

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vazkepa 998 mg, capsule molle

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 998 mg d'icosapent éthyl.

### Excipients à effet notoire :

Chaque capsule contient 30 mg de maltitol (E965 ii), 83 mg de sorbitol (E420 ii) et de la lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle (capsule)

Capsule molle oblongue de 25 x 10 mm, avec la mention « IPE » imprimée à l'encre blanche, avec une enveloppe de couleur jaune pâle à ambre contenant un liquide incolore à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vazkepa est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statines présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) et

- une maladie cardiovasculaire établie, ou
- un diabète, et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.

Pour les détails, y compris les facteurs de risque cardiovasculaire, et les résultats de l'étude concernant les effets sur les événements cardiovasculaires, voir rubrique 5.1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose orale quotidienne recommandée est de 4 capsules, prise sous forme de deux capsules de 998 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, les patients doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Cependant, si une dose quotidienne est oubliée, la prochaine dose ne doit pas être doublée.

#### *Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune réduction de dose n'est recommandée (voir également rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune réduction de dose n'est recommandée (voir également rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'icosapent éthyl chez les enfants âgés de < 18 ans pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par statines présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé et d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

### Mode d'administration

Voie orale.

Vazkepa doit être pris pendant ou après un repas.

Afin d'assurer que la dose totale prévue est reçue, les patients doivent être informés d'avaler les capsules entières sans les casser, les écraser, les dissoudre ou les mâcher.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Allergies au poisson et/ou crustacés

L'icosapent éthyl est obtenu à partir d'huile de poisson. On ne sait pas si les patients souffrant d'allergies au poisson et/ou crustacés sont exposés à un risque accru de réaction allergique à l'icosapent éthyl. L'icosapent éthyl doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une hypersensibilité connue au poisson et/ou crustacés.

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, les concentrations d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) doivent faire l'objet d'une surveillance en fonction de l'indication clinique, avant le début du traitement et à intervalles appropriés pendant le traitement.

#### Fibrillation auriculaire ou flutter

L'icosapent éthyl a été associé à un risque accru de fibrillation auriculaire ou flutter nécessitant une hospitalisation au cours d'une étude en double-aveugle contrôlée versus placebo. L'incidence de la fibrillation auriculaire était plus importante chez les patients ayant eu un antécédent de fibrillation auriculaire ou flutter (voir rubrique 4.8). Une surveillance visant à identifier tout signe clinique de fibrillation ou flutter auriculaire (dyspnée, palpitations, syncope/vertiges, gêne thoracique, variation de la pression artérielle ou pouls irrégulier, par ex.) doit être mise en place, en particulier chez les patients présentant des antécédents de ce type. L'examen électrocardiographique doit être réalisé lorsque l'état clinique le nécessite.

#### Saignement

Le traitement par l'icosapent éthyl a été associé à une incidence accrue de saignement. Les patients prenant de l'icosapent éthyl associé à des agents antithrombotiques, c'est-à-dire des agents antiplaquettaires, incluant l'acide acétylsalicylique, et/ou des anticoagulants, peuvent être exposés à un risque accru de saignement et devront faire l'objet d'une surveillance périodique (voir rubrique 4.8).

## Teneur en excipients

### Sorbitol (E420 ii)

Ce médicament contient 83 mg de sorbitol par capsule. L'effet additif en cas d'administration concomitante de médicaments contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport de sorbitol (ou de fructose) par l'alimentation doivent être pris en compte.

Le sorbitol contenu dans les médicaments administrés par voie orale peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments per os administrés de manière concomitante.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

### Maltitol (E965 ii)

Ce médicament contient 30 mg de maltitol par capsule.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

### Lécithine de soja

Ce médicament contient de la lécithine de soja. Les patients allergiques au soja ou aux cacahuètes ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'icosapent éthyl a été étudié à une dose de quatre capsules de 998 mg/jour avec les médicaments suivants, qui sont des substrats typiques des enzymes du cytochrome P450 : oméprazole, rosiglitazone, warfarine et atorvastatine. Aucune interaction n'a été observée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'icosapent éthyl chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet néfaste direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser l'icosapent éthyl pendant la grossesse à moins que le bénéfice de son utilisation ne soit plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

On ne sait pas si l'icosapent éthyl est excrété dans le lait humain. Des études provenant de la littérature ont montré que le métabolite actif acide eicosapentaénoïque (EPA) est excrété dans le lait humain à des taux qui corrélaient avec l'alimentation maternelle. Les données toxicologiques disponibles chez les rats ont montré que l'icosapent éthyl est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Il convient de décider si l'allaitement doit être interrompu ou si le traitement par l'icosapent éthyl doit être interrompu/ne doit pas être initié en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur la fertilité chez l'homme provenant de l'utilisation de l'icosapent éthyl. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet néfaste direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base des profils pharmacodynamiques et des données sur les effets indésirables issues d'études cliniques, on estime que l'icosapent éthyl n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à l'icosapent éthyl étaient le saignement (11,8 %), l'œdème périphérique (7,8 %), la fibrillation auriculaire (5,8 %), la constipation (5,4 %), la douleur musculo-squelettique (4,3 %), la goutte (4,3 %) et le rash (3,0 %).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence et classe de systèmes d'organes. Les fréquences des effets indésirables rapportés ont été estimées à partir d'une étude sur le long terme portant sur les résultats cardiovasculaires lors de laquelle les participants ont été observés pendant une durée de suivi médiane de 4,9 ans. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 1 liste les effets indésirables.

**Tableau 1 Effets indésirables**

Classe de Systèmes d'Organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Gonflement pharyngé	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Goutte	Fréquent
Affections du système nerveux	Dysgueusie <sup>1</sup>	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation ou flutter auriculaire <sup>2</sup>	Fréquent
Affections vasculaires	Saignement <sup>2</sup>	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation <sup>2</sup>	Fréquent
	Éructation	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculo-squelettique	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fréquent

1 Dysgueusie décrit le terme "verbatim" : goût de poisson

2 Voir la rubrique « Description de certains effets indésirables »

##### Description de certains effets indésirables

###### *Saignement*

Le saignement a été rapporté chez 11,8 % des sujets recevant de l'icosapent éthyl dans une étude portant sur les résultats cardiovasculaires contrôlée versus placebo, contre 9,9 % des sujets recevant le placebo. Des saignements graves ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets recevant de l'icosapent éthyl que chez ceux recevant le placebo lors de l'administration concomitante de médicaments antithrombotiques (3,4 % vs 2,6 %), mais sont survenus à un taux identique (0,2 %) chez les sujets ne prenant pas de médicament anticoagulants/antiplaquettaires concomitants (voir rubrique 4.4).

Les événements hémorragiques les plus fréquemment observés avec l'icosapent éthyl étaient le saignement gastro-intestinal (3,1 %), la contusion (2,5 %), l'hématurie (1,9 %) et l'épistaxis (1,5 %).

#### *Fibrillation/flutter auriculaire*

La fibrillation auriculaire ou le flutter auriculaire a été rapporté(e) chez 5,8 % des sujets recevant de l'icosapent éthyl dans une étude portant sur les résultats cardiovasculaires contrôlée versus placebo, contre 4,5 % des sujets recevant le placebo. Une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire nécessitant une hospitalisation pendant au moins 24 heures est apparu(e) chez 3 % des sujets traités par l'icosapent éthyl contre 2 % des sujets recevant le placebo. La fibrillation auriculaire et le flutter auriculaire ont été rapportés plus fréquemment chez les sujets présentant des antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire recevant de l'icosapent éthyl que chez ceux recevant le placebo (12,5 % vs 6,3 %) (voir rubrique 4.4).

#### *Constipation*

La constipation a été rapportée chez 5,4 % des sujets recevant de l'icosapent éthyl dans une étude portant sur les résultats cardiovasculaires contrôlée versus placebo, contre 3,6 % des sujets recevant le placebo. La constipation sévère était moins fréquente sous icosapent éthyl (0,1 %) que sous placebo (0,2 %). L'incidence relative de la constipation dans cette étude peut avoir été confondue avec un effet laxatif résiduel du placebo qui comprenait une dose infra-thérapeutique d'huile minérale légère (4 mL).

Les effets indésirables suivants ont été identifiés de l'utilisation après commercialisation de l'icosapent éthyl au niveau mondial. Ces effets étant rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet liée à l'exposition au médicament de façon fiable : triglycérides sanguins augmentés, arthralgie, diarrhée, gêne abdominale et douleur dans les membres.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique pour un surdosage de l'icosapent éthyl. En cas de surdosage, le patient doit être traité de façon symptomatique et des mesures de soutien doivent être instaurées si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiants, Autres hypolipémiants, Code ATC : C10AX06

