

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vazkepa 998 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 998 mg ikosapenttietyyliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 30 mg maltitolia (E 965 ii), 83 mg sorbitolia (E 420 ii) sekä soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Pitkänomainen pehmeä kapseli, jonka koko on 25 x 10 mm, jossa on valkoisella painovärillä merkintä ”IPE” ja jossa on vaaleankeltaisen tai meripihkanruskean kuoren sisällä väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vazkepa on tarkoitettu sydän- ja verisuonitapahtumien riskin vähentämiseen aikuisille statiinihoitoa saaville potilaille, joilla on suuri sydän- ja verisuonitautien riski ja joiden triglyseridipitoisuus on koholla (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) ja joilla on

- varmistettu sydän- ja verisuonitauti tai
- diabetes ja vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä.

Tutkimustiedot, mukaan lukien sydämen ja verisuonten riskitekijät, sekä tulokset vaikutuksista sydän- ja verisuonitapahtumiin, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun suun kautta otettava vuorokausiannos on 4 kapselia: kaksi 998 mg:n kapselia kaksi kertaa päivässä.

Jos annos jää ottamatta, potilaan pitää ottaa se heti muistaessaan. Jos yksi vuorokausiannos jää ottamatta, seuraavaa annosta ei kuitenkaan pidä kaksinkertaistaa.

Iäkkäät (≥ 65 -vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella (ks. myös kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä ei suositella (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ikosapenttietyyliä < 18 vuoden ikäisille lapsille sydän- ja verisuonitapahtumien riskin vähentämiseen statiinihoitoa saavilla potilailla, joilla on suuri sydän- ja verisuonitautien riski ja kohonnut triglyseridipitoisuus sekä muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Antotapa

Suun kautta.

Vazkepa pitää ottaa aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

Potilaita pitää neuvoa nielemään kapselit kokonaisina rikkomatta, murskaamatta, liuottamatta ja pureskelematta niitä, jotta varmistetaan koko aiotun annoksen saaminen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kala- ja/tai äyriäisallergiat

Ikosapenttietyyliä saadaan kalaöljystä. Ei tiedetä, onko kalalle ja/tai äyriäisille allergisilla potilailla muita suurempi ikosapenttietyylistä aiheutuvien allergisten reaktioiden riski. Ikosapenttietyylin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä kalalle ja/tai äyriäisille.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuutta (ASAT) pitää seurata siten kuin kliinisesti on aiheellista ennen hoidon aloittamista ja asianmukaisin väliajoin hoidon aikana.

Eteisvärinä tai -lepatus

Ikosapenttietyyliin liittyy kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa suurentunut sairaalahoitoa vaativan eteisvärinän tai -lepatuksen riski. Eteisvärinän ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, joilla oli aiemmin ollut eteisvärinää tai -lepatusta (ks. kohta 4.8). Potilaita, etenkin niitä, joiden anamneesissa on oleellisia sairauksia, pitää seurata eteisvärinän tai eteislepatuksen kliinisten oireiden havaitsemiseksi (esim. hengenahdistus, sydämentykytys, pyörtyminen/huimaus, epä mukavat tuntemukset rintakehässä, verenpaineen muutos tai epäsäännöllinen syke). Sydänsähkökäyrä pitää tutkia, jos se on kliinisesti aiheellista.

Verenvuodot

Ikosapenttietyylihoitoon on liittynyt suurentunut verenvuotojen ilmaantuvuus. Ikosapenttietyylin kanssa samanaikaisesti antitromboottisia lääkkeitä eli trombosyyttien estäjiä, mukaan lukien asetyylisalisyylihappoa, ja/tai veren hyytymistä estäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi verenvuotojen riski, joten heitä pitää seurata säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.8).

Apuainesisältö

Sorbitoli (E420 ii)

Tämä lääkevalmiste sisältää 83 mg sorbitolia per kapseli. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI) ei saa antaa tätä lääkevalmistetta.

Maltitoli (E965 ii)

Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg maltitolia per kapseli.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Soijalesitiini

Tämä lääkevalmiste sisältää soijalesitiiniä. Soijalle tai maapähkinälle allergisten potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ikosapenttietyyliä tutkittiin annoksina neljä 998 mg:n kapselia/vrk seuraavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat tyypillisiä sytokromi P450 -entsyymien substraatteja: omepratsoli, rosiglitatsoni, varfariini ja atorvastatiini. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja ikosapenttietyylin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi ikosapenttietyylin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei hoidosta saatavan hyödyn katsota olevan riskejä suurempi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ikosapenttietyyli ihmisen rintamaitoon. Kirjallisuustutkimukset ovat osoittaneet, että aktiivinen metaboliitti eikosapentaenihappo (EPA) erittyy ihmisen rintamaitoon äidin ruokavalioon korreloivina pitoisuuksina. Saatavissa olevat toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet, että ikosapenttietyyli erittyy maitoon (ks. kohta 5.3).

