A mediana do índice de massa corporal foi 28.

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

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

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

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

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

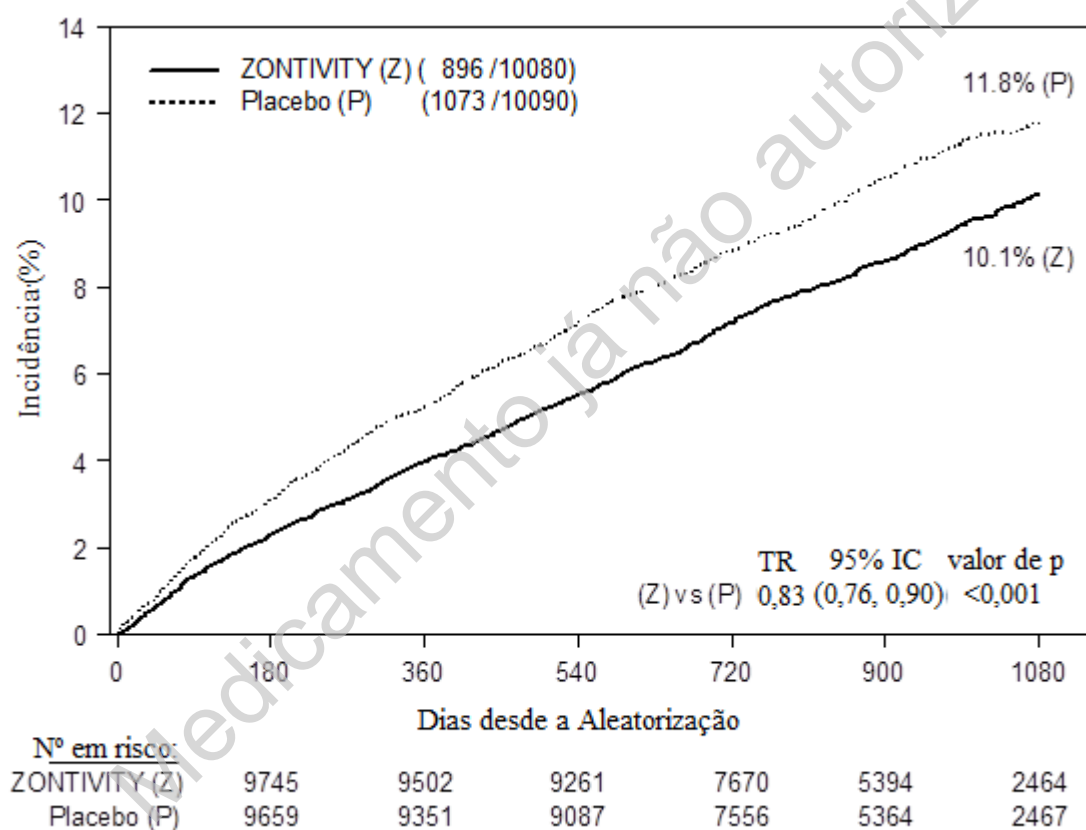


Tabela 4: Objetivos de eficácia primário e secundário principal em doentes pós EM ou DAP sem historial de AVC ou AIT

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

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

[†] K-M estimado a 1.080 dias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Linearidade/não linearidade

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

Populações específicas

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

Idosos

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

Sexo

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

Peso

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

Etnia

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

Interações medicamentosas

Efeitos de vorapaxar noutros medicamentos

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

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

Revestimento

Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de janeiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

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

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos revestidos por película
Vorapaxar

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

Zontivity

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos
Vorapaxar

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

BLISTER – dose unitária

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zontivity 2 mg comprimidos
Vorapaxar

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Zontivity 2 mg comprimidos revestidos por película vorapaxar

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Zontivity e para que é utilizado

O que é Zontivity

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

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

Para que é utilizado Zontivity

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

Zontivity é utilizado para diminuir a possibilidade de:

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Zontivity

Não tome Zontivity:

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

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

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

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

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Zontivity

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

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

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Zontivity contém lactose

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

3. Como tomar Zontivity

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

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

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

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

Se tomar mais Zontivity do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Zontivity

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

Se parar de tomar Zontivity

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

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

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

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

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- sangramento do nariz
- nódoas negras

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Zontivity

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

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zontivity

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

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

Qual o aspeto de Zontivity e conteúdo da embalagem

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

Tamanhos das embalagens

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

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

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

Medicamento já não autorizado