#### Mécanisme d'action

L'icosapent éthyl est un ester éthylique stable de l'acide gras oméga-3 acide eicosapentaénoïque (EPA). Les mécanismes d'action de l'icosapent éthyl contribuant à une réduction des événements cardiovasculaires ne sont pas entièrement élucidés. Les mécanismes sont probablement multifactoriels et incluent un profil des lipoprotéines amélioré avec une réduction des lipoprotéines riches en triglycérides, des effets anti-inflammatoires et antioxydants, la réduction de l'accumulation des macrophages, une fonction endothéliale améliorée, une chape fibreuse d'épaisseur/de stabilité

augmentée et des effets antiplaquettaires. Chacun de ces mécanismes peut influencer de façon bénéfique le développement, la progression et la stabilisation des plaques d'athérome, ainsi que les conséquences de la rupture des plaques. Des études précliniques et cliniques confirment ces bénéfices avec l'EPA. Les effets anti-inflammatoires systémiques et localisés de l'EPA résultent potentiellement du déplacement de l'acide arachidonique (AA) pro-inflammatoire, orientant le catabolisme des eicosanoïdes (prostaglandines de la série indice<sub>2</sub>, thromboxanes et leucotriènes de la série indice<sub>4</sub>) vers des médiateurs non inflammatoires ou anti-inflammatoires. Cependant, la signification clinique directe des résultats individuels n'est pas claire.

### Effets pharmacodynamiques

L'icosapent éthyl améliore le profil des lipoprotéines en supprimant les enzymes synthétisant le cholestérol, les acides gras et les triglycérides (TG), en augmentant la  $\beta$ -oxydation des acides gras et en réduisant la protéine de transfert des triglycérides microsomique (MTTP), entraînant une diminution des triglycérides hépatiques et la synthèse et libération de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). L'icosapent éthyl augmente aussi l'expression de la lipoprotéine lipase entraînant l'élimination accrue des TG des particules de VLDL et de chylomicrons en circulation. Chez les patients ayant un taux de TG élevé, l'icosapent éthyl baisse les TG, les VLDL, le cholestérol des lipoprotéines restantes et les taux de marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive. La réduction des TG apparaît cependant n'apporter qu'une contribution mineure à la réduction du risque d'événements cardiovasculaires avec l'icosapent éthyl.

### Efficacité et sécurité cliniques

REDUCE-IT était une étude multinationale, en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, événementielle conduite chez 8 179 (4 089 icosapent éthyl, 4 090 placebo) patients adultes traités par statines inclus avec un taux de lipoprotéines de basse densité-cholestérol (LDL-C)  $> 1,03$  mmol/l (40 mg/dl) et  $\leq 2,59$  mmol/l (100 mg/dl) et un taux de triglycérides (TG) modérément élevé ( $\geq 1,53$  mmol/l et  $< 5,64$  mmol/l [ $\geq 135$  mg/dl et  $< 500$  mg/dl]) mesuré lors de la sélection des patients, c'est-à-dire lors des visites de qualification pré-inclusion) et souffrant soit d'une maladie cardiovasculaire avérée (70,7 %) soit d'un diabète et présentant d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (29,3 %). Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie avaient au moins 45 ans et des antécédents de pathologie artérielle coronaire, de maladie cérébrovasculaire ou carotidienne, ou de pathologie artérielle périphérique. Les patients dans l'autre groupe de risques avaient au moins 50 ans, un diabète nécessitant une prise en charge médicale et au moins un facteur de risque supplémentaire, à savoir l'hypertension ou la prise d'un médicament antihypertenseur ; un âge d'au moins 55 ans (hommes) ou au moins 65 ans (femmes) ; un faible taux de lipoprotéines de haute densité-cholestérol ; le tabagisme ; un taux augmenté de protéine C-réactive ultrasensible ; l'insuffisance rénale ; la microalbuminurie ou la macroalbuminurie ; la rétinopathie ; ou un index de pression systolique réduit. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir soit l'icosapent éthyl soit un placebo (sous forme de 4 capsules par jour). La durée de suivi médiane était de 4,9 ans. Globalement, 99,8 % des patients ont été suivis afin d'évaluer leur statut vital jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur décès.

