

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vazkepa 998 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 998 mg icosapent-ethyl.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 30 mg maltitol (E965 ii), 83 mg sorbitol (E420 ii) en sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule (capsule)

Langwerpige zachte capsule, 25 x 10 mm, bedrukt met “IPE” in witte inkt, met een lichtgele tot amberkleurige wand met daarin een kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vazkepa is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij volwassenen met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) en

- een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of
- diabetes, en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.

Voor bijzonderheden over het onderzoek, met inbegrip van cardiovasculaire risicofactoren en resultaten met betrekking tot effecten op cardiovasculaire voorvallen, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse orale dosis is 4 capsules, tweemaal daags in te nemen als twee capsules van 998 mg.

Als een dosis wordt vergeten, moeten patiënten deze nemen zodra ze eraan denken. Als echter één dagelijkse dosis wordt vergeten, mag de volgende dosis niet worden verdubbeld.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen (zie ook rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen (zie ook rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van icosapent-ethyl bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar voor vermindering van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en andere risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Vazkepa moet tijdens of na een maaltijd worden ingenomen.

Om ervoor te zorgen dat de volledige beoogde dosis wordt ingenomen, moeten patiënten het advies krijgen de capsules in hun geheel in te slikken en ze niet te breken, te pletten, op te lossen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergieën voor vis en/of schaal- en schelpdieren

Icosapent-ethyl wordt verkregen uit de olie van vis. Het is niet bekend of patiënten die allergisch zijn voor vis en/of schaal- en schelpdieren een verhoogd risico lopen op een allergische reactie op icosapent-ethyl. Icosapent-ethyl dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor vis en/of schaal- en schelpdieren.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moeten vóór de start van behandeling en met passende tussenpozen tijdens behandeling de concentraties aan alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) zoals klinisch geïndiceerd worden gecontroleerd.

Atriumfibrilleren of flutter

Icosapent-ethyl werd in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek in verband gebracht met een verhoogd risico op atriumfibrilleren of flutter waarvoor ziekenhuisopname nodig was. De incidentie van atriumfibrilleren was hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of flutter (zie rubriek 4.8). Patiënten, vooral diegenen met een relevante medische voorgeschiedenis, moeten worden gecontroleerd op klinische aanwijzingen voor atriumfibrilleren of atriale flutter (bijv. dyspneu, palpitaties, syncope/duizeligheid, ongemak in de borstkas, verandering in bloeddruk of een onregelmatige pols). Indien klinisch geïndiceerd moet electrocardiografische evaluatie worden uitgevoerd.

Bloeding

Behandeling met icosapent-ethyl is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van bloedingen. Patiënten die icosapent-ethyl nemen in combinatie met antitrombotica, d.w.z. trombocytenaggregatieremmers, waaronder acetylsalicylzuur en/of anticoagulantia, hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingen en moeten regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Inhoud van hulpstoffen

Sorbitol (E420 ii)

Dit geneesmiddel bevat 83 mg sorbitol in elke capsule. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van andere geneesmiddelen voor oraal gebruik die gelijktijdig worden toegediend.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Maltitol (E965 ii)

Dit geneesmiddel bevat 30 mg maltitol in elke capsule.

Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Sojalecithine

Dit geneesmiddel bevat sojalecithine. Patiënten die allergisch zijn voor soja of pinda mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Icosapent-ethyl werd in het dosisniveau van vier capsules van 998 mg per dag onderzocht in combinatie met de volgende geneesmiddelen die gebruikelijke substraten zijn van cytochroom P450-enzymen: omeprazol, rosiglitazon, warfarine en atorvastatine. Er werden geen interacties waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van icosapent-ethyl bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van icosapent-ethyl te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het voordeel van het gebruik ervan opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of icosapent-ethyl in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit literatuuronderzoek is gebleken dat het actieve metaboliet eicosapentaenzuur (EPA) in de moedermelk wordt uitgescheiden in een hoeveelheid die correleert met de voeding van de moeder. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat icosapent-ethyl in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met icosapent-ethyl moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens door het gebruik van icosapent-ethyl. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van zijn farmacodynamisch profiel en gegevens over bijwerkingen uit klinisch onderzoek wordt verwacht dat icosapent-ethyl geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen die in verband worden gebracht met icosapent-ethyl waren bloeding (11,8%), perifeer oedeem (7,8%), atriumfibrilleren (5,8%), constipatie (5,4%), skeletspierstelselpijn (4,3%), jicht (4,3%) en rash (3,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn ingedeeld op basis van frequentie en systeem/orgaanklasse. De meldfrequenties voor bijwerkingen zijn geschat tijdens een langetermijnonderzoek naar cardiovasculaire uitkomstmaten waarbij proefpersonen gedurende een mediane opvolgingsduur van 4,9 jaar werden geobserveerd. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 bevat een overzicht van de bijwerkingen.

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Faryngeale zwelling	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Jicht	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie ¹	Soms
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren of flutter ²	Vaak
Bloedvataandoeningen	Bloeding ²	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie ²	Vaak
	Oprissing	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Vaak

1 Dysgeusie beschrijft de "letterlijke" term: visachtige smaak

2 Zie paragraaf Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Bloeding

Bloeding trad op bij 11,8% van de proefpersonen die icosapent-ethyl kregen in een placebogecontroleerd onderzoek naar cardiovasculaire uitkomstmaten vergeleken met 9,9% bij proefpersonen die een placebo kregen. Ernstige bloedingsvoorvallen werden vaker gemeld bij

proefpersonen die icosapent-ethyl kregen dan bij diegenen die een placebo kregen bij toediening in combinatie met gelijktijdige antitrombotica (3,4% vs. 2,6%), maar traden op in hetzelfde percentage (0,2%) bij proefpersonen die niet gelijktijdig anticoagulantia/trombocytenaggregatieremmers namen (zie rubriek 4.4).

De bloedingsvoorvallen die het meest frequent met icosapent-ethyl zijn waargenomen, waren gastro-intestinale bloeding (3,1%), contusie (2,5%), hematurie (1,9%) en epistaxis (1,5%).

Atriumfibrilleren/flutter

Atriumfibrilleren of atriale flutter trad op bij 5,8% van de proefpersonen die icosapent-ethyl kregen in een placebogecontroleerd onderzoek naar cardiovasculaire uitkomstmaten vergeleken met 4,5% van de proefpersonen die een placebo kregen. Atriumfibrilleren of atriale flutter waarvoor een ziekenhuisopname van 24 uur of langer nodig was, kwam voor bij 3% van de proefpersonen die met icosapent-ethyl werden behandeld vergeleken met 2% van de proefpersonen die een placebo kregen. Atriumfibrilleren en atriale flutter werden vaker gemeld bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of atriale flutter die icosapent-ethyl kregen dan bij diegenen die een placebo kregen (12,5% vs. 6,3%) (zie rubriek 4.4).

Constipatie

Constipatie trad op bij 5,4% van de proefpersonen die icosapent-ethyl kregen in een placebogecontroleerd onderzoek naar cardiovasculaire uitkomstmaten vergeleken met 3,6% van de proefpersonen die een placebo kregen. Ernstige constipatie kwam minder vaak voor bij icosapent-ethyl (0,1%) en placebo (0,2%). De relatieve incidentie van constipatie in dit onderzoek kan vertekend zijn door een residuele laxerende werking van de placebo die een subtherapeutische dosis lichte minerale olie (4 ml) bevatte.

De volgende bijwerkingen zijn geconstateerd op basis van wereldwijd postmarketinggebruik van icosapent-ethyl. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig worden gemeld uit een populatie van onbekende grootte is het in het algemeen niet mogelijk om de frequentie ervan correct in te schatten of een causaal verband te leggen met blootstelling aan het geneesmiddel: stijging van de triglyceriden in het bloed, artralgie, diarree, abdominaal ongemak en pijn in de extremiteiten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van icosapent-ethyl. In geval van overdosering dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden en moeten er zo nodig ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, andere lipidenmodificerende middelen, ATC-code: C10AX06

Werkingsmechanisme

Icosapent-ethyl is een stabiele ethylester van het omega 3-vetzuur eicosapentaenzuur (EPA). De werkingsmechanismen die bijdragen aan het verminderen van cardiovasculaire voorvallen door icosapent-ethyl zijn niet geheel duidelijk. De mechanismen bestaan waarschijnlijk uit meerdere factoren, waaronder een verbeterd lipoproteïneprofiel met vermindering van triglyceriderijke lipoproteïnen, anti-inflammatoire en antioxiderende effecten, vermindering van macrofaagaccumulatie, verbeterde endotheelfunctie, toegenomen dikte/stabiliteit van fibreus kapsel en remmende effecten op trombocytenuitstroom. Elk van deze mechanismen kan de ontwikkeling, progressie en stabilisatie van atherosclerotische plaques alsook de implicaties van plaqueruptuur gunstig beïnvloeden en preklinische en klinische onderzoeken tonen deze voordelen bij EPA aan. Systemische en gelokaliseerde anti-inflammatoire effecten van EPA worden mogelijk veroorzaakt door verplaatsing van het ontstekingsbevorderende arachidonzuur (AZ), waarbij katabolisme wordt weggeleid van eicosanoiden (serie-2-prostaglandinen en -tromboxanen en serie-4-leukotriënen). De directe klinische betekenis van individuele bevindingen is echter niet duidelijk.

Farmacodynamische effecten

Icosapent-ethyl verbetert het lipoproteïneprofiel door het onderdrukken van cholesterol-, vetzuur- en triglyceride(TG)-synthetiserende enzymen, het verhogen van de bèta-oxidatie van vetzuren en het verlagen van microsomaal triglyceridtransferproteïne (MTP), wat leidt tot verlaging van de synthese en afgifte van hepatische triglyceriden en very-low-density-lipoproteïnen (VLDL). Icosapent-ethyl bevordert ook de expressie van lipoproteïne-lipase, wat leidt tot een verhoogde onttrekking van triglyceriden aan circulerende VLDL en chylomicronen. Bij patiënten met verhoogde TG-spiegels verlaagt icosapent-ethyl de TG, VLDL, het resterende lipoproteïnecholesterol en het gehalte aan ontstekingsmarkers zoals C-reactief proteïne. TG-reductie lijkt echter slechts een geringe bijdrage te leveren aan de verlaging van het risico op cardiovasculaire voorvallen door icosapent-ethyl.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

REDUCE-IT was een multinational, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd voorafgestuurd onderzoek onder 8.179 (4.089 icosapent-ethyl, 4.090 placebo) volwassenen, met statines behandelde patiënten die waren geregistreerd met low-density-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) >1,03 mmol/l (40 mg/dl) en ≤2,59 mmol/l (100 mg/dl) en matig verhoogde triglyceriden (TG) (≥1,53 mmol/l en <5,64 mmol/l [≥135 mg/dl en <500 mg/dl] zoals gemeten tijdens de screening van de patiënt, d.w.z. de selectiebezoeken vóór registratie) en ofwel een vastgestelde cardiovasculaire aandoening (70,7%) of diabetes en andere risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (29,3%). Patiënten met een vastgestelde cardiovasculaire aandoening werden gedefinieerd als minstens 45 jaar oud, met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van coronairlijden, cerebrovasculair of carotislijden of perifere arterieel vaatlijden. Patiënten in de andere risicogroep werden gedefinieerd als minstens 50 jaar oud met diabetes waarvoor farmacotherapie nodig is en minstens één bijkomende risicofactor, d.w.z. hypertensie of gebruik van een antihypertensivum, leeftijd minstens 55 jaar (mannen) of minstens 65 jaar (vrouwen), lage high-density-lipoproteïnecholesterolwaarden, roken, verhoogde hooggevoelige C-reactieve eiwitgehalten, nierinsufficiëntie, micro- of macroalbuminurie, retinopathie of een verlaagde enkel-armindex. Patiënten werden willekeurig 1:1 toegewezen aan de groep die icosapent-ethyl kreeg of een placebo (als 4 capsules per dag). De mediane opvolgingsduur was 4,9 jaar. In het algemeen werd de vitale status van 99,8% van de patiënten opgevolgd tot het einde van het onderzoek of het overlijden van de patiënt.

De baselinekenmerken waren gelijkmatig verdeeld over de groepen, met een mediane leeftijd bij baseline van 64 jaar (bereik: 44 tot 92 jaar), waarbij 46% minstens 65 jaar oud was; 28,8% was vrouw. De onderzoekspopulatie was voor 90,2% blank, 5,5% Aziatisch, 4,2% had een Latijns-Amerikaanse etniciteit en 1,9% was zwart. Wat eerder gediagnosticeerde cardiovasculaire aandoeningen betreft, had 46,7% een doorgemaakt myocardinfarct, had 9,2% symptomatisch perifere arterieel vaatlijden en had 6,1% een doorgemaakte beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) zonder bekende oorzaak. Specifieke bijkomende risicofactoren bij baseline omvatten onder meer hypertensie (86,6%), diabetes mellitus (0,7% type 1, 57,8% type 2), eGFR <60 ml/min per 1,73 m² (22,2%), congestief hartfalen

(17,7%) en dagelijks roken van sigaretten op dat moment (15,2%). De meeste patiënten volgden bij baseline een statinebehandeling van matige (63%) of hoge intensiteit (31%). De meeste patiënten gebruikten bij baseline al minstens één ander cardiovasculair geneesmiddel, waaronder trombocytenuitstroomremmers en/of antitrombotica (85,5%), bètablokkers (70,7%), antihypertensiva (95,2%), angiotensineconverteerend-enzymremmers (ACE-remmers (51,9%) of angiotensinereceptorblokkers (ARB; 26,9%); 77,5% nam een ACE-remmer of ARB. Het protocol sloot patiënten uit die PCSK9-remmers gebruikten. Met een stabiele lipidenverlagende achtergrondbehandeling was de mediane [Q1, Q3] LDL-C bij baseline 1,9 [1,6, 2,3] mmol/l (75,0 [62,0, 89,0] mg/dl); het gemiddelde (SD) was 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl. Met een stabiele lipidenverlagende achtergrondbehandeling was de mediane [Q1, Q3] nuchtere TG-waarde 2,4 [2,0, 3,1] mmol/l (216,0 [176,0, 272,5] mg/dl); het gemiddelde (SD) was 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl.

Icosapent-ethyl zorgde voor een significante verlaging van het risico voor het primaire samengestelde eindpunt (tijd tot eerste optreden van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris; $p < 0,0001$) en het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt (tijd tot eerste optreden van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte; $p < 0,0001$). De resultaten van het eerste en tweede eindpunt voor de werkzaamheid zijn weergegeven in tabel 2. De schatting volgens de Kaplan-Meiermethode van de cumulatieve incidentie van het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt door de tijd is weergegeven in afbeelding 1.

Tabel 2 Effect van icosapent-ethyl op tijd tot eerste optreden van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met verhoogde triglyceridenwaarden en cardiovasculaire aandoeningen of diabetes en andere risicofactoren in REDUCE-IT

	Icosapent-ethyl	Placebo	Icosapent-ethyl vs. placebo
	N = 4.089 n (%)	N = 4.090 n (%)	Hazardratio (95% BI)
Primair samengesteld eindpunt			
Cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte, coronaire revascularisatie, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris (5-punts-MACE)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68, 0,83)
Belangrijkste secundair samengesteld eindpunt			
Cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte (3-punts-MACE)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65, 0,83)
Andere secundaire eindpunten			
Cardiovasculair overlijden ^[1]	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66, 0,98)
Overlijden ongeacht oorzaak ^[2]	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74, 1,02)
Fataal of niet-fataal myocardinfarct	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0, 58, 0,81)

	Icosapent-ethyl	Placebo	Icosapent-ethyl vs. placebo
	N = 4.089 n (%)	N = 4.090 n (%)	Hazardratio (95% BI)
Fatale of niet-fatale beroerte	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55, 0,93)
Spoedeisende of spoedige coronaire revascularisatie	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55, 0,78)
Coronaire revascularisatie ^[3]	3763 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58, 0,76)
Ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris ^[4]	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53, 0,87)

