

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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

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.

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 2°P-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.

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 antiplastrinico 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.

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.

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 studio 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Anemia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Emorragia congiuntivale, diplopia
<i>Patologie vascolari</i>	Ematoma	Emorragia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Gastrite, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, melena, emorragia rettale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Maggiore tendenza alla contusione	Ecchimosi, emorragia cutanea
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Ematuria	
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	Contusione	Emorragia da ferita

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

Endpoint	Placebo (n=10.049)		Zontivity (n=10.059)		Hazard Ratio ^{†,‡} (95 % IC)	Valore p [‡]
	Pazienti con eventi (%)	K-M %*	Pazienti con eventi (%)	K-M %*		
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.

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](#).

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).

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.

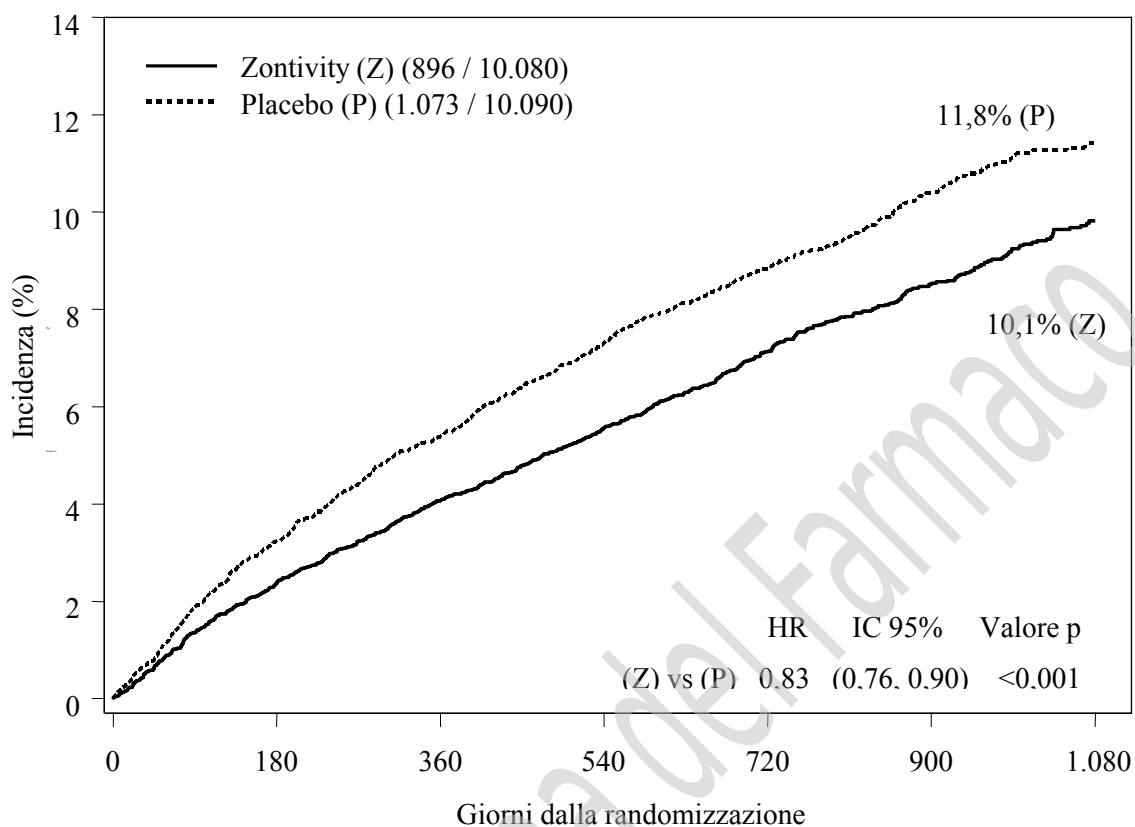
La popolazione di pazienti con PAD senza storia di ictus o TIA era per il 90% caucasica, per il 29% di sesso femminile e per il 57% di età ≥ 65 anni, con un'età mediana di 66 anni e includeva pazienti diabetici (35%) e ipertesi (82%). L'indice di massa corporea mediano era pari a 27.

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.

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:

	0	180	360	540	720	900	1080
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	

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

Endpoint	Placebo (n=10.090)		Zontivity (n=10.080)		Hazard ratio ^{‡,§} (IC 95 %)	Valore p [§]
	Pazienti con eventi* (%)	K-M % [†]	Pazienti con eventi* (%)	K-M % [†]		
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

	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 rivascularizzazione periferica (15,4% vs.19,3%, tassi di KM a 3 anni; HR 0,82 [0,71-0,94, IC al 95%]; P=0,005) e un minor numero di ospedalizzazioni per ischemia acuta degli arti (2,0% vs 3,3%; HR 0,59 [0,40 – 0,86]; P=0,007) rispetto ai pazienti randomizzati al placebo.

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non linearità

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

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

Popolazioni speciali

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

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

Anziani

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

Sesso

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

Peso

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

Razza

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

Interazioni farmacologiche

Effetti di vorapaxar su altri medicinali

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica (E468)

Povidone (E1201)
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco