



## DISPOSICIÓN N° 7572

BUENOS AIRES, 14 DE JULIO DE 2016.-  
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000324-15-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente,



## DISPOSICIÓN N° 7572

contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 29/03/2016 14:33:28 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-13816-15-2 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



## DISPOSICIÓN N° 7572

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZONTIVITY y nombre/s genérico/s VORAPAXAR , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por MSD ARGENTINA S.R.L. .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 20/11/2015 11:47:36, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 29/03/2016 14:33:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 24/09/2015 16:12:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 20/11/2015 11:47:36 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MSD ARGENTINA S.R.L. representada por No corresponde. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 7572

Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000324-15-8



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO



**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**ZONTIVITY®**

**Vorapaxar 2,08 mg**

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea este prospecto antes de comenzar a tomar ZONTIVITY y cada vez que tenga que repetir su receta. Podría haber nueva información. Esta información no reemplaza las conversaciones con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

**¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ZONTIVITY?**

ZONTIVITY se usa para reducir sus probabilidades de tener otro problema grave con el corazón o los vasos sanguíneos, pero ZONTIVITY (y los fármacos similares) puede causar sangrado que puede ser grave y provocar la muerte.

Llame a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de sangrado mientras toma ZONTIVITY:

- Sangrado que es severo o que no puede controlar
- Orina rosada, roja o marrón
- Vómitos con sangre o vómitos con aspecto de "granos de café"
- Heces rojas o negras (como alquitrán)
- Tos con sangre o coágulos de sangre

Mientras toma ZONTIVITY y durante aproximadamente 4 semanas después de interrumpido su tratamiento con ZONTIVITY:

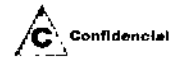
- puede tener hematomas y sangrar con más facilidad (los sangrados en la nariz pueden ser frecuentes)
- tardará más de lo habitual que cualquier sangrado se detenga.

**No tome ZONTIVITY si:**

- Ha tenido un accidente cerebrovascular o "miniaccidente cerebrovascular" (también llamado accidente isquémico transitorio o TIA)
- Ha tenido sangrado cerebral
- Tiene actualmente sangrado inusual, como sangrado en la cabeza, el estómago o los intestinos (úlceras).

Si tiene antecedentes de accidente cerebrovascular, TIA o sangrado cerebral mientras toma ZONTIVITY, su médico debe interrumpir su tratamiento con ZONTIVITY. Siga las instrucciones de su médico sobre cómo interrumpir ZONTIVITY.

**No deje de tomar ZONTIVITY sin hablar con el médico que se lo recetó.**



### ¿Qué es ZONTIVITY?

ZONTIVITY es un medicamento recetado que se utiliza para tratar personas que han

- Tenido un ataque cardíaco o
- Un flujo sanguíneo reducido en las piernas (enfermedad arterial periférica).

ZONTIVITY se usa con aspirina y/o clopidogrel para reducir sus probabilidades de tener otro problema grave en el corazón o los vasos sanguíneos, como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o muerte.

Se desconoce si ZONTIVITY es seguro y efectivo en los niños.

### ¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar a tomar ZONTIVITY?

**Antes de tomar ZONTIVITY, informe a su médico si:**

- Ha tenido problemas de sangrado o antecedentes de úlceras estomacales.
- Ha tenido un accidente cerebrovascular o "miniaccidente cerebrovascular" (también llamado accidente isquémico transitorio o TIA).
- Ha tenido alguna lesión grave o cirugía reciente.
- Planea tener una cirugía o un procedimiento dental.
- Tiene problemas de riñón o problemas severos de hígado.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si ZONTIVITY dañará a su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si ZONTIVITY pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará ZONTIVITY o amamantará. No debe hacer ambas cosas.

Informe a todos sus médicos y dentistas que usted está tomando ZONTIVITY. Debe hablar con el médico que le recetó ZONTIVITY antes de hacerse alguna cirugía o procedimiento dental.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos dietarios o a base de hierbas. Tomar ZONTIVITY con ciertos otros medicamentos puede aumentar su riesgo de sangrado y puede afectar cómo actúa ZONTIVITY.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de ellos y muéstrelesela a su médico y farmacéutico cuando le den un nuevo medicamento.

### ¿Cómo debe tomar ZONTIVITY?

Tome ZONTIVITY exactamente de la manera en la que le recetó su médico.

- Tome ZONTIVITY 1 vez cada día.
- Tome ZONTIVITY con o sin alimentos.
- Tome ZONTIVITY con aspirina y/o clopidogrel según lo indique su médico.



- No deje de tomar ZONTIVITY sin hablar primero con el médico que se lo recetó.
- En caso de una sobredosis de ZONTIVITY, comuníquese con su médico o diríjase a la sala de emergencias más cercana de inmediato.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZONTIVITY?**

- Consulte **¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ZONTIVITY?**
- Anemia (nivel bajo de glóbulos rojos)
- Depresión
- Erupción cutánea

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ZONTIVITY.

Lláme a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

**¿Cuáles son los ingredientes de ZONTIVITY?**

Ingrediente activo: **Vorapaxar (equivalente a Sulfato de vorapaxar 2,5 mg) 2,08 mg**

Ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Povidona; Estearato de magnesio; Opadry® II Amarillo\* (32K92479).

\*Opadry® II Amarillo contiene: Lactosa monohidrato; HPMC 2910/Hipromelosa 15 cP; Dioxido de titanio; Triacetina/Triacetato de glicerol y Óxido de hierro amarillo.

**¿Cuánto durara mi medicamento?**

No utilice este medicamento después de la fecha que figure en el envase.

**¿Cómo debo almacenar ZONTIVITY?**

Conservar por debajo de 30°C en el envase original hasta su uso.

Puede pedirle a su médico o farmacéutico información acerca de ZONTIVITY que esté dirigida a profesionales médicos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

ZONTIVITY se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)



PROYECTO DE PROSPECTO



"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>" o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° .....

Fabricado por: **MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 70 Tuas West Drive, 638414 - Singapur.

FABRICADO EN SINGAPUR.

Empaque primario y secundario en: **Schering Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, B-2220 - Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez: .....

USPI-MK5348-T-042015



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



NERONE Jose Marcos  
Apoderado  
Merck Sharp y Dohme Argentina Inc  
30-50370492-3



ZELADA Cecilia Beatriz  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MSD ARGENTINA SRL  
30503403079





PROYECTO DE PROSPECTO



## INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

ZONTIVITY®

Vorapaxar 2,08 mg

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

### ADVERTENCIA: RIESGO DE SANGRADO

- No use ZONTIVITY en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA) o hemorragia intracraneal (ICH); o sangrado patológico activo. (Ver Contraindicaciones).
- Los agentes antiplaquetarios, incluido ZONTIVITY, aumentan el riesgo de sangrado, que incluyen ICH y sangrado mortal. (Ver Advertencias y precauciones: Riesgo genera de sangrado).

### FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de Zontivity contiene: Vorapaxar (equivalente a Sulfato de vorapaxar 2,5 mg) 2,08 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 68 mg; Celulosa microcristalina 20 mg; Croscarmelosa sódica 6 mg; Povidona 3 mg; Estearato de magnesio 0,5 mg; Opadry® II Amarillo\* (32K92479) 4 mg.

\*Opadry® II Amarillo contiene: Lactosa monohidrato; HPMC 2910/Hipromelosa 15 cP; Dióxido de titanio; Triacetina/Triacetato de glicerol y Óxido de hierro amarillo.

### ACCION TERAPÉUTICA

El vorapaxar es un antagonista reversible del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) expresado en plaquetas, pero su semivida prolongada hace que sea efectivamente irreversible. El vorapaxar inhibe la agregación plaquetaria inducida por el péptido agonista del receptor de trombina (TRAP) e inducida por la trombina en estudios *in vitro*. El vorapaxar no inhibe la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (Adenosine Diphosphate, ADP), el colágeno o un mimético de tromboxano, y no afecta los parámetros de coagulación *ex vivo*. Los receptores de PAR-1 también se expresan en una gran variedad de tipos de células, incluidas las células endoteliales, las neuronas y las células musculares lisas, pero no se han evaluado los efectos farmacodinámicos de vorapaxar en estos tipos de células.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina, vorapaxar - Código ATC B01AC26

### FARMACODINAMIA

En la dosis recomendada, ZONTIVITY alcanza una inhibición  $\geq 80$  % de la agregación plaquetaria inducida por TRAP dentro de una semana del inicio de tratamiento. La duración de la inhibición plaquetaria depende de la dosis y la concentración. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por TRAP a un nivel del 50 % puede preverse 4

semanas después de la discontinuación de dosis diarias de ZONTIVITY 2,08 mg, coherente con la semivida de eliminación terminal de vorapaxar (ver Farmacocinética).

Después de una administración de vorapaxar de dosis única o múltiple (durante 28 días), en estudios con voluntarios sanos, no se produjo ningún cambio en la expresión de la P-selectina plaquetaria y el ligando CD40 soluble (soluble CD40 ligand, sCD40L) ni en los parámetros de pruebas de coagulación (TT, PT, aPTT, ACT, ECT) que se produjeron. No se observó ningún cambio significativo en las concentraciones de P-selectina, sCD40L o CRP-hs en pacientes tratados con vorapaxar en los ensayos clínicos de fase 2/3.

#### **Evaluación de vorapaxar en el intervalo QTc**

El efecto de vorapaxar en el intervalo QTc se evaluó en un estudio exhaustivo del QT y en otros estudios. El vorapaxar no tuvo ningún efecto en el intervalo QTc a dosis únicas hasta 48 veces la dosis recomendada.

#### **FARMACOCINÉTICA**

La exposición de vorapaxar aumenta de una manera aproximadamente proporcional a la dosis después de dosis únicas hasta 16 veces la dosis recomendada. La farmacocinética de vorapaxar es similar en sujetos sanos y pacientes.

##### **Absorción**

Después de la administración oral de una dosis única de ZONTIVITY 2,08 mg en ayunas, las concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) tienen lugar 1 hora después de la dosis (rango: 1 a 2 h). La biodisponibilidad absoluta media según se determina a partir de un estudio de microdosis es aproximadamente del 100 %.

La ingestión de vorapaxar con una comida de alto contenido graso no provocó ningún cambio significativo en el AUC con una disminución pequeña (21%) de la C<sub>máx</sub> y un tiempo de retraso para la concentración máxima (45 minutos). ZONTIVITY puede tomarse con o sin alimentos.

##### **Distribución**

El volumen de distribución medio del vorapaxar es de aproximadamente 424 litros (IC del 95 %: 351-512). El vorapaxar y el principal activo circulante metabolito, M20, están extensivamente unidos ( $\geq 99$  %) a las proteínas plasmáticas humanas. El vorapaxar está altamente unido a la albúmina humana en suero y no se distribuye preferentemente en los glóbulos rojos.

##### **Metabolismo**

El vorapaxar se elimina por metabolismo a través de CYP3A4 y CYP2J2. El metabolito activo circulante principal es el M20 (metabolito monohidroxi) y el metabolito predominante identificado en la excreción es el M19 (metabolito amina). La exposición sistémica del M20 es ~20 % de la exposición al vorapaxar.

##### **Excreción**

La vía principal de eliminación son las heces. En un estudio de 6 semanas, se recuperó el 84 % de la dosis radiomarcada administrada como radiactividad total y el 58 % se recolectó en las heces y el 25 % en la orina. El vorapaxar se elimina principalmente en la forma de metabolitos, con ningún vorapaxar inalterado detectado en la orina.

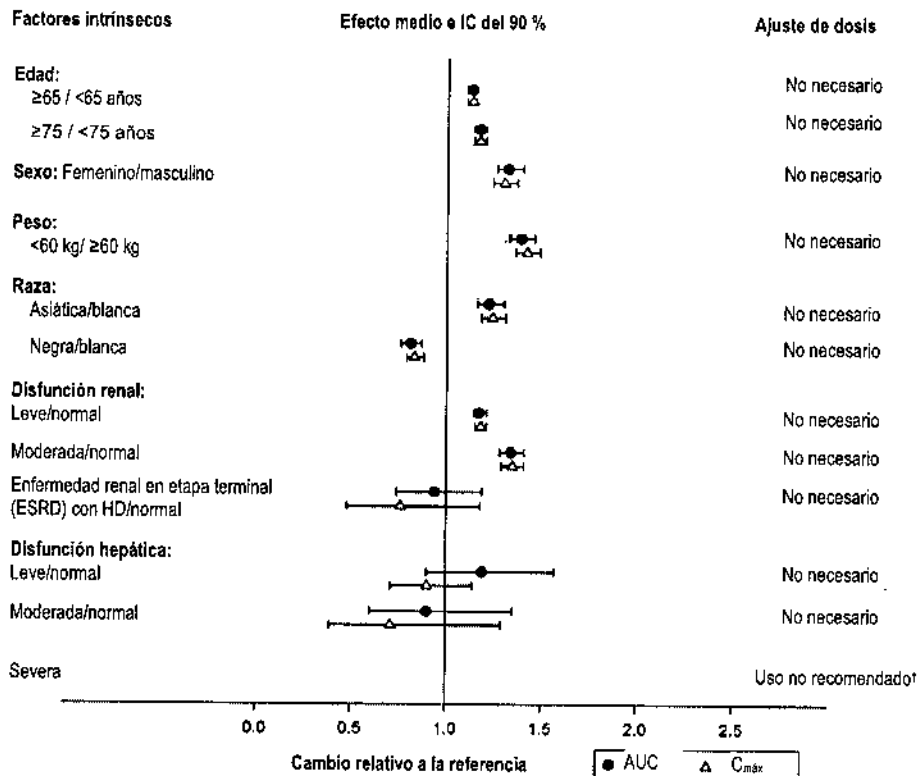
El vorapaxar exhibe una disposición multiexponencial con una semivida efectiva de 3 a 4 días y una semivida de eliminación terminal aparente de 8 días. El estado estable se alcanza 21 días después de la administración de una vez al día con una acumulación de 5 a 6 veces. La semivida de eliminación terminal aparente para el vorapaxar es de aproximadamente 8 días (rango de 5 a 13 días) y es similar para el metabolito activo. La vida media de eliminación terminal es importante para determinar el tiempo para compensar el efecto farmacodinámico (Ver Farmacodinamia).

#### ***Poblaciones específicas***

Los efectos de factores intrínsecos en la farmacocinética de vorapaxar se incluyen en la Figura 1 (Ver Uso en poblaciones específicas: Uso geriátrico, Disfunción renal, Disfunción hepática).

En general, los efectos en la exposición de vorapaxar basados en la edad, raza, sexo, peso e insuficiencia renal moderada fueron modestos (20-40%; ver Figura 1). No se necesita ningún ajuste de la dosis en función de estos factores. Debido a los riesgos inherentes de sangrado en pacientes con disfunción hepática severa, no se recomienda ZONTIVITY en dichos pacientes (Ver Advertencias y Precauciones: Riesgo general de sangrado; Uso en poblaciones específicas: Disfunción hepática)

Figura 1: Efecto de los factores intrínsecos en la farmacocinética de vorapaxar



\*Ver Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado; Uso en poblaciones específicas: Disfunción hepática

**Interacciones farmacológicas (Ver también INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)**

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios

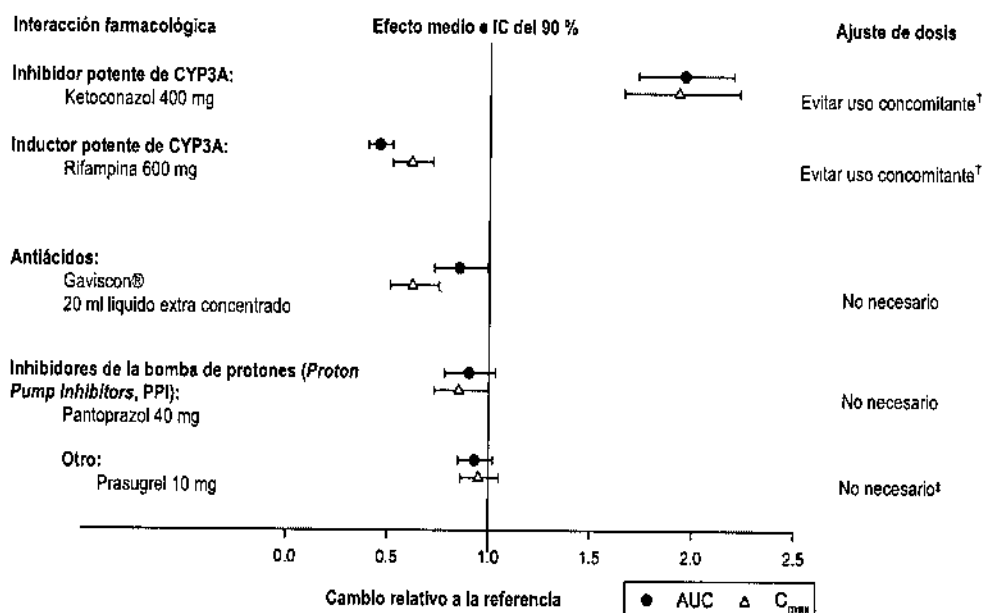
Un estudio de interacción con vorapaxar y warfarina en sujetos sanos no demostró una interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa (Ver Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado y la Figura 3). El vorapaxar no afectó la farmacocinética de prasugrel y prasugrel no afectó la farmacocinética de vorapaxar después de una administración de múltiples dosis en estado estable (Ver Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado y la Figuras 2 y 3). No se ha evaluado la interacción farmacocinética entre vorapaxar y clopidogrel. Sin embargo, el uso de vorapaxar en una base de clopidogrel está respaldado por los datos clínicos de TRA 2°P y TRA-CER (Ver Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos; Estudios clínicos).

Efectos de otros fármacos en vorapaxar

En la Figura 2, se presentan los efectos de otros fármacos en la farmacocinética de vorapaxar como un cambio relativo al vorapaxar administrado solo (prueba/referencia). Los datos de fase 3 sugieren que la coadministración de un inhibidor

débil o moderado de CYP3A con vorapaxar no aumenta el riesgo de sangrado ni altera la eficacia de vorapaxar. No se requiere ningún ajuste de ZONTIVITY en pacientes que toman inhibidores de CYP3A débiles a moderados.

**Figura 2: Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de vorapaxar**



<sup>†</sup> Ver Advertencias y precauciones: Inhibidores o inductores potentes de CYP3A e Interacciones farmacológicas.

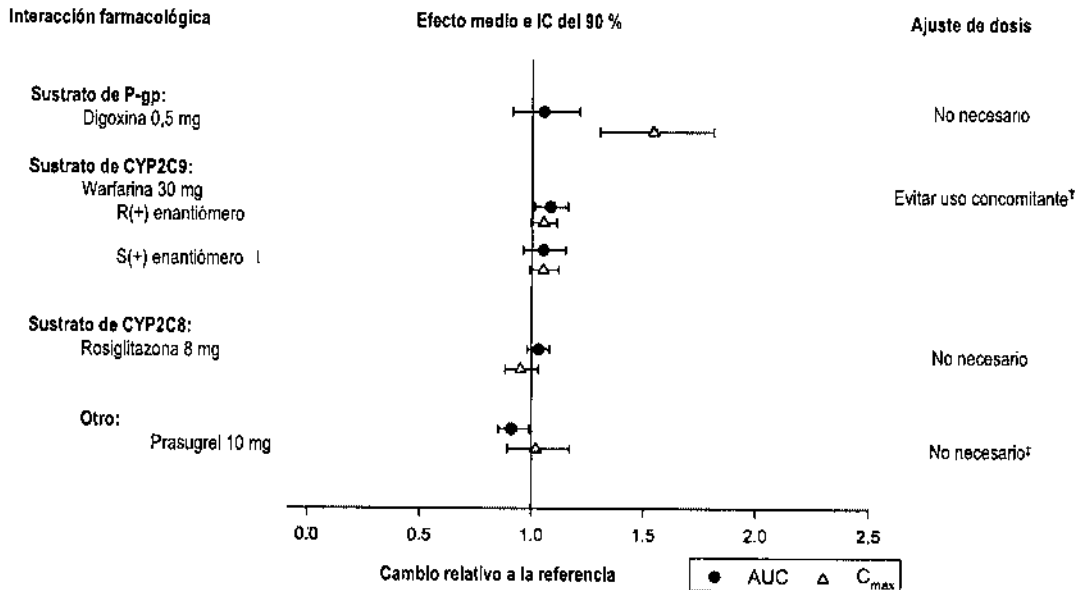
<sup>‡</sup> Ver Posología y forma de administración: Coadministración con otros fármacos antiplaquetarios.

Efectos de vorapaxar en otros fármacos

Estudios *in vitro* de metabolismo demuestran que hay pocas probabilidades de que el vorapaxar o M20 cause una inhibición o inducción clínicamente significativa de las isoformas principales de CYP o la inhibición de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3 y OCT2.

Los efectos específicos *in vivo* en la farmacocinética de digoxina, warfarina, rosiglitazona y prasugrel se presentan en la Figura 3 como cambio relativo al fármaco de interacción que se administra solo (prueba/referencia). El vorapaxar es un inhibidor débil del transportador de la P-glicoproteína (P-gp) intestinal. No se requiere ningún ajuste de dosificación de la digoxina o ZONTIVITY.

Figura 3: Efectos del vorapaxar en la farmacocinética de otros fármacos



<sup>†</sup> Ver Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado.

<sup>‡</sup> Ver Posología y forma de administración: Coadministración con otros fármacos antiplaquetarios.

**INDICACIONES**

**Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD)**

ZONTIVITY está indicado para la reducción de eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD). Se ha demostrado que ZONTIVITY reduce la tasa de un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, MI, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria urgente (UCR).

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Información de general de posología**

Tome un comprimido de ZONTIVITY 2,08 mg por vía oral una vez al día, con o sin comida.

**Coadministración con otros fármacos antiplaquetarios**

No hay experiencia con el uso de ZONTIVITY solo como el único agente antiplaquetario administrado. ZONTIVITY se ha estudiado solo como complemento a la aspirina y/o clopidogrel. Use ZONTIVITY con aspirina y/o clopidogrel según sus indicaciones o estándar de atención (ver Estudios clínicos). Hay experiencia clínica limitada con otros fármacos antiplaquetarios.

**CONTRAINDICACIONES**

**Antecedentes de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA) o hemorragia intracraneal (ICH)**

ZONTIVITY está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, TIA o ICH debido a un mayor riesgo de ICH en esta población (Ver Reacciones adversas).

Discontinúe ZONTIVITY en pacientes que experimentan un accidente cerebrovascular, TIA o ICH (ver Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos; Estudios clínicos).

#### **Sangrado patológico activo**

ZONTIVITY está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo como ICH o úlcera péptica (ver Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado; Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Riesgo general de sangrado**

Los agentes antiplaquetarios, incluido ZONTIVITY, aumentan el riesgo de sangrado, que incluyen ICH y sangrado mortal (Ver Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos).

ZONTIVITY aumenta el riesgo de sangrado en proporción al riesgo de sangrado subyacente del paciente. Considere el riesgo subyacente de sangrado antes de iniciar la administración de ZONTIVITY. Los factores de riesgo generales de sangrado incluyen edad avanzada, bajo peso corporal, función renal o hepática reducida, antecedentes de trastorno de sangrado y uso de determinados medicamentos concomitantes (p. ej., anticoagulantes, terapia fibrinolítica, fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) aumenta el riesgo de sangrado (Ver Uso en poblaciones específicas: Disfunción hepática; Farmacocinética). Evite el uso concomitante de warfarina u otros anticoagulantes.

Se debe sospechar la presencia de una hemorragia en cualquier paciente hipotenso que se haya sometido recientemente a una angiografía coronaria, una intervención coronaria percutánea (ICP), un injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC) u otros procedimientos quirúrgicos.

Interrumpir ZONTIVITY durante un breve período no será útil para manejar un evento de sangrado agudo debido a su vida media es prolongada. No hay tratamiento conocido para revertir el efecto antiplaquetario de ZONTIVITY. Se mantuvo una inhibición significativa de agregación plaquetaria durante 4 semanas después de la discontinuación (Ver Sobre dosis; Farmacodinamia; Farmacocinética)

#### **Inhibidores o inductores potentes de CYP3A**

Los inhibidores potentes de CYP3A aumentan y los inductores disminuyen la exposición de ZONTIVITY. Evite el uso concomitante de ZONTIVITY con inhibidores potentes o inductores de CYP3A (Ver Interacciones farmacológicas: Efectos de otros fármacos en ZONTIVITY; Farmacocinética).

#### **Pacientes con bajo peso corporal (<60 kg)**

En general, un peso corporal <60 kg es un factor de riesgo de hemorragia. En TRA 2°P - TIMI 50, en los pacientes tratados con vorapaxar, incluyendo aquellos con antecedentes de ictus, se observó una incidencia mayor de ICH en

pacientes que pesaban <60 kg, en comparación con los que pesaban >60 kg. Zontivity se debe usar con precaución en pacientes con un peso corporal <60 kg.

#### **Interrupción de ZONTIVITY**

Evite la interrupción del tratamiento de ZONTIVITY. Si ZONTIVITY debe interrumpirse temporalmente, reinicielo tan pronto como sea posible. Los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular, TIA o ICH mientras toman ZONTIVITY deben suspender la terapia (Ver Reacciones Adversas). Los pacientes que experimentan síndrome coronario agudo (SCA), mientras toman ZONTIVITY pueden permanecer utilizando ZONTIVITY. Los pacientes sometidos a IDAC, IPC, cirugía no-IDAC, u otros procedimientos invasivos, mientras toman ZONTIVITY pueden permanecer utilizando ZONTIVITY. Si no se desea efecto antiplaquetario, ZONTIVITY debe suspenderse por lo menos 30 días antes.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

La siguiente reacción adversa grave también se analiza en otra parte del prospecto:

- Sangrado (Ver Recuadro de advertencia; Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado).

#### **Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones altamente variables, la frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco no se puede comparar directamente con la frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar la frecuencia observada en la práctica clínica.

La seguridad de ZONTIVITY se evaluó en 13.186 pacientes, que incluyeron 2187 pacientes tratados durante más de 3 años, en el estudio de fase 3 TRA 2°P TIMI 50 (Antagonista del receptor de trombina en la prevención secundaria de eventos isquémicos aterotrombóticos). La población general del estudio, los pacientes que tuvieron evidencia o antecedentes de aterosclerosis que afectó los sistemas coronario (pos-MI), cerebral (accidente cerebrovascular isquémico) o vascular periférico (antecedentes documentados de PAD), fue tratada una vez al día con ZONTIVITY (n=13.186) o placebo (n=13.166). Los pacientes aleatorizados a ZONTIVITY recibieron tratamiento para una mediana de 2,3 años.

Los eventos adversos en los pacientes pos-MI o PAD tratados con ZONTIVITY (n=10.059) y tratados con placebo (n=10.049) con ningún antecedente de accidente cerebrovascular o TIA se muestran a continuación (Ver Contraindicaciones).

#### **Sangrado**

El sangrado severo según GUSTO se definió como sangrado mortal, intracraneal o con compromiso hemodinámico que requiere intervención; el sangrado moderado según GUSTO se definió como sangrado que requiere una transfusión de sangre entera o concentrado de glóbulos rojos sin compromiso hemodinámico. (GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries [Uso global de estreptocinasa y activador del plasminógeno tisular para arterias ocluidas])



Los resultados de los criterios de valoración de sangrado en pacientes pos-MI o con PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA se muestran en la Tabla 1. ZONTIVITY aumentó el sangrado moderado o severo según GUSTO en un 55%.

**Tabla 1: Sangrados no relacionados con IDAC en pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA (primera dosis a última dosis + 30 días) en el estudio TRA 2°P**

Criterios de valoración	Placebo (n=10,049)		ZONTIVITY (n=10,059)		Razón de riesgos <sup>1,‡</sup> (IC del 95 %)
	Pacientes con eventos (%)	K-M %*	Pacientes con eventos (%)	K-M %*	
<b>Categorías de sangrado según GUSTO</b>					
Severo	82 (0,8%)	1,0%	100 (1,0%)	1,3%	1,24 (0,92 - 1,66)
Moderado o severo	199 (2,0%)	2,4%	303 (3,0%)	3,7%	1,55 (1,30 - 1,86)
Cualquier sangrado según GUSTO (severo/moderado/leve)	1769 (17,6%)	19,8%	2518 (25,0%)	27,7%	1,52 (1,43 - 1,61)
Sangrado mortal	14 (0,1%)	0,2%	16 (0,2%)	0,2%	1,15 (0,56 - 2,36)
Hemorragia intracraneal (ICH)	31 (0,3%)	0,4%	45 (0,4%)	0,6%	1,46 (0,92-2,31)
Sangrado clínicamente significativo <sup>†</sup>	950 (9,5%)	10,9%	1349 (13,4%)	15,5%	1,47 (1,35 - 1,60)
Sangrado gastrointestinal	297 (3,0%)	3,5%	400 (4,0%)	4,7%	1,37 (1,18-1,59)