Les paramètres à l'inclusion étaient équilibrés entre les groupes, l'âge médian à l'inclusion était de 64 ans (fourchette : 44 ans à 92 ans), 46 % ayant au moins 65 ans ; 28,8 % étaient des femmes. La population de l'étude incluait 90,2 % de blancs, 5,5 % d'asiatiques, 4,2 % étant identifiés comme d'origine ethnique hispanique et 1,9 % de noirs. En ce qui concerne les diagnostics antérieurs de maladies cardiovasculaires, 46,7 % avaient eu un infarctus du myocarde, 9,2 % avaient une maladie artérielle périphérique symptomatique et 6,1 % avaient eu un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT) non connu. Les facteurs de risque supplémentaires à l'inclusion incluaient entre autres l'hypertension (86,6 %), le diabète sucré (0,7 % type 1 ; 57,8 % type 2), DFG<sub>e</sub>  $< 60$  mL/min pour  $1,73$  m<sup>2</sup> (22,2 %), une insuffisance cardiaque congestive (17,7 %) et une consommation actuelle quotidienne de cigarettes (15,2 %). La plupart des patients suivaient à l'inclusion un traitement par statines d'intensité modérée (63 %) ou forte (31 %). À l'inclusion, la plupart des patients prenaient au moins un autre médicament cardiovasculaire, incluant des agents antiplaquettaires et/ou antithrombotiques (85,5 %), des bêta-bloquants (70,7 %), des antihypertenseurs

(95,2 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (51,9 %) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA ; 26,9 %) ; 77,5 % prenaient un inhibiteur de l'ECA ou un ARA. Le protocole excluait les patients sous inhibiteur de la PCSK9. Sur un traitement hypolipémiant de fond stable, le LDL-C médian [Q1 ; Q3] à l'inclusion était de 1,9 [1,6 ; 2,3] mmol/l (75,0 [62,0 ; 89,0] mg/dl) ; la moyenne (SD) était de 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). Sur un traitement hypolipémiant de fond stable, les TG à jeun médians [Q1 ; Q3] étaient de 2,4 [2,0 ; 3,1] mmol/l (216,0 [176,0 ; 272,5] mg/dl) ; la moyenne (SD) était de 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

L'icosapent éthyl a significativement réduit le risque de survenue du critère d'évaluation principal composite (délai de survenue du décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'une revascularisation coronaire ou de l'hospitalisation pour un angor instable ;  $p < 0,0001$ ) et du critère d'évaluation secondaire composite principal (délai de survenue du décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral ;  $p < 0,0001$ ). Les résultats des critères d'évaluation de l'efficacité primaire et secondaire sont présentés dans le tableau 2. Les estimations de Kaplan-Meier de l'incidence cumulée du critère d'évaluation secondaire composite principal en fonction du temps sont représentées à la figure 1.

**Tableau 2 Effet de l'icosapent éthyl sur le délai jusqu'à la survenue d'un premier événement cardiovasculaire chez les patients ayant un taux de triglycérides élevé et une maladie cardiovasculaire ou du diabète ou d'autres facteurs de risque dans REDUCE-IT**

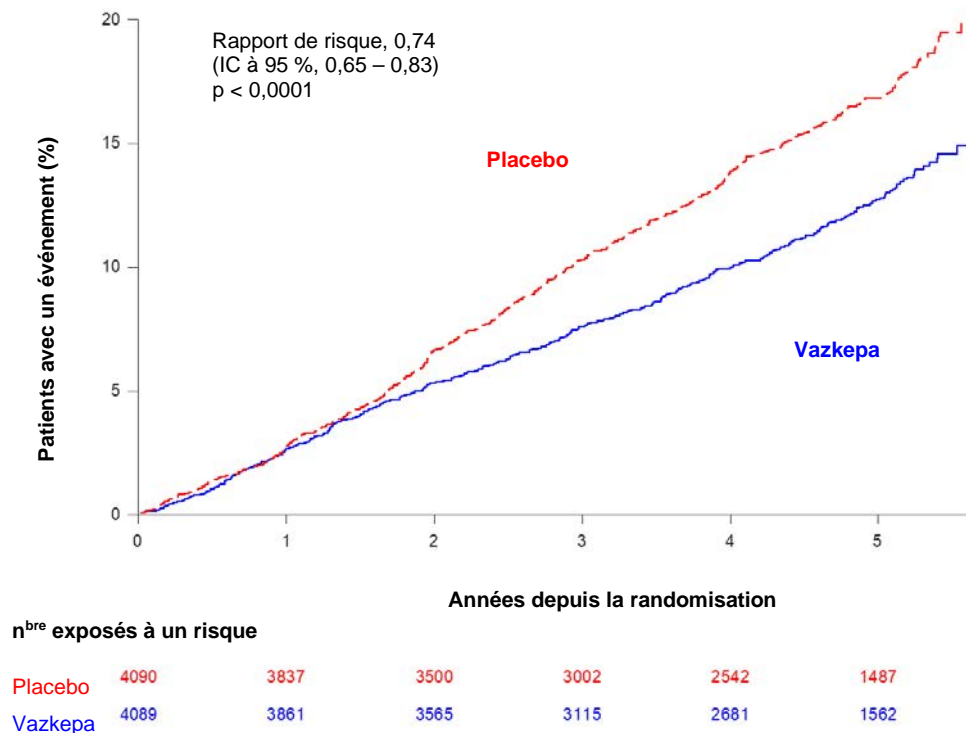
	Icosapent éthyl	Placebo	Icosapent éthyl vs Placebo
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Rapport de risque (IC à 95 %)
<b>Critère d'évaluation primaire composite</b>			
Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronaire, hospitalisation pour un angor instable (5 points MACE)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68 ; 0,83)
<b>Critère d'évaluation secondaire composite principal</b>			
Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (3 points MACE)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65 ; 0,83)
<b>Autres critères d'évaluation secondaires</b>			
Décès cardiovasculaire <sup>[1]</sup>	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66 ; 0,98)
Décès toutes causes confondues <sup>[2]</sup>	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74 ; 1,02)
Infarctus du myocarde fatal ou non fatal	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58 ; 0,81)
Accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55 ; 0,93)
Revascularisation coronaire très urgente ou urgente	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55 ; 0,78)
Revascularisation coronaire <sup>[3]</sup>	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58 ; 0,76)
Hospitalisation pour angor instable <sup>[4]</sup>	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53 ; 0,87)