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ikosapenttietyylihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ikosapenttietyylin käyttöön liittyviä ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole olemassa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ikosapenttietyylin farmakodynaamisen profiilin ja kliinisten tutkimusten haittavaikutustietojen perusteella sillä ei oletettavasti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja ikosapenttietyyliin liittyneitä haittavaikutuksia olivat verenvuodot (11,8 %), raajojen turvotus (7,8 %), eteisvärinä (5,8 %), ummetus (5,4 %), luuston ja lihasten kipu (4,3 %), kihti (4,3 %) ja ihottuma (3,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Haittavaikutusten raportointitiheydet on arvioitu sydän- ja verisuonitapahtumien hoitotuloksia koskeneessa pitkäkestoisessa tutkimuksessa, jossa tutkittavia seurattiin 4,9 vuotta (mediaani). Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Nielun turvotus	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Kihti	Yleinen
Hermosto	Makuhäiriöt ¹	Melko harvinainen
Sydän	Eteisvärinä tai -lepatus ²	Yleinen
Verisuonisto	Verenvuodot ²	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus ²	Yleinen
	Röyhtäily	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luuston ja lihasten kipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Raajojen turvotus	Yleinen

1 Makuhäiriöt kuvaavat ”sananmukaista” termiä: kalanmaku

2 Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot

Verenvuotoja esiintyi lumekontrolloidussa sydän- ja verisuonitapahtumien hoitotuloksia koskeneessa tutkimuksessa 11,8 %:lla ikosapenttietyyliä saaneista tutkittavista verrattuna 9,9 %:iin lumevalmistetta saaneista tutkittavista. Vakavia verenvuototapahtumia raportoitiin yleisemmin ikosapenttietyyliä kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla, kun näitä valmisteita annettiin yhdistelmänä samanaikaisen antitromboottisen lääkityksen kanssa (3,4 % vs. 2,6 %). Tutkittavilla, jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti antikoagulantteja/antitromboottisia lääkkeitä, esiintyvyys oli kuitenkin sama (0,2 %) (ks. kohta 4.4).

Ikosapenttietyylin käytön yhteydessä yleisimmin havaittuja verenvuototapahtumia olivat maha-suolikanavan verenvuodot (3,1 %), ruhjevammat (2,5 %), verivirtsaisuus (1,9 %) ja nenäverenvuoto (1,5 %).

Eteisvärinä/-lepatus

Eteisvärinää tai eteislepatusta todettiin lumekontrolloidussa sydän- ja verisuonitapahtumien hoitotuloksia koskeneessa tutkimuksessa 5,8 %:lla ikosapenttietyyliä saaneista tutkittavista verrattuna 4,5 %:iin lumevalmistetta saaneista tutkittavista. Sairaalahoitoa 24 tuntia tai pidempään vaatinutta eteisvärinää tai eteislepatusta todettiin 3 %:lla ikosapenttietyyliä saaneista tutkittavista verrattuna 2 %:iin lumevalmistetta saaneista tutkittavista. Eteisvärinää ja eteislepatusta raportoitiin yleisemmin ikosapenttietyyliä saaneilla kuin lumevalmistetta saaneilla tutkittavilla, joilla oli aiemmin ollut eteisvärinää tai eteislepatusta (12,5 % vs. 6,3 %) (ks. kohta 4.4).

Ummetus

Ummetusta esiintyi lumekontrolloidussa sydän- ja verisuonitapahtumien hoitotuloksia koskeneessa tutkimuksessa 5,4 %:lla ikosapenttietyyliä saaneista tutkittavista verrattuna 3,6 %:iin lumevalmistetta saaneista tutkittavista. Vakava ummetus oli ikosapenttietyyliä saaneilla tutkittavilla (0,1 %) ja lumevalmistetta saaneilla tutkittavilla (0,2 %) harvinaisempaa. Ummetuksen suhteellista ilmaantuvuutta on tässä tutkimuksessa voinut sekoittaa lumevalmisteen laksatiivinen jäännösvaikutus, joka johtui terapeuttista pienemmästä kevyen mineraaliöljyn annoksesta (4 ml).

Seuraavat haittavaikutukset on tunnistettu ikosapenttietyylin maailmanlaajuisessa käytössä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Koska näitä haittoja on ilmoitettu vapaaehtoisesti potilasjoukossa, jonka kokoa ei tiedetä, yleensä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintyvyyttä tai varmistaa syy-yhteyttä lääkkeelle altistumiseen: suurentunut veren triglyseridipitoisuus, nivelsärky, ripuli, epämukavat tuntemukset vatsassa ja raajakipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ikosapenttietyyliyliannokseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa tukitoimenpiteet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX06