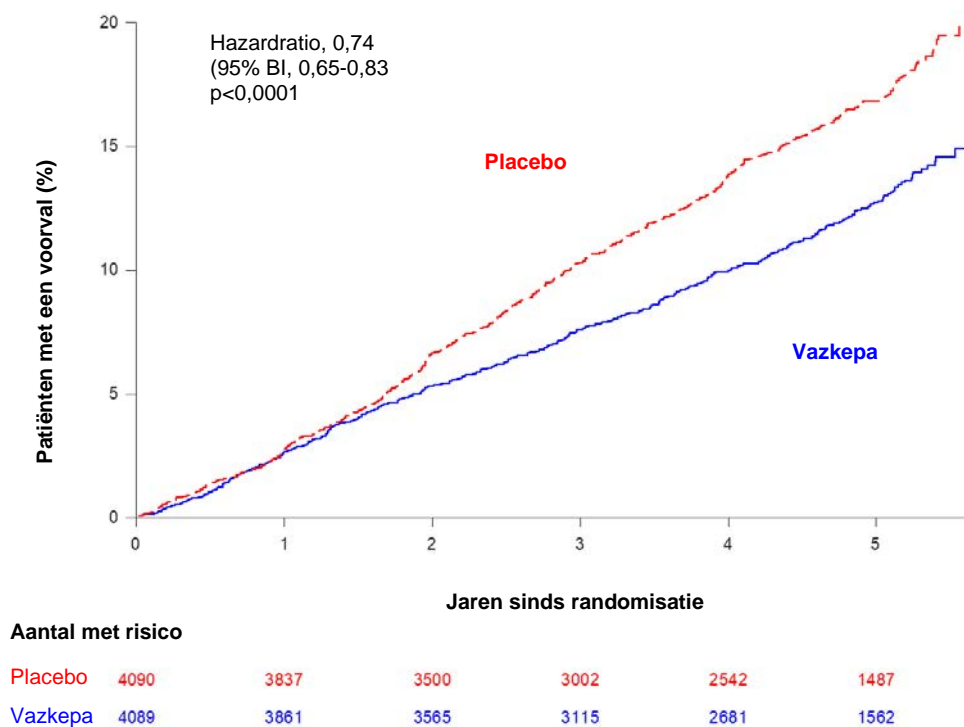
[1] Cardiovasculair overlijden omvat bevestigde cardiovasculaire sterfgevallen en sterfgevallen met onbekende oorzaak.

[2] Overlijden ongeacht oorzaak, ofwel totale mortaliteit, maakt geen deel uit van het primair samengesteld eindpunt, noch van het belangrijkste secundair samengesteld eindpunt.

[3] Het vooraf gedefinieerde secundair samengesteld eindpunt omvatte ook spoedeisende of spoedige revascularisatie ($p < 0,0001$); coronaire revascularisatie is samengesteld uit alle revascularisaties en werd vooraf gedefinieerd als tertiair eindpunt.

[4] Door middel van invasieve/niet-invasieve tests werd vastgesteld dat dit werd veroorzaakt door myocardiale ischemie waardoor spoedopname in het ziekenhuis was vereist.

Afbeelding 1 Geschatte incidentie volgens Kaplan-Meier van belangrijkste secundair samengesteld eindpunt in REDUCE-IT



Het belangrijkste samengestelde eindpunt omvat cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en beroerte (3-punts MACE)

Afkortingen: BI betrouwbaarheidsinterval

De mediane waarden bij baseline voor TG en LDL-C voor de icosapent-ethyl-groep en de placebogroep waren gelijkaardig. De mediane verandering in TG vanaf baseline tot Jaar 1 was -0,4 mmol/l (-39 mg/dl, -18%) in de icosapent-ethyl-groep en 0,1 mmol/l (5 mg/dl, 2%) in de placebogroep. De mediane verandering in LDL-C vanaf baseline tot Jaar 1 was 0,1 mmol/l (2 mg/dl, 3%) in de icosapent-ethyl-groep en 0,2 mmol/l (7 mg/dl, 10%) in de placebogroep. Vooraf gespecificeerde analyses van het effect van icosapent-ethyl op cardiovasculaire uitkomstmaten in het REDUCE-IT-onderzoek toonden weinig tot geen onderlinge samenhang tussen de TG- of LDL-C-respons en het cardiovasculaire effect, gebaseerd op de baseline of op de TG- of LDL-C-waarden die tijdens het onderzoek werden bereikt. Zie rubriek 5.1, werkingsmechanisme, voor meer informatie.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met icosapent-ethyl in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van hypertriglyceridemie en het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt icosapent-ethyl tijdens het absorptieproces ontsterd en wordt het actieve metaboliet EPA geabsorbeerd in de dunne darm en hoofdzakelijk via het lymfestelsel middels de ductus thoracicus in de systemische circulatie gebracht. De piekplasmaconcentratie van EPA werd ongeveer 5 uur na orale doses icosapent-ethyl bereikt.