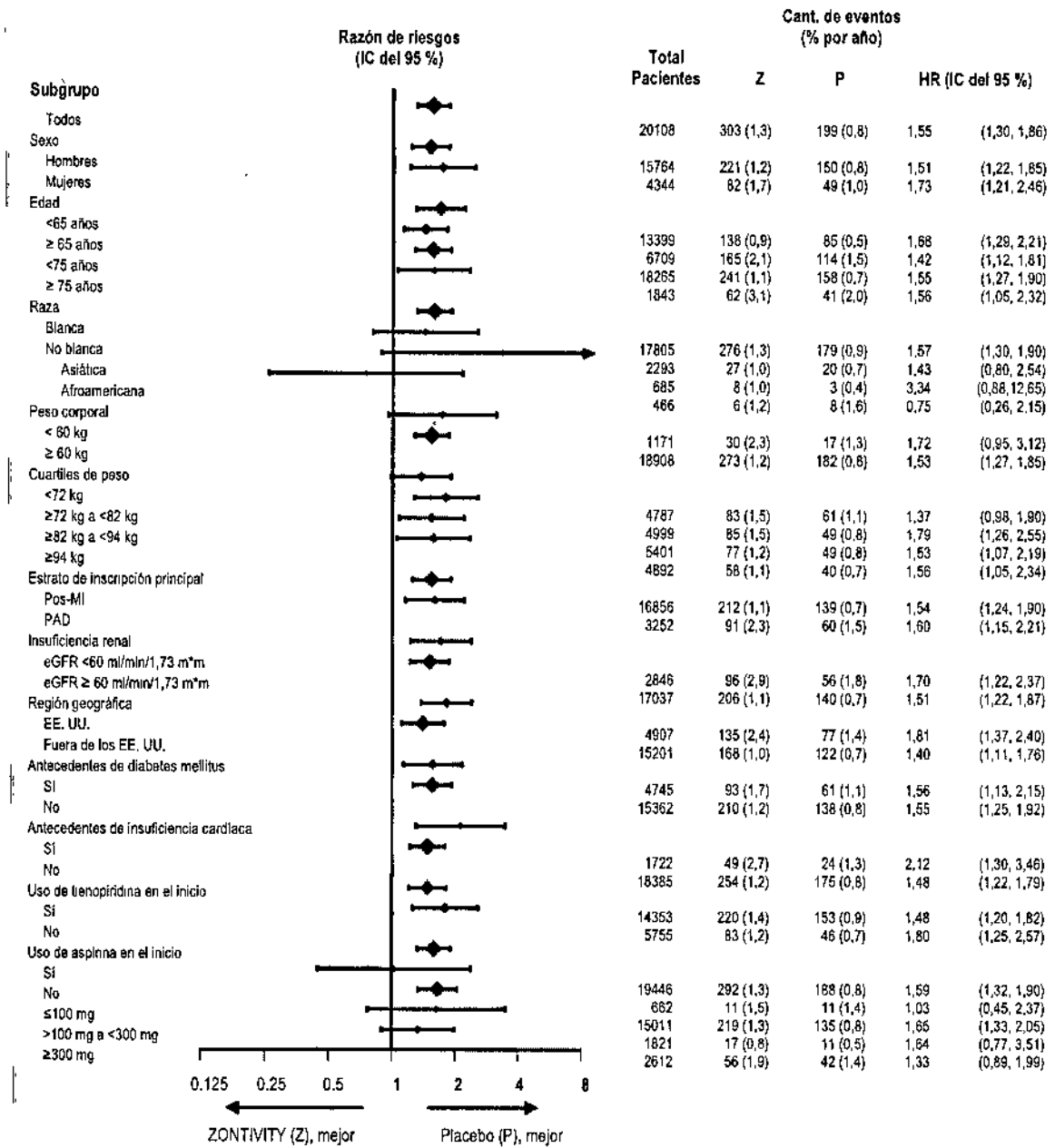
\* Estimación de K-M a 1080 días.

† El sangrado clínicamente significativo incluye cualquier sangrado que requiera atención médica Includido el ICH o signos evidentes clínicamente significativos de hemorragia asociados con una disminución de hemoglobina (Hgb) de  $\geq 3$  g/dl (o, cuando no hay Hgb disponible, una disminución absoluta de hematocrito (Hct) de  $\geq 15$  % o una disminución de Hct de 9 a  $< 15$  %).

‡ La razón de riesgos corresponde al grupo de ZONTIVITY frente al grupo de placebo.

Los efectos de ZONTIVITY en el sangrado se examinaron en una serie de subgrupos basados en características demográficas y otras características iniciales. Muchos de estos se muestran en la Figura 4. Dichos análisis deben interpretarse con cautela, dado que las diferencias pueden reflejar una influencia del azar en una gran cantidad de análisis.

Figura 4: Análisis de subgrupos (sangrado moderado o severo según GUSTO) en pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA en el estudio TRA 2°P (primera dosis a última dosis + 30 días)



En el TRA 2°P, 367 pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA se sometieron a una cirugía IDAC. Se alienta a los investigadores del estudio a no discontinuar el tratamiento con el fármaco del estudio (es decir, ZONTIVITY o placebo) antes de la cirugía. Aproximadamente el 12,3 % de los pacientes discontinuaron

ZONTIVITY más de 30 días antes de la IDAC. El riesgo relativo de sangrado moderado o severo según GUSTO fue de aproximadamente 1,2 con ZONTIVITY frente a placebo.

Los eventos de sangrado que se produjeron con ZONTIVITY se trataron de la misma manera que otros agentes antiplaquetarios.

#### Uso en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, TIA o ICH

En el estudio TRA 2°P, los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico tuvieron una tasa mayor de ICH con ZONTIVITY que con placebo. ZONTIVITY está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, TIA o ICH (Ver Contraindicaciones).

#### Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas distintas del sangrado se evaluaron en 19.632 pacientes tratados con ZONTIVITY [13.186 pacientes en el estudio TRA 2°P y 6446 pacientes en el estudio TRA-CER (Antagonista del receptor de trombina para reducción de eventos clínicos en el síndrome coronario agudo)]. En la Tabla 2 se muestran los eventos adversos distintos del sangrado que se producen a una tasa que fue al menos del 2 % en el grupo de ZONTIVITY y también un 10 % mayor que la tasa del grupo de placebo.

**Tabla 2: TRA 2°P / TRA-CER - Porcentaje de pacientes que informan reacciones adversas no hemorrágicas a una tasa de al menos el 2 % en el grupo de ZONTIVITY y al menos un 10 % más que placebo**

	ZONTIVITY N=19.632	Placebo N=19.607
	n (%)	n (%)
Anemia	982 (5,0)	783 (4,0)
Depresión	477 (2,4)	405 (2,1)
Sarpullidos, erupciones y exantemas	439 (2,2)	395 (2,0)

Las siguientes reacciones adversas se produjeron a una tasa inferior al 2 % en el grupo de ZONTIVITY pero al menos un 40 % mayor que placebo. En orden descendente de tasa en el grupo de ZONTIVITY: deficiencia de hierro, retinopatía o trastorno retiniano y diplopia/alteraciones oculomotoras.

Se observó una mayor tasa de diplopia y alteraciones oculomotoras relacionadas con el tratamiento con ZONTIVITY (30 sujetos, 0,2 %) frente a placebo (10 sujetos, 0,06 %). Si bien se resolvieron algunos casos durante un tratamiento continuado, no hubo información sobre la resolución de los síntomas en algunos casos.

#### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

##### Efectos de otros fármacos en ZONTIVITY

El vorapaxar se elimina principalmente por el metabolismo, con contribuciones de CYP3A4 y CYP2J2.

##### Inhibidores potentes de CYP3A

Evite el uso concomitante de ZONTIVITY con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, boceprevir, telaprevir, telitromicina y conivaptán) (Ver Advertencias y precauciones: Inhibidores o inductores potentes de CYP3A; Farmacocinética).

#### **Inductores potentes de CYP3A**

Evite el uso concomitante de ZONTIVITY con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampina, carbamazepina, hierba de San Juan y fenitoina) (ver Advertencias y precauciones: Inhibidores o inductores potentes de CYP3A; Farmacocinética).

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo**

No existen estudios adecuados ni bien controlados de ZONTIVITY en los que hayan participado mujeres embarazadas.