Vaikutusmekanismi

Ikosapenttietyyli on omega-3-rasvahapon, eikosapentaenihapon (EPA), stabiili etyyliesteri. Sydän- ja verisuonitapahtumien vähenemiseen liittyviä ikosapenttietyylin vaikutusmekanismeja ei tunneta täysin. Mekanismeihin todennäköisesti liittyy monia tekijöitä, kuten parantunut lipoproteiiniprofiili ja siihen liittyvä runsaasti triglyseridiä sisältävien lipoproteiinien väheneminen, tulehdusta vähentävät vaikutukset ja antioksidanttivaikutus, vähentynyt makrofagien kertyminen, parantunut endoteelin toiminta, lisääntynyt sidekudoksen paksuus/stabiilius ja trombosyyttien kokkaroitumista estävät vaikutukset. Jokainen näistä mekanismeista voi vaikuttaa hyödyllisesti ateroskleroottisen plakin kehittymiseen, etenemiseen ja stabiloitumiseen sekä plakin repeytymisen seurauksiin. Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset tukevat EPA:n tällaisia hyötyjä. EPA:n systeemiset ja paikalliset tulehdusta vähentävät vaikutukset saattavat johtua tulehdusta edistävän arakidonihapon syrjäytymisestä, mikä

ohjaa kataboliaa eikosanoideista (kaksi kaksoissidosta sisältävät prostaglandiinit ja tromboksaanit sekä neljä kaksoissidosta sisältävät leukotrieenit) ei-tulehduksellisiin tai tulehdusta hillitseviin välittäjäaineisiin. Yksittäisten löydösten suoraa kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ikosapenttietyyli parantaa lipoproteiiniprofiilia siten, että se estää kolesterolia, rasvahappoja ja triglyseridejä syntetisoivia entsyymejä, lisää rasvahappojen beetaoksidaatiota ja vähentää mikrosomaalista kuljettajaproteiinia (MTP) ja siten vähentää maksassa triglyseridin ja VLDL-kolesterolin synteesiä ja vapautumista. Ikosapenttietyyli myös lisää lipoproteiinilipaasin ilmentymistä, mikä lisää triglyseridin poistumista verenkierrossa olevista VLDL-kolesterolin- ja kylomikronipartikkeleista. Potilailla, joiden triglyseridipitoisuus on koholla, ikosapenttietyyli pienentää triglyseridien, VLDL-kolesterolin, jäännöshiukkasten (remnant lipoprotein) kolesterolin ja tulehdusmerkkiaineiden, kuten C-reaktiivisen proteiinin, pitoisuutta. Triglyseridien vähenemisellä näyttää kuitenkin olevan vain vähäinen osuus ikosapenttietyylin sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä vähentävässä vaikutuksessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

REDUCE-IT oli monikansallinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu, tapahtumaohjattu tutkimus, johon otettiin mukaan 8 179 (4 089 ikosapenttietyylihoitoon, 4 090 lumehoitoon) statiinihoitoa saanutta aikuista potilasta, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli $> 1,03$ mmol/l (40 mg/dl), mutta $\leq 2,59$ mmol/l (100 mg/dl), ja joiden triglyseridipitoisuus oli kohtalaisesti koholla ($\geq 1,53$ mmol/l, mutta $< 5,64$ mmol/l [≥ 135 mg/dl, mutta < 500 mg/dl]), mikä mitattiin potilaiden seulonnassa eli ennen tutkimukseen mukaan tuloa tehdyllä potilaan soveltuvuutta tutkimukseen selvittäneellä käynnillä ja joko varmistettu sydän- ja verisuonitauti (70,7 %) tai diabetes ja muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (29,3 %). Potilaan varmistetuksi sydän- ja verisuonitautiksi määriteltiin vähintään 45 vuoden ikä ja aiempi dokumentoitu sepelvaltimotauti, aivoverisuoni- tai kaulavaltimotauti tai perifeeristen valtimoiden tauti. Muiksi riskiryhmien potilaiksi määriteltiin vähintään 50 vuoden ikäiset ja lääkehoitoa vaativaa diabetesta sairastavat, joilla on vähintään yksi muu riskitekijä (eli korkea verenpaine tai verenpainelääkkeen käyttö, ikä vähintään 55 vuotta (miehet) tai vähintään 65 vuotta (naiset), pieni HDL-kolesterolipitoisuus, tupakointi, kohonnut erittäin herkän C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus, munuaisten vajaatoiminta, mikro- tai makroalbuminuria, retinopatia tai pienentynyt nilkka-olkavarsipainesuhde). Potilaat ohjattiin satunnaisesti suhteessa 1:1 joko ikosapenttietyyli- tai lumehoitoon (neljä kapselia päivässä). Seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta. Potilaista kaikkiaan 99,8 %:lla elintoimintoja seurattiin tutkimuksen loppuun tai potilaan kuolemaan saakka.

Lähtötilanteessa potilaiden ominaisuudet olivat tasapainossa ryhmien kesken. Iän mediaani lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 44–92 vuotta), 46 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 28,8 % oli naisia. Tutkimusjoukosta 90,2 % oli valkoihoisia, 5,5 % oli aasialaisia, 4,2 % oli tunnistettu etniseltä taustaltaan latinalaisamerikkalaisiksi ja 1,9 % oli mustaihoisia. Potilaiden aiempia sydän- ja verisuonitautien diagnooseja olivat 46,7 %:lla aiempi sydäninfarkti, 9,2 %:lla oireinen perifeerinen valtimotauti ja 6,1 %:lla aiemmin havaitsematon aivohalvaus tai TIA-kohtaus. Valikoituja muita riskitekijöitä lähtötilanteessa olivat korkea verenpaine (86,6 %), diabetes mellitus (0,7 %:lla tyyppi 1; 57,8 %:lla tyyppi 2), eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (22,2 %), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (17,7 %) ja päivittäinen tupakointi (15,2 %). Useimmat potilaat käyttivät lähtötilanteessa kohtalaisen tehokasta (63 %) tai tehokasta (31 %) statiinihoitoa. Suurin osa potilaista käytti lähtötilanteessa vähintään yhtä muuta sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettävää lääkevalmistetta, mukaan lukien trombosyyttien estäjiä ja/tai antitromboottista lääkevalmistetta (85,5 %), beetasalpaajia (70,7 %), verenpainelääkkeitä (95,2%), angiotensiinikonvertaasin estäjiä (ACE:n estäjiä) (51,9 %) tai angiotensiinireseptorin salpaajia (26,9 %); 77,5 % käytti ACE:n estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa. Tutkimussuunnitelmassa suljettiin pois PCSK9:n estäjiä käyttävät potilaat. Lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä stabiilina peruslääkityksenä käyttävillä LDL-kolesterolin mediaani (Q1, Q3) oli lähtötilanteessa 1,9 [1,6; 2,3] mmol/l (75,0 [62,0; 89,0] mg/dl); keskiarvo (keskihajonta) oli 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). Lipidipitoisuutta pienentävää lääkitystä stabiilina

peruslääkityksenä käytävillä triglyseridien paastoarvon mediaani (Q1, Q3) oli 2,4 [2,0; 3,1] mmol/l (216,0 [176,0; 272,5] mg/dl); keskiarvo (keskihajonta) oli 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

Ikosapenttietyyli vähensi merkittävästi ensisijaisten yhdistettyjen päätetapahtumien riskiä (aika ensimmäiseen sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, sydäninfarkti, aivohalvaukseen, sepelvaltimoiden revaskularisaatioon tai sairaalahoitoon epästabiliin angina pectoriksen vuoksi; $p < 0,0001$) ja keskeisten toissijaisten yhdistettyjen päätetapahtumien riskiä (aika ensimmäiseen sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen; $p < 0,0001$). Tehon ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset esitetään taulukossa 2. Keskeisen toissijaisen yhdistettyjen päätetapahtumien kumulatiivisen ilmaantuvuuden Kaplan–Meierin estimaatit esitetään aikajanalla kuvassa 1.

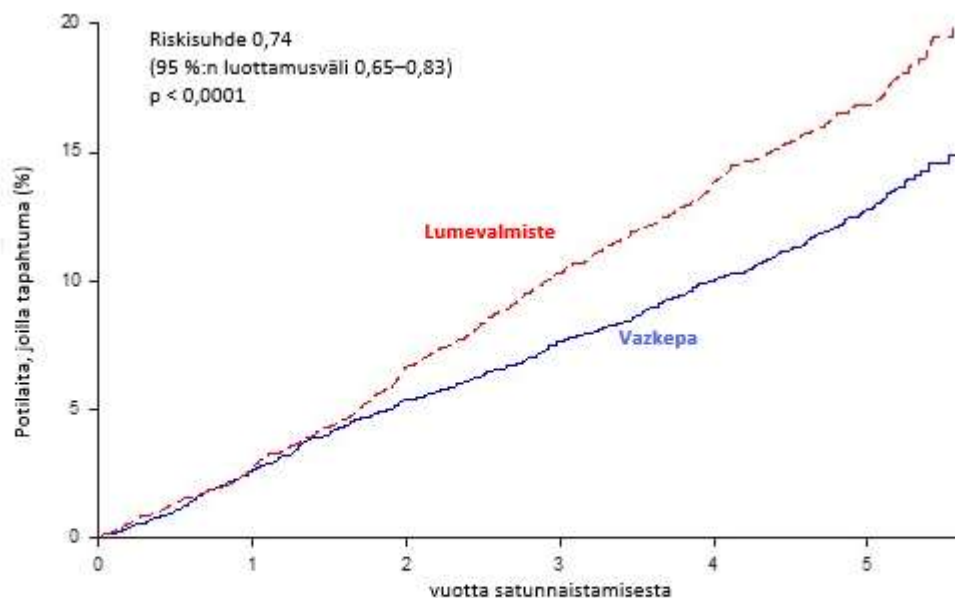
Taulukko 2. Ikosapenttietyylin vaikutus ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman ilmaantumiseen kuluneeseen aikaan REDUCE-IT-tutkimuksessa potilailla, joiden triglyseridipitoisuus on koholla ja joilla on sydän- ja verisuonitauti tai diabetes ja muita riskitekijöitä

	Ikosapenttietyyli	Lumevalmiste	Ikosapenttietyyli vs lumevalmiste
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus, sepelvaltimon revaskularisaatio, sairaalahoito epästabiliin angina pectoriksen vuoksi (viisikohtainen MACE*-tapahtuma)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68; 0,83)
Keskeinen toissijainen yhdistetty päätetapahtuma			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus (kolmekohtainen MACE*-tapahtuma)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65; 0,83)
Muut toissijaiset päätetapahtumat			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema ^[1]	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66; 0,98)
Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema ^[2]	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74; 1,02)
Kuolemaan johtanut tai johtamaton sydäninfarkti	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58; 0,81)
Kuolemaan johtanut tai	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55; 0,93)

	Ikosapenttietyyli	Lumevalmiste	Ikosapenttietyyli vs lumevalmiste
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
johtamaton aivohalvaus			
Välitön tai kiireellinen sepelvaltimon revaskularisaatio	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55; 0,78)
Sepelvaltimon revaskularisaatio ^[3]	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58; 0,76)
Sairaalahoito epästabiliin angina pectoriksen vuoksi ^[4]	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53; 0,87)

[1] Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema käsittää todetut sydän- ja verisuoniperäiset kuolemat sekä kuolemat, joiden syytä ei selvitetty.
[2] Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema tai kokonaiskuolleisuus ei ole osa ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa eikä keskeistä toissijaista yhdistettyä päätetapahtumaa.
[3] Ennalta määritelty yhdistetty toissijainen päätetapahtuma käsittää välittömän tai kiireellisen revaskularisaation ($p < 0,0001$); sepelvaltimon revaskularisaatiot sisältyvät kaikkiin revaskularisaatioihin ja määriteltiin ennalta kolmassijaiseksi päätetapahtumaksi.
[4] Määritelty invasiivisella/ei-invasiivisella tutkimuksella sydänlihaksen iskemian aiheuttamaksi ja kiireellistä sairaalahoitoa vaativaksi.
* MACE = vakava sydän- ja verisuonihaittatapahtuma (major adverse cardiovascular event)

Kuva 1. REDUCE-IT-tutkimuksen keskeisen toissijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ilmaantuvuuden Kaplan–Meierin estimaatit



Riskiryhmän potilaiden lkm

Lumevalmiste	4090	3837	3500	3002	2542	1487
Vazkepa	4089	3881	3565	3115	2681	1562

Keskeinen toissijainen yhdistetty päätetapahtuma käsitti sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, sydäninfarktin tai aivohalvauksen (kolmekohtainen MACE-tapahtuma)

Triglyseridi- ja LDL-kolesteroliarvojen mediaani oli lähtötilanteessa samankaltainen ikosapenttietyyliryhmässä ja lumeryhmässä. Triglyseridipitoisuuden muutoksen mediaani lähtötilanteesta 1 vuoteen saakka oli ikosapenttietyyliryhmässä -0,4 mmol/l (-39 mg/dl, -18 %) ja lumeryhmässä 0,1 mmol/l (5 mg/dl, 2 %). LDL-kolesterolipitoisuuden muutoksen mediaani lähtötilanteesta 1 vuoteen saakka oli ikosapenttietyyliryhmässä 0,1 mmol/l (2 mg/dl, 3 %) ja lumeryhmässä 0,2 mmol/l (7 mg/dl, 10 %). Ikosapenttietyylihoidon sydän- ja verisuonitautien hoitotulosta koskevan tehon ennalta määritellyt analyysit REDUCE-IT-tutkimuksessa osoittivat, että lähtötilanteen tai tutkimuksen aikana saavutettujen triglyseridi- tai LDL-kolesterolipitoisuuksien perusteella triglyseridi- tai LDL-kolesterolivasteen ja sydän- ja verisuonitautia koskevan tehon välillä ei ollut korrelaatiota tai korrelaatio oli vähäinen. Ks. lisätietoja vaikutusmekanismista kohdasta 5.1.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ikosapenttietyylin käytöstä hypertriglyseridemian hoidossa ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskin vähentämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ikosapenttietyyli de-esteröityy imeytymisprosessin aikana, ja aktiivinen metaboliitti EPA imeytyy ohutsuoletta ja siirtyy systeemiseen verenkiertoon pääasiassa imusuoniston rintatiehyen kautta. EPA:n huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 5 tuntia suun kautta otettujen ikosapenttietyyliannosten jälkeen.

Ikosapenttietyyliä annettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa aterian yhteydessä tai jälkeen; ruokailun vaikutusta ei tutkittu (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

EPA:n keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 88 litraa. Valtaosa plasmassa kiertävästä EPA:sta inkorporoituu fosfolipideihin, triglyserideihin ja kolesteryyliestereihin, ja < 1 % on esteröitymättömänä rasvahappona. Yli 99 % esteröitymättömästä EPA:sta sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

EPA metaboloituu pääasiassa maksassa beetaoksidation kautta samalla tavoin kuin ruokavalion rasvahapot. Beetaoksidatio pilkkoo EPA:n pitkät hiiliketjut asetyylikoentsyymi A:ksi, joka muuntuu Krebsin kierrossa energiaksi. Sytokromi P450 -välitteinen metabolia on EPA:n eliminaation vähäisempi reitti. EPA:n kokonaispuhdistuma plasmasta on vakaassa tilassa 684 ml/h. EPA:n eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 89 tuntia. Ikosapenttietyyli ei erity munuaisten kautta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Triglyseridipitoisuus / väheneminen hypertriglyseridemiassa

Kahdessa faasin III tutkimuksessa havaittiin, että EPA:n pitoisuuden plasmassa tai veren punasoluissa ja triglyseridipitoisuuden pienenemisen välillä on lineaarinen suhde.

Sydän- ja verisuonitapahtumien riskin väheneminen

Ensisijaisen (viisikohtaisen) ja keskeisen toissijaisen (kolmekohtaisen) MACE-päätetapahtumien analyysit viittaavat siihen, että hoidonaikaiset lipoproteiinipitoisuuden muutokset vaikuttivat vähän

sydän- ja verisuonitapahtumien riskin vähenemiseen, kun taas hoidonaikaiset vakaan tilan EPA-pitoisuudet seerumissa vastasivat valtaosasta REDUCE-IT-tutkimuksessa havaitusta suhteellisen riskin pienenemisestä. Seerumin EPA-pitoisuus oli lähtötilanteessa 26 mikrog/ml; vertailussa potilaisiin, joiden hoidonaikainen vakaan tilan EPA-pitoisuus seerumissa oli alle 100 mikrog/ml, niiden potilaiden sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joiden EPA-pitoisuus hoidon aikana oli ≥ 175 mikrog/ml, oli $> 50\%$ pienempi.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ikosapenttietyylin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Ikosapenttietyylillä tehdyssä hyvin kontrolloidussa sydän- ja verisuonitapahtumien hoitotuloksia koskeneessa tutkimuksessa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvinnut rutiiniluonteisesti muuttaa.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65 -vuotiaat)

Ikosapenttietyylin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla. Ikosapenttietyylillä tehdyissä hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvinnut rutiiniluonteisesti muuttaa.

Pediatriset potilaat

Ikosapenttietyylin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriassa tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistä ja kehitystä koskeneissa tutkimuksissa käytetyistä suurimmista annoksista ei havaittu aiheutuneen haittavaikutuksia rotille tai kaniineille, kun annos oli noin 6–8-kertainen ihmisen vastaavaan annokseen verrattuna kehon pinta-alan perusteella. Rotan alkioilla ja sikiöillä tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia, kun altistukset olivat 6,9-kertaiset kliiniseen altistukseen verrattuna (AUC-arvon perusteella).

Eläinkokeet osoittavat, että ikosapenttietyyli läpäisee istukan ja että sitä on sikiön plasmassa.

Eläinkokeet osoittavat, että ikosapenttietyyli erittyy maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

all-*rac*- α -Tokoferoli

Kapselin kuori

Liivate

Glyseroli

Nestemäinen maltitoli (E 965 ii)

Nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön) (E 420 ii)

Puhdistettu vesi

Soijalesitiini

Painoväri

Titaanidioksidi
Propyleeniglykoli
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheksinen polyeteenipurkki (HDPE), jossa polypropeeninen induktiosinetöity turvasuljin ja joka sisältää 120 pehmeää kapselia.

Pakkauskoko: pahvikotelo sisältää yhden purkin tai kolme purkkia.

Yksittäispakattu PVC/PCTFE/Al-läpipainopakkaus, jossa 4 x 2 pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
88 Harcourt Street
Dublin 2, D02DK18
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1524/001
EU/1/20/1524/002
EU/1/20/1524/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuu 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House, Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KARTONKIKOTELO: 1 purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vazkepa 998 mg pehmeät kapselit
ikosapenttietyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 998 mg ikosapenttietyyliä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää maltitolia (E 965 ii), sorbitolia (E 420 ii) ja soijalesitiiniä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä

120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele kapselit kokonaisina.

Älä riko, murskaa, liuota äläkä pureskele tabletteja.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1524/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VAZKEPA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KARTONKIKOTELO: 3 purkkia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vazkepa 998 mg pehmeät kapselit
ikosapenttietyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 998 mg ikosapenttietyyliä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää maltitolia (E 965 ii), sorbitolia (E 420 ii) ja soijalesitiiniä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä

360 (3 purkkia, joista jokaisessa 120) kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele kapselit kokonaisina.

Älä riko, murskaa, liuota äläkä pureskele tabletteja.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1524/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VAZKEPA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vazkepa 998 mg pehmeät kapselit
ikosapenttietyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 998 mg ikosapenttietyyliä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää maltitolia (E 965 ii), sorbitolia (E 420 ii) ja soijalesitiiniä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä

120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele kapselit kokonaisina.

Älä riko, murskaa, liuota äläkä pureskele tabletteja.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1524/001
EU/1/20/1524/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VAZKEPA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTUJEN LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vazkepa 998 mg pehmeät kapselit
ikosapenttietyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 998 mg ikosapenttietyyliä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää maltitolia (E 965 ii), sorbitolia (E 420 ii) ja soijalesitiiniä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä

4 x 2 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele kapselit kokonaisina.

Älä riko, murskaa, liuota äläkä pureskele tabletteja.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1524/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VAZKEPA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vazkepa 998 mg kapselit
ikosapenttietyyli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1. päivä
1. annos
2. annos

2. päivä
1. annos
2. annos

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vazkepa 998 mg pehmeät kapselit ikosapenttietyyli

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vazkepa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vazkepa-valmistetta
3. Miten Vazkepa-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vazkepa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vazkepa on ja mihin sitä käytetään

Vazkepa-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on ikosapenttietyyli, joka on kalaöljystä saatava erittäin puhdas omega-3-rasvahappo.

Vazkepa pienentää veren triglyseridipitoisuutta (triglyseridit ovat tietynlaisia rasvoja) ja sitä käytetään statiinien (veren kolesterolipitoisuutta pienentävien lääkkeiden) kanssa ennalta ehkäisemään sydän- ja verisuonitapahtumia, joita voivat olla

- sydäninfarkti
- aivohalvaus
- sydän- ja verisuonitaudista johtuva kuolema.

Vazkepa-valmistetta käytetään aikuisille, joiden veren triglyseridipitoisuus on suuri ja joilla on jo ennustaan sydäntauti tai joilla on diabetes ja muita sairauksia, joiden vuoksi sydän- ja verisuonitapahtumien riski on tavanomaista suurempi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vazkepa-valmistetta

Älä ota Vazkepa-valmistetta

- jos olet **allerginen ikosapenttietyylille**, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Vazkepa-valmistetta

- jos olet **allerginen kalalle tai äyriäisille**
- jos sinulla on **maksavaivoja**

- jos sinulla on **sydämen rytmihäiriöitä** (eteisvärinää tai eteislepatusta)
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (antikoagulantteja), verihiiutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä tai sinulla on **verenvuotoriski**.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin kanssa.

Verikokeet

Lääkäri saattaa otattaa verikokeita hoidon aikana tarkistaakseen, ettei sinulla ole maksan häiriöitä ja miten veresi hyytyy.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Vazkepa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jos olet ottanut Vazkepa-valmisteen kanssa samaan aikaan muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat veren hyytymiseen, kuten verenohennuslääkettä (antikoagulanttia), sinulta otetaan verikokeita hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Vazkepa-valmisteen käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa, ellei lääkäri kehota käyttämään sitä.

Imetys

Vazkepa-valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa, koska vaikutuksia vauvaan ei tiedetä. Lääkäri auttaa sinua punnitsemaan hoidon hyötyjä vauvalle imetyksestä mahdollisesti aiheutuviin riskeihin nähden.

Hedelmällisyys

Keskustele lääkärin kanssa hedelmällisyydestä hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Vazkepa sisältää maltitolia, sorbitolia ja soijalesitiiniä

Maltitoli (E 965 ii)

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Sorbitoli (E 420 ii)

Tämä lääkevalmiste sisältää 83 mg sorbitolia per kapseli.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

Soijalesitiini

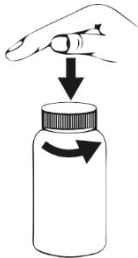
Tämä lääke sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen soijalle tai maapähkinälle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Vazkepa-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Älä muuta annostasi keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Miten purkki avataan

Paina kierrekorkki alas ja käännä sitä vastapäivään.



Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suositteltu annos on kaksi kapselia suun kautta kaksi kertaa päivässä aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

Niele kapselit kokonaisina. **Älä** riko, murskaa, liuota äläkä pureskele kapseleita.

Käyttö iäkkäille

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. He voivat ottaa tavanomaisen suositellun annoksen.

Jos otat enemmän Vazkepa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos vahingossa otat enemmän kapseleita kuin lääkäri on määrännyt, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin saadaksesi neuvoja.

Jos unohdat ottaa Vazkepa-valmistetta

Jos annos jää ottamatta, ota se heti, kun muistat. Jos lääkeannoksen ottaminen unohtuu koko päivän ajaksi, ota seuraava annos tavanomaisena ajankohtana. **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos lopetat Vazkepa-valmisteen ottamisen

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteyttä lääkäriin

- jos sinulle ilmaantuu sydämentykytystä tai sydämen rytmihäiriöitä. Nämä voivat olla oireita vakavasta sairaudesta nimeltään eteisvärinä. Se on **yleinen** haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):
- jos sinulle tulee herkästi mustelmia tai verenvuoto ei tyrehdy. Nämä ovat **hyvin yleisiä** haittavaikutuksia (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä). Verenvuodon riski voi lisääntyä, jos käytät myös verenohennuslääkkeitä.

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista, **hakeudu lääkäriin**. Nämä voivat olla oireita vakavasta tilasta nimeltään **yliherkkyys**, joka voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Se on **melko harvinainen** haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- hengitysvaikeudet
- puristava tai karheuden tunne kurkussa
- huulten turpoaminen
- nokkosihottuma (koholla olevia kyhmyjä iholla)
- ihottuma ja ihon kutina
- mahakipu tai -krampit
- ripuli
- pahoinvointi ja oksentelu.

Muita mahdollisesti ilmeneviä haittavaikutuksia

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- käsien, käsivarsien, säärten ja jalkaterien turpoaminen
- lihas-, luu- tai nivelkipu
- kihti (virtsaehapon kertymisestä aiheutuva kivulias nivelten turpoaminen)
- ihottuma
- ummetus
- röyhtäily.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- paha maku suussa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vazkepa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä tai läpipainopakkauksen kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vazkepa sisältää

- **Vaikuttava aine** on ikosapenttietyyli. Yksi Vazkepa-kapseli sisältää 998 mg ikosapenttietyyliä.
- Muut aineet ovat
 - all-*rac*- α -Tokoferoli, liivate, glyseroli, nestemäinen maltitoli (E 965 ii), nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön) (E 420 ii), puhdistettu vesi ja soijalesitiini (ks. kohta 2 Vazkepa sisältää maltitolia, sorbitolia ja soijalesitiiniä).
 - painoväri: titaanidioksidi, propyleeniglykoli, hypromelloosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Pakkaus sisältää pitkänomaisia pehmeitä kapseleita, joiden koko on 25 x 10 mm, joissa on valkoisella painovärillä merkintä ”IPE” ja joissa on vaaleankeltaisen tai meripihkanruskean kuoren sisällä väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä.

Purkit sisältävät 120 kapselia, ja ne ovat valkoisia 300 kuutiosenttimetrin suurttiheyksellisiä polyeteenipurkkeja (HDPE), joissa on polypropeeninen induktiosinetöity turvasuljin. Pakkauskoko: Puhvikotelo sisältää yhden purkin tai kolme purkkia.

Läpipainopakkaukset sisältävät 4 x 2 kapselia yksittäispakatuissa PVC/PCTFE/Al-läpipainopakkausissa.

Myyntiluvan haltija

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
88 Harcourt Street
Dublin 2, D02DK18
Irlanti

Valmistaja

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House, Strand Road
Portmarnock,
Co. Dublin
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tél/Tel: 0800-75394
AmarinConnect@amarincorp.eu

Lietuva

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353(0)16915000
AmarinConnect@amarincorp.eu

България

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Тел.: +353(0)16915000
AmarinConnect@amarincorp.eu

Luxembourg/Luxemburg

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tél/Tel: +353(0)16915000
AmarinConnect@amarincorp.eu

Česká republika

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tlf: +353(0)16915000
AmarinConnect@amarincorp.eu

Magyarország

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel.: +353(0)16915000
AmarinConnect@amarincorp.eu

Danmark

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tlf: +46-84-4685033
AmarinConnect@amarincorp.eu

Malta

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353(0)16915000
AmarinConnect@amarincorp.eu

Deutschland

Amarin Germany GmbH

Tel: 0800-0008975

AmarinConnect@amarincorp.eu**Eesti**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Ελλάδα**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Τηλ: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**España**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 900806101

AmarinConnect@amarincorp.eu**France**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tél: 0800-991006

AmarinConnect@amarincorp.eu**Hrvatska**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Ireland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Ísland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Sími: +46-84-4685033

AmarinConnect@amarincorp.eu**Italia**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Κύπρος**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Τηλ: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Latvija**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Nederland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-0228734

AmarinConnect@amarincorp.eu**Norge**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tlf: +46 84 468 5033

AmarinConnect@amarincorp.eu**Österreich**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-281516

AmarinConnect@amarincorp.eu**Polska**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel.: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Portugal**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**România**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Slovenija**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Slovenská republika**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu**Suomi/Finland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Puh/Tel: +46-84-4685033

AmarinConnect@amarincorp.eu**Sverige**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +46-84-4685033

AmarinConnect@amarincorp.eu**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-0478673

so AmarinConnect@amarincorp.eu

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLTA EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ikosapenttietyyliä koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saadut nielun turvotusta käsittelevät tiedot, jotka kahdessa tapauksessa sisältävät läheisen ajallisen yhteyden ja oireen uusiutumisen lääkehoidon uudelleen aloittamisen jälkeen (positiivinen re-challenge), PRAC katsoo, että ikosapenttietyylin ja nielun turvotuksen välisen syy-yhteyden mahdollisuus on vähintään kohtalainen. PRAC tuli siihen johtopäätökseen, että ikosapenttietyyliä sisältävien valmisteiden valmistetietoja on korjattava sen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ikosapenttietyyliä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ikosapenttietyyliä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.