Icosapent-ethyl werd in alle klinische onderzoeken tijdens of na een maaltijd ingenomen; er werd geen onderzoek gedaan naar het effect van voedingsmiddelen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van EPA bij steady state is ongeveer 88 liter. Het grootste deel van het EPA dat in plasma circuleert, is opgenomen in fosfolipiden, triglyceriden en cholesterylesters en <1% is aanwezig als het ontsterde vetzuur. Meer dan 99% van het ontsterde EPA is gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie en eliminatie

EPA wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd door bèta-oxidatie, vergelijkbaar met vetzuren uit voeding. Door bèta-oxidatie wordt de lange koolstofketen van EPA afgebroken tot acetyl-co-enzym-A dat middels de krebscyclus in energie wordt omgezet. Cytochroom P450-gemedieerd metabolisme is een minder belangrijke route voor de eliminatie van EPA. De totale plasmaklaring van EPA bij steady state is 684 ml/u. De plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van EPA is ongeveer 89 uur. Icosapent-ethyl wordt niet door de nieren uitgescheiden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Triglyceridenspiegel/verlaging van hypertriglyceridemie

In twee fase III-onderzoeken werd een lineaire relatie waargenomen tussen de EPA-spiegels in plasma of rode bloedcellen (RBC's) en TG-verlaging.

Cardiovasculaire risicoreductie

Analyse van de primaire (5-punts) en belangrijkste secundaire (3-punts) MACE-eindpunten duidt erop dat de lipoproteïneveranderingen tijdens de behandeling een beperkte invloed hadden op de cardiovasculaire risicoreductie, terwijl de EPA-serumspiegels bij steady state tijdens de behandeling zorgden voor de grootste relatieve risicoreductie die in het REDUCE-IT-onderzoek werd waargenomen. De EPA-serumspiegel bij baseline was 26 µg/ml; vergeleken met patiënten die tijdens de behandeling een EPA-serumspiegel van minder dan 100 µg/ml bij steady state hadden, hadden patiënten met een EPA-spiegel ≥ 175 µg/ml tijdens de behandeling een >50% lager risico op een cardiovasculair voorval.

Nier- en leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van icosapent-ethyl is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. In een goed gecontroleerd onderzoek naar de cardiovasculaire uitkomstmaten van icosapent-ethyl was een vaste dosisaanpassing voor patiënten met lever- of nierinsufficiëntie niet vereist.

Andere speciale patiënten

Ouderen (≥ 65 jaar)

De farmacokinetiek van icosapent-ethyl is niet onderzocht bij oudere patiënten. In goed gecontroleerde klinische onderzoeken naar icosapent-ethyl was een vaste dosisaanpassing voor oudere patiënten niet vereist.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van icosapent-ethyl is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit werden bij de hoogste dosisniveaus geen bijwerkingen bij ratten of konijnen waargenomen wanneer die niveaus ongeveer 6 tot 8 keer hoger waren de equivalente dosis voor mensen, gebaseerd op een vergelijking van het lichaamsoppervlak. In een embryofoetaal onderzoek bij ratten werden geen bijwerkingen waargenomen bij een blootstelling die 6,9 keer hoger lag dan de klinische blootstelling (op basis van AUC).

De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat icosapent-ethyl de placenta passeert en in foetaal plasma wordt gevonden.

De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat icosapent-ethyl in melk wordt uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulevulling

all-rac-alfa-tocoferol

Capsulewand

Gelatine

Glycerol
Vloeibare maltitol (E965 ii)
Vloeibare sorbitol (niet-kristalliserend) (E420 ii)
Gezuiverd water
Sojalecithine

Drukinkt

Titaniumdioxide
Propyleenglycol
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Fles: de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakking: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige, door hitte verzegelde polypropyleen sluiting die 120 zachte capsules bevatten.

Verpakkingsgrootten van één fles of drie flessen per doos.

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van PVC/PCTFE/Al die 4 x 2 zachte capsules bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VAN FLES: 1 fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vazkepa 998 mg zachte capsules
icosapent-ethyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 998 mg icosapent-ethyl.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) en sojalecithine.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule

120 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules in hun geheel in.

De capsules niet breken, pletten, oplossen of erop kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1524/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VAZKEPA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VAN FLES: 3 flessen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vazkepa 998 mg zachte capsules
icosapent-ethyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 998 mg icosapent-ethyl.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) en sojalecithine.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule

360 (3 flessen met elk 120) capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules in hun geheel in.

De capsules niet breken, pletten, oplossen of erop kauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1524/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VAZKEPA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vazkepa 998 mg zachte capsules
icosapent-ethyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 998 mg icosapent-ethyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) en sojalecithine.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule

120 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules in hun geheel in.

De capsules niet breken, pletten, oplossen of erop kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VAZKEPA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vazkepa 998 mg zachte capsules
icosapent-ethyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 998 mg icosapent-ethyl.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) en sojalecithine.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule

4 x 2 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules in hun geheel in.

De capsules niet breken, pletten, oplossen of erop kauwen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
88 Harcourt Street
Dublin 2
D02DK18
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1524/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VAZKEPA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vazkepa 998 mg capsules
icosapent-ethyl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Dag 1
Dosis 1
Dosis 2

Dag 2
Dosis 1
Dosis 2

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vazkepa 998 mg zachte capsules icosapent-ethyl

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vazkepa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vazkepa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Vazkepa bevat de actieve stof icosapent-ethyl, een sterk gezuiverd omega 3-vetzuur dat wordt verkregen uit visolie.

Vazkepa verlaagt het gehalte aan triglyceriden (bepaalde vetten) in het bloed en wordt met een statine (een geneesmiddel dat de cholesterol in het bloed verlaagt) gebruikt om cardiovasculaire voorvallen te voorkomen, zoals:

- hartaanval
- beroerte
- overlijden door een hart- of vaataandoening

Vazkepa wordt gebruikt bij volwassenen met een hoog gehalte aan triglyceriden in het bloed die al een hartaandoening hebben of diabetes en andere aandoeningen waardoor ze een hoger risico lopen op cardiovasculaire voorvallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u **allergisch bent voor vis of voor schaal- en schelpdieren.**
- als u **problemen heeft met uw lever.**
- als u **problemen heeft met een onregelmatige hartslag** (atriumfibrilleren of flutter).

- als u gebruikmaakt van een antistollingsmiddel (dat stolling van het bloed voorkomt), van geneesmiddelen die bloedplaatjes in het bloed remmen of een **risico loopt op bloedingen**.

Neem contact op met uw arts als een van bovenstaande op u van toepassing is.

Bloedonderzoeken

Tijdens uw behandeling kan uw arts mogelijk bloedonderzoeken doen om te controleren of er problemen zijn met uw lever en om te controleren hoe uw bloed stolt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren die jonger zijn dan 18 jaar, want het is niet onderzocht bij deze mensen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Vazkepa nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u naast Vazkepa nog andere geneesmiddelen inneemt die de stolling van uw bloed kunnen beïnvloeden, zoals een antistollingsmiddel, krijgt u bloedtests tijdens de behandeling.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik van Vazkepa tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen, tenzij uw arts u adviseert om het te gebruiken.

Borstvoeding

Gebruik van Vazkepa tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen, omdat het effect op uw kindje niet bekend is. Uw arts zal u helpen bij het afwegen van het voordeel van behandeling ten opzichte van een eventueel risico voor uw kindje dat borstvoeding krijgt.

Vruchtbaarheid

Neem contact op met uw arts over vruchtbaarheid tijdens de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om gereedschappen of machines te gebruiken.