#### *Resumen de riesgos*

En función de los datos en ratas y conejos, se predice que ZONTIVITY tiene una baja probabilidad de aumentar el riesgo de resultados de desarrollo adversos superiores al nivel de base. No se observó ninguna toxicidad embrifetal, malformación o toxicidad materna en ratas expuestas durante la gestación hasta 56 veces la exposición sistémica humana a la dosis humana recomendada (Recommended Human Dose, RHD). No se observó ninguna toxicidad embrifetal, malformación o toxicidad materna en conejos expuestas durante la gestación hasta 26 veces la exposición sistémica humana a la RHD. El nivel sin efectos adversos (No Adverse Effect Level, NOAEL) para la disminución de la supervivencia perinatal y peso corporal en crías expuestas in útero y durante la lactancia fue 31 veces la exposición sistémica humana a la RHD. Tanto las crías de sexo masculino como de sexo femenino mostraron efectos transitorios en la función sensorial y el desarrollo neuroconductual al momento del destete 67 veces la exposición humana a la RHD, mientras que las crías de sexo femenino mostraron una disminución de la memoria 31 veces la exposición humana a la RHD. Sin embargo, los estudios en animales no siempre predicen una respuesta humana. ZONTIVITY se debe utilizar durante el embarazo solamente si el posible beneficio a la madre justifica el posible riesgo para el feto.

#### *Datos de animales*

En el estudio de toxicidad del desarrollo embrifetal en ratas, las ratas preñadas recibieron todos los días dosis orales de vorapaxar a 0, 5, 25 y 75 mg/kg desde la implantación hasta el cierre del paladar duro fetal (6° a 17° día de gestación). Las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente 0, 7, 56 y 285 veces mayores que las exposiciones en mujeres tratadas a la RHD en función del AUC. No se observó ninguna toxicidad embrifetal, malformación o toxicidad materna en ratas que recibieron exposiciones hasta 56 veces la exposición sistémica humana a la RHD.

En el estudio de toxicidad del desarrollo embrifetal en conejos, las conejas preñadas recibieron todos los días dosis orales de vorapaxar a 0, 2, 10 o 20 mg/kg desde la implantación hasta el cierre del paladar duro fetal (7° a 19° día de gestación). El NOAEL para la toxicidad materna y fetal fue equivalente o superior a la dosis más alta evaluada. Sin embargo, se observó un aumento general en la cantidad de crías con cualquier malformación en la dosis más alta, en la que las exposiciones sistémicas fueron 89 veces más altas que la exposición humana a la RHD.

Los efectos de vorapaxar en el desarrollo prenatal o posnatal se evaluaron en ratas preñadas que recibieron 0, 5, 25, o 50 mg/kg/día desde la implantación hasta el final del período de lactancia. En las crías de ratas, la supervivencia y el aumento del peso corporal han disminuido desde el nacimiento hasta el día 4 posnatal y el aumento de peso corporal ha disminuido para el período general previo al destete a exposiciones 67 veces la exposición humana a la RHD. Tanto las crías de sexo masculino como de sexo femenino mostraron efectos en la función sensorial (sobresalto acústico) y el desarrollo neuroconductual (análisis locomotor) en el día posnatal (Post-natal Day, PND) 20 y 21, pero no después (PND 60, 61) en el desarrollo, mientras que se observó una disminución de la memoria en crías femeninas en el PND 27 a 31 veces la exposición humana a la RHD. La exposición in útero y por la lactancia no afectó la fertilidad ni la conducta reproductiva de las crías a una exposición hasta 67 veces la RHD.

**Madres en período de lactancia**

Se desconoce si vorapaxar o sus metabolitos se excretan en leche humana, pero se secreta activamente en la leche de ratas. Dado que muchos fármacos se excretan en leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en bebés lactantes de ZONTIVITY, discontinúe la lactancia o ZONTIVITY.

**Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de ZONTIVITY en pacientes pediátricos.

**Uso geriátrico**

En el TRA 2°P, en pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA, el 33 % de los pacientes tuvieron  $\geq 65$  años y 9 % tuvieron  $\geq 75$  años. El riesgo relativo de sangrado (ZONTIVITY en comparación con placebo) fue similar en los grupos etarios. Entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes no se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad. ZONTIVITY aumenta el riesgo de sangrado en proporción al riesgo subyacente del paciente. Dado que los pacientes de mayor edad tienen generalmente un riesgo mayor de sangrado, considere la edad del paciente antes de iniciar la administración de ZONTIVITY (Ver Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos).

**Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (Ver Farmacocinética)

**Disfunción hepática**

No es necesario ajustar la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. En función del mayor riesgo inherente de sangrado en pacientes con disfunción hepática severa, no se recomienda ZONTIVITY en dichos pacientes (Ver Advertencias y precauciones: Riesgo general de sangrado; Farmacocinética)

**DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD**

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

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

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

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

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

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

## ESTUDIOS CLÍNICOS

La evidencia clínica de efectividad de ZONTIVITY está respaldada por TRA 2°P - TIMI 50. TRA 2°P fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes que tuvieron evidencia o antecedentes de aterosclerosis que afecta los sistemas coronario (MI espontáneo  $\geq 2$  semanas pero  $\leq 12$  meses antes), cerebral (accidente cerebrovascular isquémico) o vascular periférico (enfermedad arterial periférica documentada [PAD]).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento diario con ZONTIVITY (n=13.225) o placebo (n=13.224) además del estándar de atención. El objetivo primario del estudio fue la combinación de muerte cardiovascular, MI, accidente cerebrovascular y revascularización coronario urgente (UCR). La combinación de muerte cardiovascular, MI y accidente cerebrovascular se evaluó como criterio de valoración secundario clave. La mediana de seguimiento fue de 2,5 años (hasta 4 años).

Los hallazgos en todos los pacientes aleatorizados para el objetivo primario de eficacia combinada muestran una tasa de eventos K-M de 3 años del 11,2 % en el grupo de ZONTIVITY en comparación con el 12,4 % en el grupo de placebo (razón de riesgos [Hazard Ratio, HR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,82 a 0,95; p=0,001).

Los hallazgos para el criterio de valoración de eficacia secundario clave muestra una tasa de eventos de Kaplan-Meier (K-M) de 3 años del 9,3 % en el grupo de ZONTIVITY en comparación con el 10,5 % en el grupo de placebo (HR 0,87; IC del 95 %, 0,80 a 0,94; p<0,001).