	Icosapent éthyl	Placebo	Icosapent éthyl vs Placebo
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Rapport de risque (IC à 95 %)

[1] « Décès cardiovasculaire » inclut les décès d'origine cardiovasculaire avérée et les décès d'origine indéterminée.  
[2] « Décès toutes causes confondues », ou mortalité globale, ne constitue ni un composant du critère d'évaluation primaire composite ni du critère d'évaluation secondaire composite principal.  
[3] Le critère d'évaluation secondaire composite prédéfini incluait la revascularisation très urgente ou urgente ( $p < 0,0001$ ) ; « Revascularisation coronaire » est le composite de toutes les revascularisations et a été définie comme critère d'évaluation tertiaire.  
[4] Dont il est établi au moyen de tests invasifs/non invasifs qu'il est causé par une ischémie myocardique et qui requiert une hospitalisation de toute urgence.

**Figure 1 Incidence du critère d'évaluation secondaire composite principal estimé par la méthode de Kaplan-Meier dans REDUCE-IT**



Le critère d'évaluation secondaire composite principal regroupait le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral (3 points MACE).

Abréviations : IC intervalle de confiance

Les taux de TG et LDL-C médians à l'inclusion étaient similaires entre le groupe icosapent éthyl et le groupe placebo. L'évolution médiane des TG de l'inclusion à l'an 1 était de -0,4 mmol/l (-39 mg/dl, -18 %) dans le groupe icosapent éthyl et 0,1 mmol/l (5 mg/dl, 2 %) dans le groupe placebo. L'évolution médiane du LDL-C de l'inclusion à l'an 1 était de 0,1 mmol/l (2 mg/dl, 3 %) dans le groupe icosapent éthyl et 0,2 mmol/l (7 mg/dl, 10 %) dans le groupe placebo. Des analyses prédéfinies de l'effet de l'icosapent éthyl sur les résultats cardiovasculaires dans l'étude REDUCE-IT ont montré peu ou pas de corrélation entre la réponse soit des TG soit du LDL-C et les effets cardiovasculaires, sur la base des taux de TG ou de LDL-C obtenus à l'inclusion ou durant l'étude. Pour plus d'informations, voir « Mécanisme d'action » dans la rubrique 5.1.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'icosapent éthyl dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hypertriglycéridémie et pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration par voie orale, l'icosapent éthyl est désestérifié durant le processus d'absorption et le métabolite actif EPA est absorbé dans l'intestin grêle et entre dans la circulation systémique principalement via le système lymphatique du canal thoracique. Les pics de concentrations plasmatiques de l'EPA ont été atteints approximativement 5 heures après les doses orales d'icosapent éthyl.

L'icosapent éthyl a été administré pendant ou après un repas dans toutes les études cliniques ; aucune étude portant sur les effets de l'alimentation n'a été réalisée (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de l'EPA est d'approximativement 88 litres. La majorité de l'EPA circulant dans le plasma est incorporé aux phospholipides, triglycérides et esters de cholestéryle et < 1 % est présent sous forme d'acide gras non estérifié. Plus de 99 % de l'EPA non estérifié est lié aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation et élimination

L'EPA est principalement métabolisé par le foie via la bêta-oxydation, de façon analogue aux acides gras alimentaires. La bêta-oxydation coupe la longue chaîne de carbone de l'EPA en acétyl-coenzyme A, qui est convertie en énergie par l'intermédiaire du cycle de Krebs. Le métabolisme dépendant du cytochrome P450 constitue une voie d'élimination mineure de l'EPA. La clairance plasmatique globale de l'EPA à l'état d'équilibre est de 684 mL/h. La demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) de l'EPA est d'approximativement 89 heures. L'icosapent éthyl n'est pas éliminé par excrétion rénale.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

#### *Taux de triglycérides/réduction de l'hypertriglycéridémie*

Une relation linéaire entre les taux plasmatiques d'EPA ou dans les érythrocytes et la réduction des TG a été observée dans deux études de phase III.

#### *Réduction du risque cardiovasculaire*

Des analyses des critères d'évaluation MACE primaires (5 points) et secondaires principaux (3 points) suggèrent que les changements des lipoprotéines sous traitement ont eu une influence limitée sur la réduction du risque cardiovasculaire, alors que les taux sériques d'EPA sous traitement à l'état d'équilibre étaient responsables de la majorité de la réduction du risque relatif observé dans REDUCE-IT. Le taux sérique d'EPA à l'inclusion était de 26 µg/mL ; par rapport aux patients présentant un taux sérique d'EPA sous traitement à l'état d'équilibre en dessous de 100 µg/mL, les patients présentant un taux sérique d'EPA sous traitement  $\geq 175$  µg/mL avaient un risque d'événement cardiovasculaire réduit de > 50%.

### Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique de l'icosapent éthyl n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Les patients n'ont pas eu besoin d'ajustement de routine de la dose

en raison d'une insuffisance hépatique ou rénale dans une étude bien contrôlée portant sur les résultats cardiovasculaires de l'icosapent éthyl.

#### Autres populations particulières

##### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

La pharmacocinétique de l'icosapent éthyl n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Les patients âgés n'ont pas eu besoin d'ajustement de routine de la dose dans des études bien contrôlées de l'icosapent éthyl.

##### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'icosapent éthyl n'a pas été étudiée chez les sujets pédiatriques.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aux doses les plus élevées, aucun effet indésirable n'a été observé chez les rats ou les lapins dans des études sur les fonctions de reproduction et de développement, à approximativement 6 à 8 fois la dose équivalente humaine sur la base de la comparaison de la surface corporelle. Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude embryo foetale chez des rats à des expositions environ 6,9 fois plus élevées que l'exposition clinique (sur la base de l'ASC).

Les études chez l'animal indiquent que l'icosapent éthyl traverse la barrière placentaire et peut être trouvé dans le plasma fœtal.

Les études chez l'animal indiquent que l'icosapent éthyl est excrété dans le lait.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la capsule

all-rac-alpha-tocophérol

#### Enveloppe de la capsule

Gélatine

Glycérol

Sirop de maltitol (E965 ii)

Sirop de sorbitol (non cristallisable) (E420 ii)

Eau purifiée

Lécithine de soja

#### Encre d'impression

Dioxyde de titane

Propylène glycol

Hypromellose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquette : à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène de haute densité (PE-HD) munis d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène, scellée par induction de chaleur, contenant 120 capsules molles.

Présentation d'un flacon ou de trois flacons par boîte.

Plaquettes perforées de doses unitaires en PVC/PCTFE/Al contenant 4x2 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières de conservation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1524/001

EU/1/20/1524/002

EU/1/20/1524/003

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 mars 2021

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MIAS Pharma Limited  
Suite 1, Stafford House, Strand Road  
Portmarnock  
D13 WC83  
Irlande

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE DU FLACON : 1 flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vazkepa 998 mg, capsule molle  
icosapent éthyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque capsule contient 998 mg d'icosapent éthyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du maltitol (E965 ii), du sorbitol (E420 ii) et de la lécithine de soja.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle

120 capsules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Avalez les capsules entières.**

Ne pas casser, écraser, dissoudre ou mâcher les capsules.  
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.**  
À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1524/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VAZKEPA

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE DES FLACONS : 3 flacons**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vazkepa 998 mg, capsule molle  
icosapent éthyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque capsule contient 998 mg d'icosapent éthyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du maltitol (E965 ii), du sorbitol (E420 ii) et de la lécithine de soja.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle

360 (3 flacons chacun 120) capsules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Avalez les capsules entières.**

Ne pas casser, écraser, dissoudre ou mâcher les capsules.  
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.**  
À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1524/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VAZKEPA

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vazkepa 998 mg, capsule molle  
icosapent éthyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque capsule contient 998 mg d'icosapent éthyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du maltitol (E965 ii), du sorbitol (E420 ii) et de la lécithine de soja.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle

120 capsules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Avalez les capsules entières.**

Ne pas casser, écraser, dissoudre ou mâcher les capsules.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.

88 Harcourt Street

Dublin 2

D02DK18

Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1524/001

EU/1/20/1524/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VAZKEPA

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE DES PLAQUETTES DE DOSES UNITAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vazkepa 998 mg, capsule molle  
icosapent éthyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque capsule contient 998 mg d'icosapent éthyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du maltitol (E965 ii), du sorbitol (E420 ii) et de la lécithine de soja.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Capsule molle

4x2 capsules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Avalez les capsules entières.**

Ne pas casser, écraser, dissoudre ou mâcher les capsules.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1524/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VAZKEPA

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES DE DOSES UNITAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vazkepa 998 mg, capsule  
icosapent éthyl

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**Jour 1**  
**Dose 1**  
**Dose 2**

**Jour 2**  
**Dose 1**  
**Dose 2**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Vazkepa 998 mg, capsule molle icosapent éthyl

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Vazkepa et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vazkepa
3. Comment prendre Vazkepa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vazkepa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Vazkepa et dans quels cas est-il utilisé

Vazkepa contient la substance active icosapent éthyl, un acide gras oméga-3 hautement purifié provenant de l'huile de poisson.

Vazkepa fait baisser le taux de triglycérides (type de graisse) dans le sang et est utilisé avec un médicament de la classe des statines (qui réduit le cholestérol dans le sang) afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires tels que :

- crise cardiaque
- accident vasculaire cérébral
- décès dû à une maladie cardiaque ou vasculaire

Vazkepa est utilisé chez les adultes présentant un taux élevé de triglycérides dans le sang et qui ont déjà une maladie du cœur ou ont du diabète et d'autres facteurs qui les exposent à un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vazkepa

##### Ne prenez jamais Vazkepa

- si vous êtes **allergique à l'icosapent éthyl**, au soja ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vazkepa :

- Si vous êtes **allergique au poisson ou aux crustacés**.
- Si vous avez des **problèmes de foie**.

- Si vous avez des **problèmes de battement du cœur irréguliers** (fibrillation ou flutter auriculaire).
- Si vous prenez un médicament anticoagulant (qui empêche le sang de coaguler), des médicaments qui inhibent la fonction des plaquettes dans le sang ou si vous êtes exposé à un **risque de saignement**.

Si l'un des cas cités ci-dessus vous concerne, adressez-vous à votre médecin.

#### Examens sanguins

Pendant votre traitement, votre médecin peut effectuer des examens sanguins afin de vérifier qu'il n'y a pas de problème avec votre foie et pour contrôler comment votre sang coagule.

#### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et personnes de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces personnes.

#### **Autres médicaments et Vazkepa**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez d'autres médicaments qui affectent la manière dont votre sang coagule, tels que des anticoagulants, en même temps que Vazkepa, vous devrez faire des analyses de sang pendant le traitement.

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

Vazkepa n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si votre médecin vous conseille de le prendre.

#### Allaitement

Vazkepa n'est pas recommandé pendant l'allaitement, car l'effet sur votre bébé est inconnu. Votre médecin vous aidera à évaluer les bénéfices du traitement par rapport aux risques encourus par votre enfant si vous allaitez.

#### Fertilité

Adressez-vous à votre médecin concernant la fertilité durant le traitement.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que ce médicament affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

#### **Vazkepa contient du maltitol, du sorbitol et de la lécithine de soja**

##### Maltitol (E965 ii)

Si votre médecin vous a informé que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

##### Sorbitol (E420 ii)

Ce médicament contient 83 mg de sorbitol dans chaque capsule.

Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres ou si vous avez reçu un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare qui fait qu'une personne ne peut pas décomposer le fructose, adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### Lécithine de soja

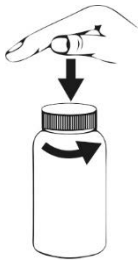
Ce médicament contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique au soja ou aux cacahuètes, ne prenez pas ce médicament.

## 3. Comment prendre Vazkepa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Ne changez pas votre dose sans en parler à votre médecin.

### Pour ouvrir le flacon

Appuyez sur le bouchon à vis et tournez-le dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



### Quantité à prendre

La dose recommandée est de deux capsules par voie orale, deux fois par jour, pendant ou après un repas.

Avalez les capsules entières ; **ne pas** casser, écraser, dissoudre ou mâcher les capsules.

### **Utilisation chez les personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients âgés. Ils peuvent prendre la dose recommandée habituelle.

### **Si vous avez pris plus de Vazkepa que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris plus de capsules que ce que vous a prescrit votre médecin, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Vazkepa**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Cependant, si vous avez oublié de prendre ce médicament pendant toute une journée, prenez simplement la prochaine dose comme prévu. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Si vous arrêtez de prendre Vazkepa**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Contactez votre médecin**

- si vous avez des palpitations cardiaques ou un rythme cardiaque irrégulier. Il pourrait s'agir de symptômes d'une maladie grave appelée fibrillation auriculaire. Il s'agit d'un effet indésirable **fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- si vous avez facilement des ecchymoses ou n'arrêtez pas de saigner. Il s'agit d'un effet indésirable **très fréquent** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10). Votre risque de saignement peut augmenter si vous prenez aussi un médicament anticoagulant.

**Consultez un médecin** si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants. Ces symptômes pourraient être dus à une maladie grave appelée **hypersensibilité**, qui peut survenir à n'importe quel moment pendant le traitement. Il s'agit d'un effet indésirable **peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- difficultés à respirer
- resserrement de la gorge ou grattement dans la gorge
- gonflement des lèvres
- éruption urticarienne (bosses surélevées sur la peau)
- éruption cutanée (rash) et démangeaison de la peau
- douleur ou crampes d'estomac
- diarrhée
- nausées et vomissements

#### Autres effets indésirables qui peuvent survenir

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- gonflement de vos mains, bras, jambes et pieds
- douleurs dans les muscles, les os ou les articulations
- goutte (gonflement douloureux des articulations en raison d'une accumulation d'acide urique)
- éruption cutanée (rash)
- constipation
- éructation

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- mauvais goût dans la bouche

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Vazkepa**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon ou l'emballage de la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquette : à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien de jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Vazkepa

- La **substance active** est l'icosapent éthyl. Chaque capsule de Vazkepa contient 998 mg d'icosapent éthyl.
- Les autres composants sont
  - all-rac-alpha-tocophérol, gélatine, glycérol, sirop de maltitol (E965 ii), sirop de sorbitol (non cristallisable) (E420 ii), eau purifiée et lécithine de soja (voir rubrique 2 « Vazkepa contient du maltitol, du sorbitol et de la lécithine de soja »).
  - encre d'impression : dioxyde de titane, propylène glycol, hypromellose.

### Comment se présente Vazkepa et contenu de l'emballage extérieur

Dans cet emballage, vous trouverez des capsules molles oblongue de 25 x 10 mm, avec la mention « IPE » imprimée à l'encre blanche, avec une enveloppe de couleur jaune pâle à ambre contenant un liquide incolore à jaune pâle.

Les flacons de 300 mL contenant 120 capsules sont blancs, en polyéthylène de haute densité (PE-HD) et munis d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène, scellée par induction de chaleur. Présentation d'un flacon ou de trois flacons par boîte.

Les emballages des plaquettes contiennent 4x2 capsules dans des plaquettes perforées de doses unitaires en PVC/PCTFE/Al.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

MIAS Pharma Limited  
Suite 1, Stafford House, Strand Road  
Portmarnock  
D13 WC83  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tél/Tel: 0800-75394  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tlf: +46-84-4685033

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Deutschland**

Amarin Germany GmbH

Tel: 0800-0008975

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Eesti**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Ελλάδα**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Τηλ: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**España**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 900806101

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**France**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tél: 0800-991006

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Hrvatska**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Ireland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Ísland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Sími: +46-84-4685033

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Italia**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Κύπρος**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Τηλ: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Latvija**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

**Malta**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Nederland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-0228734

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Norge**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tlf: +46 84 468 5033

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Österreich**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-281516

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Polska**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel.: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Portugal**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**România**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Slovenija**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Slovenská republika**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Suomi/Finland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Puh/Tel: +46-84-4685033

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Sverige**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +46-84-4685033

[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited



Tel: +353(0)16915000  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

Tel: 0800-0478673  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.