Vazkepa bevat maltitol, sorbitol en sojalecithine

Maltitol (E965 ii)

Heeft uw arts u verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Sorbitol (E420 ii)

Elke capsule van dit geneesmiddel bevat 83 mg sorbitol.

Sorbitol is een bron van fructose. Heeft uw arts u verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of heeft u een erfelijke fructose-intolerantie (HFI), een zeldzame genetische aandoening waarbij men fructose niet kan afbreken? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Sojalecithine

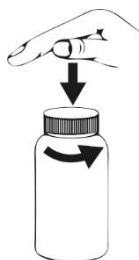
Dit geneesmiddel bevat sojalecithine. Als u allergisch bent voor soja of pinda mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Pas uw dosering niet aan zonder contact op te nemen met uw arts.

Hoe opent u de fles

Duw de schroefdop omlaag en draai deze linksom.



Hoeveel moet u innemen

De aanbevolen dosering is twee capsules via de mond, tweemaal per dag, tijdens of na de maaltijd.

Slik de capsules in hun geheel in. De capsules **niet** breken, pletten, oplossen of erop kauwen.

Ouderen

Het is niet nodig om de dosering bij ouderen aan te passen. Zij kunnen de gewone aanbevolen dosering aanhouden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk meer capsules ingenomen dan uw arts heeft voorgeschreven? Vraag dan uw arts of apotheker om advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als u dit geneesmiddel echter één hele dag vergeet in te nemen, neem dan de volgende geplande dosis. **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Praat met uw arts voordat u stopt met het innemen van dit geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem contact op met uw arts

- als u hartkloppingen of een onregelmatige hartslag krijgt. Dit kunnen verschijnselen zijn van atriumfibrilleren, een ernstige aandoening. Deze bijwerking komt **vaak** voor (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers);
- als u gemakkelijk blauwe plekken krijgt of blijft bloeden. Deze bijwerking komt **zeer vaak** voor (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Uw risico op bloedingen is mogelijk hoger als u ook een antistollingsmiddel gebruikt.

Roep medische hulp in als u een van de volgende bijwerkingen krijgt. Deze klachten kunnen wijzen op **overgevoeligheid**, een ernstige aandoening die op elk moment tijdens de behandeling kan ontstaan. Deze bijwerking komt **soms** voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- moeite met ademen
- samenknijpen of schrapen van de keel
- zwelling van de lippen
- netelroos (bultjes op de huid)
- huiduitslag en een jeukende huid
- buikpijn of krampen
- diarree
- misselijkheid en braken

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- zwelling van de handen, armen, benen en voeten
- pijn in spieren, botten of gewrichten
- jicht (pijnlijke zwelling in de gewrichten vanwege een ophoping van urinezuur)
- huiduitslag
- verstopping (obstipatie)
- boeren laten

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vieze smaak in de mond

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de fles of op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Fles: de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakking: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is icosapent-ethyl. Elke capsule Vazkepa bevat 998 mg icosapent-ethyl.
- De andere stoffen in dit middel zijn
 - all-rac-alfa-tocoferol, gelatine, glycerol, vloeibare maltitol (E965 ii), vloeibare sorbitol (niet-kristalliserend) (E420 ii), gezuiverd water en sojalecithine (zie rubriek 2, “Vazkepa bevat maltitol, sorbitol en sojalecithine”).
 - drukinkt: titaniumdioxide, propyleenglycol, hypromellose.

Hoe ziet Vazkepa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Deze verpakking bevat langwerpige zachte capsules, 25 x 10 mm, bedrukt met “IPE” in witte inkt, met een lichtgele tot amberkleurige wand met daarin een kleurloze tot lichtgele vloeistof.

De flessen met 120 capsules zijn wit, met een inhoud van 300 cc, gemaakt van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) en hebben een kindveilige, door hitte verzegelde polypropyleen sluiting. Verpakkingsgrootte van één fles of drie flessen per doos.

De blisterverpakkingen bevatten 4 x 2 capsules in geperforeerde eenheidsdosisblisters van PVC/PCTFE/Al.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

AmarinConnect@amarincorp.eu

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.