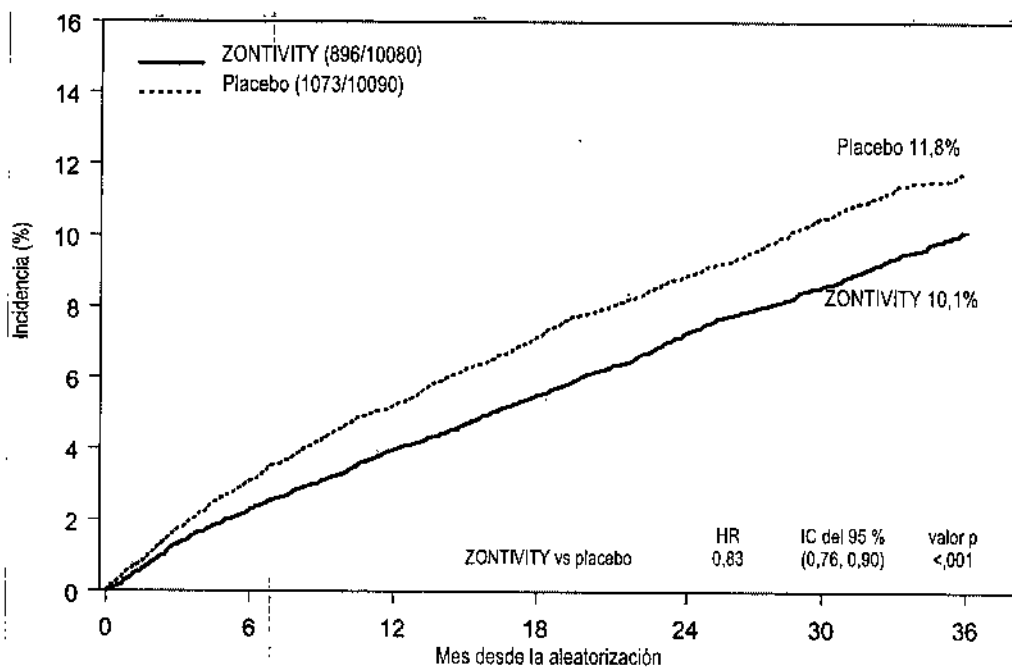
Si bien TRA 2°P no fue diseñado para evaluar los beneficios y riesgos relativos de ZONTIVITY en subgrupos de pacientes individuales, los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA mostraron un mayor riesgo de ICH. De los pacientes que conformaron el estado pos-MI y PAD y no tuvieron antecedentes iniciales de accidente cerebrovascular o TIA, 10.080 fueron aleatorizados para recibir un tratamiento con ZONTIVITY y 10.090 para recibir placebo. Estos pacientes fueron 89 % caucásicos, 22 % mujeres y 33 % ≥65 años, con una mediana de edad de 60 años. La población incluyó a pacientes con diabetes (24 %) y pacientes con hipertensión (65 %). De los pacientes que calificaron para el ensayo con MI sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA, el 98 % estaban recibiendo aspirina, el 78 % estaban recibiendo tienopiridina y el 77 % estaban recibiendo aspirina y tienopiridina cuando se inscribieron en el ensayo. De los pacientes que calificaron para el ensayo con PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA, el 88 % estaban recibiendo aspirina, el 35 % estaban recibiendo tienopiridina y el 27 % estaban recibiendo aspirina y tienopiridina cuando se inscribieron.

En pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA, la tasa de eventos de K-M de 3 años para el objetivo primario de eficacia (combinación del tiempo hasta la primera muerte CV, MI, accidente cerebrovascular o UCR) fue del 10,1 % en el grupo de ZONTIVITY en comparación con el 11,8 % en el grupo de placebo (HR 0,83; IC del 95 %, 0,76 a 0,90; p<0,001) (Ver Figura 5 y Tabla 3).

Los resultados para el criterio de valoración de eficacia secundario clave (combinación del tiempo hasta la primera muerte CV, MI o accidente cerebrovascular) muestra una tasa de eventos de K-M de 3 años del 7,9 % en el grupo de ZONTIVITY en comparación con el 9,5 % en el grupo de placebo (HR 0,80; IC del 95 %, 0,73 a 0,89; p<0,001) (Ver Tabla 3).

El efecto de la administración crónica con ZONTIVITY en los objetivos primarios y secundarios clave se mantuvo durante el ensayo (mediana de seguimiento de 2,5 años, hasta 4 años).

Figura 5: Tiempo hasta la primera incidencia del criterio de valoración compuesto de muerte CV, MI, accidente cerebrovascular o UCR en pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA en TRA 2 P



Cantidad en riesgo:

ZONTIVITY	9745	9502	9261	7670	5394	2464
Placebo	9659	9351	9087	7556	5364	2467



**Tabla 3: TRA 2°P: Tiempo hasta el primer evento en pacientes pos-MI o PAD sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA**

Objetivos	Placebo (n=10.090)		ZONTIVITY (n=10.080)		Razón de riesgos <sup>‡§</sup> (IC del 95 %)	Valor de p <sup>§</sup>
	Pacientes con eventos* (%)	K-M %†	Pacientes con eventos* (%)	K-M %†		
<b>Objetivo primario compuesto de eficacia (Muerte CV/MI/accidente cerebrovascular/UCR)<sup>§</sup></b>	1073 (10.6%)	11.8%	896 (8.9%)	10.1%	0.83 (0.76-0.90)	<0.001
<b>Objetivo secundario compuesto de eficacia (Muerte CV/MI/accidente cerebrovascular)<sup>§</sup></b>	851 (8.4%)	9.5%	688 (6.8%)	7.9%	0.80 (0.73-0.89)	<0.001
<b>Otros objetivos secundarios de eficacia (primeras incidencias de un evento especificado en cualquier momento) ¶</b>						
Muerte CV	239 (2,4%)	2,8%	205 (2,0%)	2,4%	0,86 (0,71-1,03)	
MI	569 (5,6%)	6,4%	470 (4,7%)	5,4%	0,82 (0,73-0,93)	
Accidente cerebrovascular	145 (1,4%)	1,6%	98 (1,0%)	1,2%	0,67 (0,52-0,87)	
UCR	283 (2,8%)	3,0%	249 (2,5%)	2,8%	0,88 (0,74-1,04)	

\* Cada paciente se contabilizó solo una vez (primer evento de componente) en el resumen de componentes que contribuyó al criterio de valoración de eficacia principal.

† Estimación de K-M a 1080 días.

‡ La razón de riesgos corresponde al grupo de ZONTIVITY frente al grupo de placebo.

§ Modelo de riesgos proporcionales de Cox con un tratamiento con covariables y factores de estratificación (enfermedad aterosclerótica calificante y uso de tienopiridina planificado).

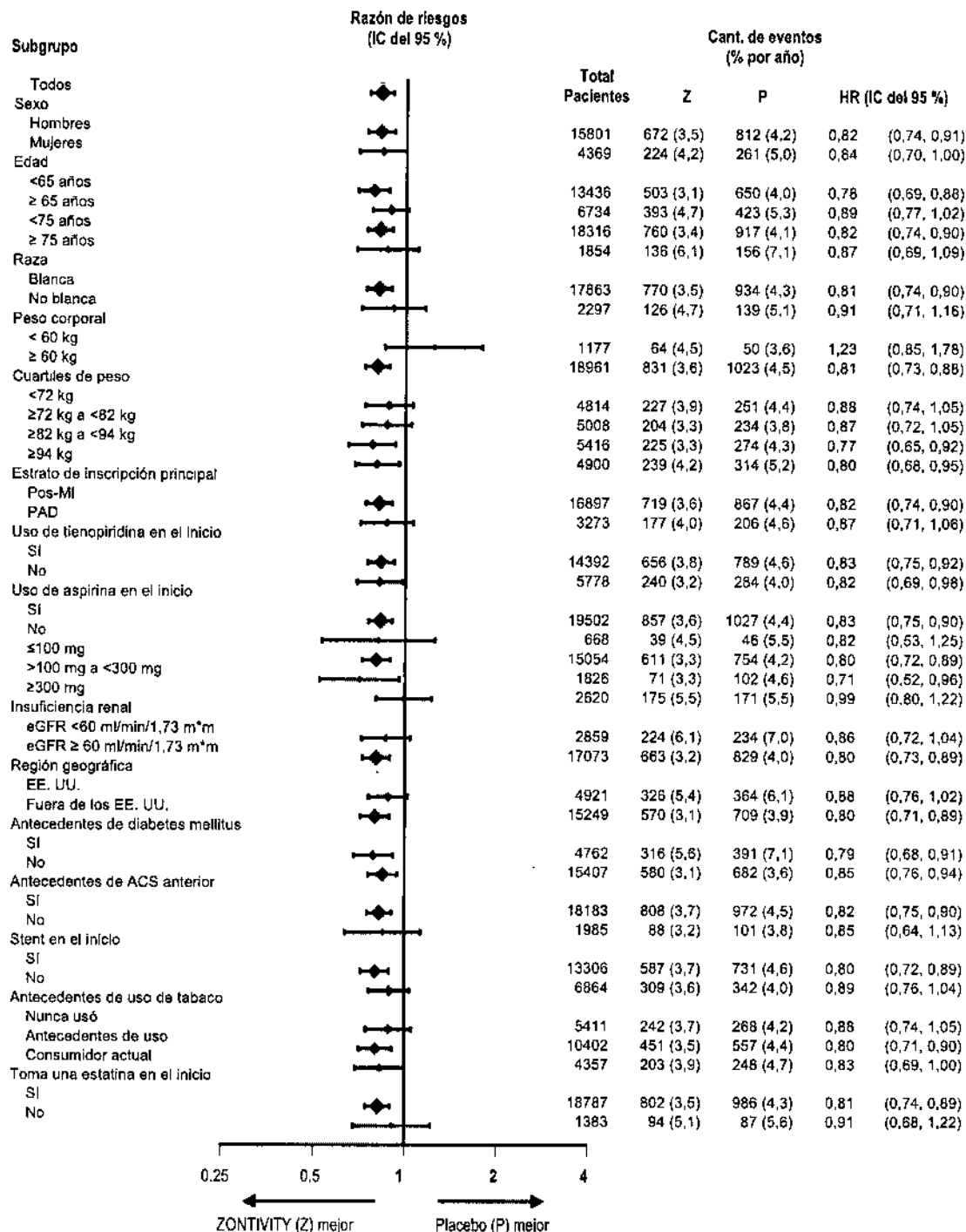
¶ Incluye pacientes que podrían haber tenido otros eventos no mortales o podrían haber muerto posteriormente.

En pacientes pos-MI o PAD que sobrevivieron a un evento de eficacia en el estudio, la incidencia de eventos posteriores fue inferior con ZONTIVITY.

El tiempo desde el MI anterior hasta la aleatorización no tuvo ninguna relación con el beneficio de tratamiento para el resultado principal del estudio.

En la Figura 6, se examinó la influencia en los resultados de un rango de características demográficas, medicamentos iniciales concurrentes y otras diferencias. Dichos análisis deben interpretarse con cautela, dado que las diferencias pueden reflejar una influencia del azar en una gran cantidad de análisis.

Figura 6: Análisis de subgrupos (objetivos primarios compuestos) de los pacientes pos-MI o PAD del TRA 2ºP sin antecedentes de accidente cerebrovascular o TIA





### **SOBREDOSIS**

No hay ningún tratamiento conocido para revertir el efecto antiplaquetario de ZONTIVITY y no puede preverse que la diálisis ni la transfusión plaquetaria sean beneficiosas si se produce sangrado después de una sobredosis. Puede preverse una inhibición de la agregación plaquetaria durante semanas después de la discontinuación de la dosificación normal (ver Farmacodinamia). No hay ninguna prueba estándar disponible para evaluar el riesgo de sangrado en una situación de sobredosis.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos.

Presentación hospitalaria: Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar por debajo de 30°C en el envase original hasta su uso.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

ZONTIVITY se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales)

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° .....

Fabricado en: **MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 70 Tuas West Drive, 638414 – Singapur.

FABRICADO EN SINGAPUR.

Empaque primario y secundario en: **Schering Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, B-2220 – Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina Wiede, Farmacéutica.



PROYECTO DE PROSPECTO



Última revisión ANMAT: .....

USPI-MK5348-T-042015



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALONAS Alejandro Hernán  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
30-50340307-9



MSD Argentina SRE  
Asuntos Regulatorios



PROYECTO DE RÓTULO BLISTER



ZONTIVITY®  
Vorapaxar 2,08 mg

Lote:

Vto.:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALONAS Alejandro-Hernán  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
30-50340307-9

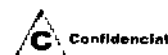


NERONE Jose-Marcos  
Apoderado  
Merck Sharp y Dohme Argentina Inc  
30-50370492-3

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



**ZONTIVITY®**

**Vorapaxar 2,08 mg**

Comprimidos recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de Zontivity contiene: **Vorapaxar (equivalente a Sulfato de vorapaxar 2,5 mg) 2,08 mg.**  
Excipientes: Lactosa monohidrato 68 mg; Celulosa microcristalina 20 mg; Croscarmelosa sódica 6 mg; Povidona 3 mg;  
Estearato de magnesio 0,5 mg; Opadry® II Amarillo\* (32K92479) 4 mg.

\*Opadry® II Amarillo contiene: Lactosa monohidrato; HPMC 2910/Hipromelosa 15 cP; Dióxido de titanio;  
Triacetina/Triacetato de glicerol y Óxido de hierro amarillo.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30, 60, o 90 comprimidos recubiertos.

Presentación hospitalaria: Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar por debajo de 30°C en el envase original hasta su uso.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Fabricado en: **MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 70 Tuas West Drive, 638414 - Singapur.

FABRICADO EN SINGAPUR.

Empaque primario y secundario en: **Schering Plough Labo NV**, Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, B-2220 – Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro  
(B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina Wiege, Farmacéutica.



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

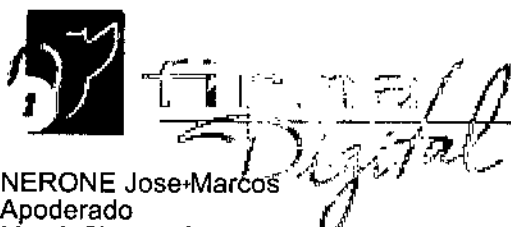
Certificado N° .....

Lote:

Vto.:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



NERONE Jose+Marcos  
Apoderado  
Merck Sharp y Dohme Argentina Inc  
30-50370492-3



ZELADA Cecilia Beatriz  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MSD ARGENTINA SRL  
30503403079



15 de julio de 2016

**DISPOSICIÓN N° 7572**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58006**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000324-15-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

VORAPAXAR 2,08 mg COMO VORAPAXAR SULFATO 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

640371

Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2402

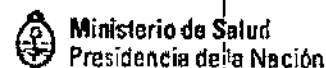
INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869





SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 14 DE JULIO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 7572**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO**  
**DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58006**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: MSD ARGENTINA S.R.L

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6404

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ZONTIVITY

Nombre Genérico (IFA/s): VORAPAXAR

Concentración: 2,08 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

VORAPAXAR 2,08 mg COMO VORAPAXAR SULFATO 2,5 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 68 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 20 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1  
POVIDONA 3 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1  
OPADRY II AMARILLO (32K92479) 4 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

6 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

9 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

10 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 30°C EN EL ENVASE ORIGINAL HASTA SU USO.

Presentaciones: 30, 60, 90, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC26

Clasificación farmacológica:

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD) ZONTIVITY está indicado para la reducción de eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (MI) o con enfermedad arterial periférica (PAD). Se ha demostrado que ZONTIVITY reduce la tasa de un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, MI, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria urgente (Urgent Coronary Revascularization, UCR).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD INTERNATIONAL GMBH (SINGAPORE BRANCH)	70 TUAS WEST DRIVE, 638414	SINGAPUR	SINGAPUR (REPÚBLICA DE SINGAPUR)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30, HEIST-OP-DEN-BERG, B-2220	BELGICA	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SCHERING PLOUGH LABO NV	INDUSTRIEPARK 30, HEIST-OP-DEN-BERG, B-2220	BELGICA	BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA)

##### d) Control de calidad:

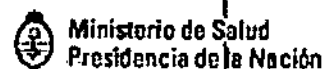
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	3082/15	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de origen de elaboración: Singapur (República de Singapur)

País de procedencia del producto: Bélgica (Reino de Bélgica)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000324-15-8



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Céspedes 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA