

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vazkepa 998 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 998 mg ikozapentetila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 30 mg maltitola (E965 ii), 83 mg sorbitola (E420 ii) i sojin lecitin.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula)

Duguljasta meka kapsula veličine 25 x 10 mm, s ovojnicom svjetložute do jantarne boje i oznakom „IPE“ otisnutom bijelom tintom, koja sadrži bezbojnu do blijedo žutu tekućinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vazkepa je indicirana za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i povišenom razinom triglicerida (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) liječenih statinima koji imaju i

- utvrđenu kardiovaskularnu bolest, ili
- dijabetes, i najmanje još jedan kardiovaskularni čimbenik rizika.

Za pojedinosti o ispitivanjima, uključujući kardiovaskularne čimbenike rizika i rezultate o učinku na kardiovaskularne događaje, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna peroralna doza su 4 kapsule uzete kao dvije kapsule od 998 mg dva puta dnevno.

Ako se doza propusti, bolesnici bi je trebali uzeti čim se sjete. Međutim, ako se propusti jedna dnevna doza, sljedeća se doza ne smije udvostručiti.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećena funkcija bubrega

Ne preporučuje se smanjenje doze (vidjeti također dio 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Ne preporučuje se smanjenje doze (vidjeti također dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ikozapentetila u djece u dobi <18 godina u indikaciji smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i povišenom razinom triglicerida liječenih statinima koji imaju i druge čimbenike rizika za nastanak kardiovaskularnog događaja.

Način primjene

Peroralno.

Vazkepu je potrebno uzimati s jelom ili nakon jela.

Kako bi se osiguralo uzimanje propisane doze, bolesnicima se mora savjetovati da kapsule progutaju cijele, a ne da ih lome, drobe, otapaju ili žvaču.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alergije na ribu i/ili školjkaše

Ikozapentetil se dobiva iz ribljeg ulja. Nije poznato imaju li bolesnici alergični na ribu i/ili školjkaše povećani rizik za nastanak alergijske reakcije na ikozapentetil. Ikozapentetil potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na ribu i/ili školjkaše.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre mora se prema kliničkoj indikaciji kontrolirati koncentracija alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja i u odgovarajućim intervalima tijekom liječenja.

Fibrilacija ili undulacija atrijsa

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, ikozapentetil je bio povezan s povećanim rizikom za nastanak fibrilacije ili undulacije atrijsa koja je zahtijevala hospitalizaciju. Incidencija fibrilacije atrijsa bila je veća u bolesnika s ranijom fibrilacijom ili undulacijom atrijsa u anamnezi (vidjeti dio 4.8). Bolesnike, osobito one s relevantnom anamnezom, potrebno je nadzirati radi pojave znakova fibrilacije atrijsa ili undulacije atrijsa (npr. dispneja, palpitacije, sinkopa/omaglica, neugodan osjećaj u prsnoj koži, promjena krvnog tlaka ili nepravilan puls). Elektrokardiografsku procjenu potrebno je učiniti kada je to klinički indicirano.

Krvarenje

Liječenje ikozapentetilom bilo je udruženo s većom incidencijom krvarenja. Bolesnici koji uzimaju ikozapentetil i antitrombotičke lijekove, npr. antiagregacijske lijekove, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu i/ili antikoagulanse, mogu imati povećani rizik od krvarenja i potrebno ih je periodički kontrolirati (vidjeti dio 4.8).

Sadržaj pomoćnih tvari

Sorbitol (E420 ii)

Ovaj lijek sadrži 83 mg sorbitola u jednoj kapsuli. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno peroralno primijenjivanih lijekova.

Bolesnici s nasljednom intolerancijom fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Maltitol (E965 ii)

Ovaj lijek sadrži 30 mg maltitola u jednoj kapsuli.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sojin lecitin

Ovaj lijek sadrži sojin lecitin. Bolesnici alergični na soju ili kikiriki ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ikozapentetil ispitivan je pri razinama doze od četiri kapsule od 998 mg na dan sa sljedećim lijekovima koji su tipični supstrati enzima citokroma P450: omeprazol, roziglitazon, varfarin i atorvastatin. Nisu opažene nikakve interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni ikozapentetila u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ikozapentetila tijekom trudnoće osim ako koristi njegove primjene ne prevladavaju moguće rizike za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ikozapentetil u majčino mlijeko. Ispitivanja dostupna iz literature pokazuju da se aktivni metabolit eikozapentaenoatna kiselina (EPA) izlučuje u majčino mlijeko u koncentracijama koje koreliraju s prehranom majke. Dostupni toksikološki podaci u štakora pokazuju da se ikozapentetil izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja ikozapentetilom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za dojilju.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju primjene ikozapentetila na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog profila i podataka o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja, očekuje se da ikozapentetil ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s ikozapentetilom bile su krvarenje (11,8 %), periferni edem (7,8 %), fibrilacija atriya (5,8 %), konstipacija (5,4 %), mišićno-koštani bol (4,3 %), giht (4,3 %) i osip (3,0 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Zabilježene učestalosti nuspojava temelje se na procjenama dobivenim u ispitivanju dugoročnih kardiovaskularnih ishoda u kojem su ispitanici praćeni u razdoblju s medijanom trajanja od 4,9 godina. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 prikazuje nuspojave

Tablica 1 Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	manje često
	oticanje ždrijela	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	giht	često
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija ¹	manje često
Srčani poremećaji	fibrilacija ili undulacija atriya ²	često
Krvožilni poremećaji	krvarenje ²	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija ²	često
	podrigivanje	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	često

1 Disgeuzija opisuje „doslovni“ izraz: okus po ribi

2 Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Krvarenje se pojavilo kod 11,8 % ispitanika koji su primali ikozapentetil u placebom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda u usporedbi s 9,9 % ispitanika koji su primali placebo. Događaji ozbiljnog krvarenja zabilježeni su češće u ispitanika koji su primali ikozapentetil nego u onih koji su primali placebo kada je on primjenjivan u kombinaciji s istodobnom terapijom antitromboticima (3,4 % naspram 2,6 %), ali bili su jednako česti (0,2 %) u ispitanika koji nisu istovremeno uzimali antikoagulantnu/antiagregacijsku terapiju (vidjeti dio 4.4).

Najčešći događaji krvarenja opaženi tijekom primjene ikozapentetila bili su gastrointestinalno krvarenje (3,1 %), kontuzija (2,5 %), hematurija (1,9 %) i epistaksa (1,5 %).

Fibrilacija/undulacija atriya

Fibrilacija atriya ili undulacija atriya pojavila se u 5,8 % ispitanika koji su primali ikozapentetil u placebom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda naspram 4,5 % u ispitanika koji su primali placebo. Fibrilacija ili undulacija atriya koja je zahtijevala hospitalizaciju u trajanju 24 sata i više dogodila se u 3 % ispitanika liječenih ikozapentetilom naspram 2 % ispitanika koji su primali placebo. U ispitanika koji su u anamnezi imali ranije epizode fibrilacije ili undulacije atriya, fibrilacija i undulacija atriya zabilježena je češće u onih koji su primali ikozapentetil nego u onih koji su primali placebo (12,5 % naspram 6,3 %) (vidjeti dio 4.4).

Konstipacija

Konstipacija se pojavila u 5,4 % ispitanika koji su primali ikozapentetil u placebom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda naspram 3,6 % ispitanika koji su primali placebo. Ozbiljni slučajevi konstipacije bili su manje česti i u skupini ikozapentetila (0,1 %) i u skupini placeba (0,2 %). Na relativnu incidenciju konstipacije u ovom ispitivanju može utjecati rezidualni laksativni učinak placeba koji je uključivao supsterapijske doze lakog mineralnog ulja (4 ml).

Sljedeće nuspojave identificirane su nakon globalnog stavljanja ikozapentetila u promet. Budući da se radi o spontano prijavljenim reakcijama u populaciji neutvrđenog opsega, ne može se općenito sa sigurnošću procijeniti njihova učestalost niti utvrditi uzročna povezanost s izloženošću lijeku: povišena razina triglicerida u krvi, artralgija, dijareja, nelagoda u abdomenu i bol u ekstremitetima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje ikozapentetilom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide, ostali lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX06

Mehanizam djelovanja

Ikozapentetil je stabilni etilni ester omega-3 masne kiseline, eikozapentaenoatne kiseline (EPA). Mehanizam djelovanja ikozapentetila koji pridonosi smanjenju incidencije kardiovaskularnih događaja nije potpuno razjašnjen. Mehanizam djelovanja ima vjerojatno više čimbenika uključujući poboljšanje lipoproteinskog profila uz snižavanje razine lipoproteina bogatih trigliceridima, protuupalno i antioksidativno djelovanje, smanjeno nakupljanje makrofaga, poboljšanu funkciju endotela, povećanje debljine/stabilnosti fibroznog sloja aterosklerotskog plaka i antiagregacijske učinke. Svaki od tih učinaka može povoljno mijenjati razvoj, napredovanje i stabilizaciju aterosklerotskog plaka kao i imati utjecaja na rupturu plaka. Rezultati nekliničkih i kliničkih ispitivanja podupiru ove povoljne učinke primjene EPA. Sistemske i lokalne protuupalne učinke EPA mogu biti posljedica uklanjanja arahidonske kiseline koja ima proupalni učinak, preusmjeravajući katabolizam od eikozanoida (prostaglandine serije 2 i tromboksane te leukotrine serije 4) prema neupalnim ili protuupalnim medijatorima. Međutim, izravno kliničko značenje pojedinih nalaza nije jasno.

Farmakodinamička svojstva

Ikozapentetil poboljšava lipoproteinski profil suprimiranjem enzima odgovornih za sintezu kolesterola, masnih kiselina i triglicerida, pojačavanjem β -oksidacije masnih kiselina i smanjenjem razine mikrosomskog proteina zaduženog za transfer triglicerida (engl. *microsomal transfer protein*, MTP), što ima za posljedicu smanjenu sintezu i otpuštanje triglicerida i lipoproteina vrlo male gustoće (engl. *very low-density lipoprotein*, VLDL) iz jetre. Ikozapentetil također povećava ekspresiju lipoproteinske lipaze što dovodi do pojačanog uklanjanja triglicerida iz cirkulirajućih VLDL-a i hilomikronskih čestica. U bolesnika s povišenim razinama triglicerida, ikozapentetil snižuje

trigliceride, VLDL, ostati kolesterol iz lipoproteina i razine upalnih markera poput C-reaktivnog proteina. Međutim, čini se da to snižavanje razine triglicerida samo u manjoj mjeri doprinosi smanjenju rizika za kardiovaskularne događaje u bolesnika liječenih ikozapentetilom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje REDUCE-IT bilo je multinacionalno, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje usmjereno na događaj i provedeno je na 8179 (4089 ikozapentetil, 4090 placebo) bolesnika liječenih statinima koji su kod uključivanja u ispitivanje imali razinu LDL-kolesterola (LDL-C) $>1,03$ mmol/l (40 mg/dl) i $\leq 2,59$ mmol/l (100 mg/dl) i umjereno povišene razine triglicerida ($\geq 1,53$ mmol/l i $< 5,64$ mmol/l [≥ 135 mg/dl and < 500 mg/dl]) izmjerene pri probiru tj. pregledu radi određivanja prikladnosti za uključivanje u ispitivanje) te ili utvrđenu kardiovaskularnu bolest (70,7 %) ili dijabetes i druge čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest (29,3 %). Bolesnici s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću definirani su kao bolesnici u dobi od najmanje 45 godina i koji imaju dokumentiranu povijest bolesti koronarnih arterija, cerebrovaskularne bolesti ili bolesti karotida odnosno bolesti perifernih arterija. Bolesnici iz druge skupine rizika definirani su kao bolesnici u dobi od najmanje 50 godina s dijabetesom koji zahtijeva medikamentozno liječenje i s najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika, tj. hipertenzijom ili pod terapijom antihipertenzivnim lijekovima, u dobi od najmanje 55 godina za muškarce ili najmanje 65 godina za žene, niskom razinom HDL-kolesterola, pušenjem, povišenim razinama visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina, oštećenom funkcijom bubrega, mikro ili makroalbuminurijom, retinopatijom ili sniženim gležanjско-brahijalnim indeksom (*engl. ankle brachial pressure indeks* ABPI). Bolesnici su metodom randomizacije u omjeru 1:1 dodijeljeni u skupinu koja će primati ikozapentetil ili u skupinu koja će primati placebo (u obliku 4 kapsule dnevno). Medijan vremena trajanja praćenja bio je 4,9 godina. Sveukupno, vitalni status 99,8 % bolesnika praćen je do kraja ispitivanja ili do njihove smrti.

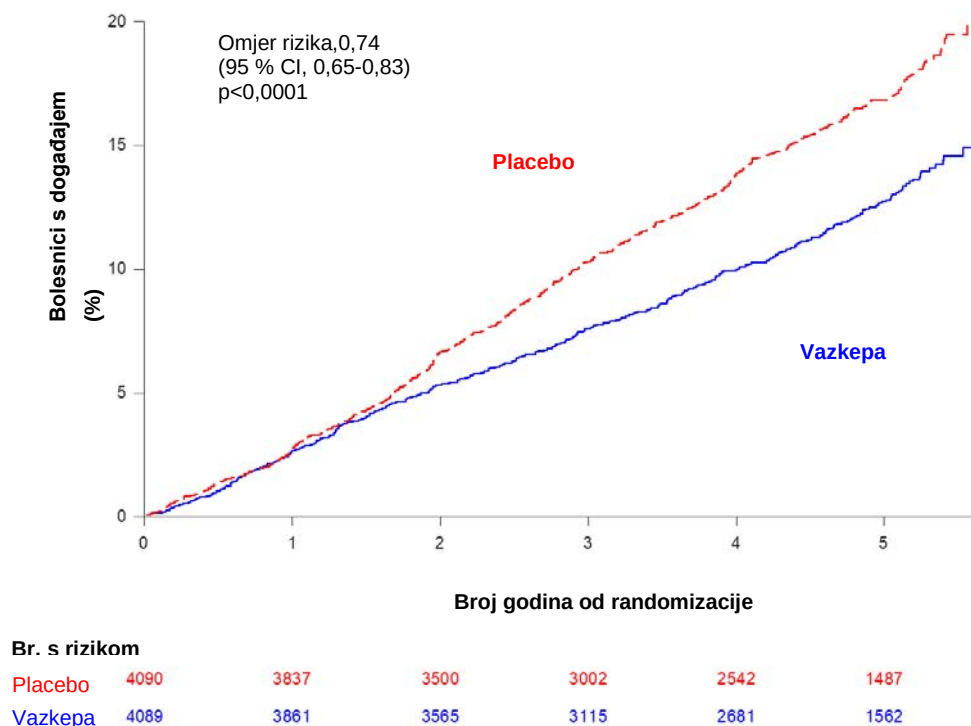
Početne značajke bile su ujednačene između dviju skupina, medijan dobi na početku ispitivanja iznosio je 64 godine (raspon: od 44 do 92 godine), od čega je 46 % bilo u dobi od najmanje 65 godina i 28,8 % bile su žene. Populacija u ispitivanju bila je 90,2 % pripadnici bijele rase, 5,5 % azijati, 4,2 % etnički se izjašnjavalo kao Hispanci, i 1,9 % su bili pripadnici crne rase. S obzirom na raniju kardiovaskularnu bolest, 46,7 % je ranije imalo infarkt miokarda, 9,2 % simptomatsku bolest perifernih arterija i 6,1 % moždani udar nepoznatog uzroka ili tranzitornu ishemičnu ataku (TIA). Odabrani dodatni čimbenici rizika na početku ispitivanja uključivali su hipertenziju (86,6 %), dijabetes melitus (0,7 % tip 1; 57,8 % tip 2), eGFR < 60 ml/min po $1,73$ m² tjelesne površine (22,2 %), kongestivno zatajivanje srca (17,7 %) i trenutno svakodnevno pušenje cigareta (15,2 %). Na početku ispitivanja većina bolesnika uzimala je statinsku terapiju umjerenog intenziteta (63 %) ili visokog intenziteta (31 %). Većina bolesnika na početku ispitivanja uzimala je još jedan kardiovaskularni lijek, uključujući antiagregacijski i/ili antitrombotički lijek (85,5 %), beta-blokatore (70,7 %), antihipertenzive (95,2 %), inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitore) (51,9 %) ili blokatore angiotenzinskih receptora (ARB; 26,9 %); 77,5 % ih je uzimalo ACE inhibitor ili ARB. Plan ispitivanja isključio je bolesnike koji uzimaju inhibitore PCSK9. Uz stabilnu osnovnu hipolipemičku terapiju, medijan [Q1; Q3] vrijednosti LDL-C na početku ispitivanja iznosio je 1,9 [1,6; 2,3] mmol/l (75,0 [62,0; 89,0] mg/dl); srednja vrijednost (SD) iznosila je 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). Uz stabilnu osnovnu hipolipemičku terapiju, medijan [Q1; Q3] vrijednosti triglicerida natašte iznosio je 2,4 [2,0; 3,1] mmol/l (216,0 [176,0; 272,5] mg/dl); srednja vrijednost (SD) iznosila je 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

Ikozapentetil je značajno snizio rizik za primarnu kompozitnu mjeru ishoda (vrijeme do prve pojave kardiovaskularnog događaja sa smrtnim ishodom, infarkta miokarda, moždanog udara, koronarne revaskularizacije ili hospitalizacije zbog nestabilne angine pectoris; $p < 0,0001$) i ključnu sekundarnu kompozitnu mjeru ishoda (vrijeme do prve pojave kardiovaskularnog događaja sa smrtnim ishodom, infarkta miokarda ili moždanog udara; $p < 0,0001$). Rezultati za primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti prikazane su u Tablici 2. Kaplan-Meierove procjene kumulativne incidencije ključne sekundarne kompozitne mjere ishoda u vremenu prikazane su na Slici 1.

Tablica 2 Učinak ikozapentetila na vrijeme do prve pojave kardiovaskularnog događaja u bolesnika s povišenim razinama triglicerida i kardiovaskularnom bolešću ili dijabetesom i drugim čimbenicima rizika u ispitivanju REDUCE-IT

	Ikozapentetil	Placebo	Ikozapentetil naspram placebo
	N = 4089 n (%)	N = 4090 n (%)	Omjer rizika (95 % CI)
Primarna kompozitna mjera ishoda			
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar, koronarna revaskularizacija, hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris (MACE 5)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68; 0,83)
Ključna sekundarna kompozitna mjera ishoda			
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar (MACE 3)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65; 0,83)
Druge sekundarne mjere ishoda			
Kardiovaskularna smrt ^[1]	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66; 0,98)
Smrt bilo kojeg uzroka ^[2]	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74; 1,02)
Infarkt miokarda sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58; 0,81)
Moždani udar sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55; 0,93)
Neodgodiva ili hitna koronarna revaskularizacija	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55; 0,78)
Koronarna revaskularizacija ^[3]	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58; 0,76)
Hospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris ^[4]	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53; 0,87)
[1] Kardiovaskularna smrt uključuje utvrđene kardiovaskularne smrti i smrti neutvrđenog uzroka. [2] Smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ukupni mortalitet nisu komponenta niti primarne kompozitne niti ključne sekundarne mjere ishoda. [3] Predefinirana kompozitna sekundarna mjera ishoda uključuje neodgodivu ili hitnu revaskularizaciju ($p < 0,0001$); koronarna revaskularizacija je kompozit svih revaskularizacija i predefinirana je kao tercijarna mjera ishoda. [4] Izazvana ishemijom miokarda i utvrđena invazivnim ili neinvazivnim pretragama i koja zahtijeva hitnu hospitalizaciju.			

Slika 1 Kaplan-Meierova procjena incidencije ključne sekundarne kompozitne mjere ishoda u ispitivanju REDUCE-IT



Ključna sekundarna kompozitna mjera ishoda sastojala se od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara (MACE 3 događaj)

Kratice: CI (engl. confidence interval) interval pouzdanosti

Medijan vrijednosti triglicerida i LDL-C na početku ispitivanja u skupini liječenoj ikozapentetilom i skupini koja je primala placebo bio je sličan. Medijan promjene vrijednosti triglicerida od početka ispitivanja do 1. godine uzimanja lijeka iznosio je -0,4 mmol/l (-39 mg/dl, -18 %) u skupini koja je uzimala ikozapentetil i 0,1 mmol/l (5 mg/dl, 2 %) u skupini koja je uzimala placebo. Medijan promjene vrijednosti LDL od početka ispitivanja do 1. godine uzimanja lijeka iznosio je 0,1 mmol/l (-2 mg/dl, 3 %) u skupini koja je uzimala ikozapentetil i 0,2 mmol/L (7 mg/dl, 10 %) u skupini koja je uzimala placebo. U ispitivanju REDUCE-IT unaprijed određene analize učinka ikozapentetila na kardiovaskularne ishode pokazale su malu do nikakvu korelaciju između odgovora triglicerida i LDL-C i kardiovaskularnog učinka, temeljeno na početnim vrijednostima ili na vrijednostima triglicerida ili LDL-C postignutima u ispitivanju. Vidjeti dio 5.1 za mehanizam djelovanja radi više informacija.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ikozapentetila u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje hipertrigliceridemije i za smanjenje rizika za kardiovaskularni događaj (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, ikozapentetil se deesterificira tijekom procesa apsorpcije i aktivni metabolit EPA apsorbira se u tankom crijevu i ulazi u sistemska cirkulaciju uglavnom preko torakalnog sustava duktusa limfatikusa. Nakon peroralne doze ikozapentetila, vršne koncentracije EPA u plazmi dostižu se za otprilike 5 sati.

U kliničkim ispitivanjima ikozapentetil primjenjivao se s hranom ili nakon uzimanja hrane; nisu provedena ispitivanja učinka hrane (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže za EPA iznosi otprilike 88 litara. Veći dio u plazmi cirkulirajuće EPA inkorporiran je u fosfolipide, trigliceride i kolesterol-estere, a <1 % prisutan je u obliku neesterificirane masne kiseline. Više od 99 % neesterificirane EPA veže se na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

EPA se uglavnom metabolizira u jetri beta-oksidacijom slično masnim kiselinama iz hrane. Beta-oksidacija cijepa duge ugljikove lance EPA na acetil-koenzim A, koji se pretvara u energiju u Krebsovom ciklusu. Metabolizam pomoću citokroma P450 predstavlja manji put eliminacije EPA. Ukupni plazma klirens EPA u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 684 ml/h. Poluvrijeme eliminacije EPA iz plazme ($t_{1/2}$) iznosi otprilike 89 sati. Ikozapentetil se ne izlučuje putem bubrega.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Razina triglicerida / snižavanje trigliceridemije

U dva ispitivanja faze III primijećena je linearna povezanost između razina EPA u plazmi ili eritrocitima i sniženja razine triglicerida.

Smanjenje kardiovaskularnog rizika

Analize primarnih (s 5 događaja) i ključnih sekundarnih (s 3 događaja) MACE mjera ishoda upućuju na to da promjene razine lipoproteina pod terapijom imaju ograničeni utjecaj na smanjenje kardiovaskularnog rizika, dok se razini EPA u serumu u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terapije može pripisati većina smanjenja relativnog rizika opaženog u ispitivanju REDUCE-IT. Početna razina EPA u serumu bila je 26 µg/ml; u usporedbi s bolesnicima u kojih je pod terapijom razina EPA u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila ispod 100 µg/ml, bolesnici koji su pod terapijom imali razine EPA ≥ 175 µg/ml imali su >50 % smanjeni rizik za kardiovaskularni događaj.

Oštećena funkcija bubrega i jetre

Farmakokinetika ikozapentetila nije ispitana u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i jetre. U dobro kontroliranim ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda primjene ikozapentetila, bolesnici nisu trebali rutinsko prilagođavanje doze zbog oštećenja funkcije bubrega i jetre.

Druge posebne populacije bolesnika

Starije osobe (≥ 65 godina)

Farmakokinetika ikozapentetila nije ispitivana u starijih bolesnika. U dobro kontroliranim ispitivanjima ikozapentetila, stariji bolesnici nisu trebali rutinsko prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ikozapentetila nije ispitivana u pedijatrijskih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Pri najvišim razinama doze u ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu opaženi štetni učinci u štakora ili kunića pri dozama približno 6 do 8 puta višima od ekvivalentne doze za ljude, na

temelju usporedbe tjelesne površine. U embriofetalnim ispitivanjima u štakora nisu primijećeni štetni učinci pri izloženosti dozama 6,9 puta višima od onih primijenjenih u kliničkoj praksi (na temelju AUC).

Ispitivanja na životinjama pokazuju da ikozapentetil prolazi kroz placentu i nađen je u plazmi fetusa.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se ikozapentetil izlučuje u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Racemični alfa-tokoferol

Ovojnica kapsule

želatina

glicerol

tekući maltitol (E965 ii)

tekući sorbitol (nekristalizirajući) (E420 ii)

pročišćena voda

sojin lecitin

Tinta za označavanje

titanijev dioksid

propilenglikol

hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Bočica: bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Blister: čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene pokrovom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 120 mekih kapsula.

Veličina pakiranja od 1 bočice ili tri bočice u kutiji.

PVC/PCTFE/Al perforirani blisteri s jediničnim dozama koji sadrže 4x2 meke kapsule.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujak 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE: 1 bočica****1. NAZIV LIJEKA**

Vazkepa 998 mg meke kapsule
ikozapentetil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 998 mg ikozapentetila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i sojin lecitin.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula

120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule progutati cijele.

Kapsule nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1524/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

vazkepa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE: 3 bočice****1. NAZIV LIJEKA**

Vazkepa 998 mg meke kapsule
ikozapentetil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 998 mg ikozapentetila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i sojin lecitin.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula

360 (3 bočice, svaka po 120) kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule progutati cijele.

Kapsule nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1524/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

vazkepa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Vazkepa 998 mg meke kapsule
ikozapentetil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 998 mg ikozapentetila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i sojin lecitin.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula

120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule progutati cijele.

Kapsule nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTERE S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Vazkepa 998 mg meke kapsule
ikozapentetil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 998 mg ikozapentetila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i sojin lecitin.
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula

4x2 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule progutati cijele.

Kapsule nemojte lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1524/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

vazkepa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Vazkepa 998 mg kapsule
ikozapentetil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. dan
1. doza
2. doza

2. dan
1. doza
2. doza

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vazkepa 998 mg meke kapsule ikozapentetil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Vazkepa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vazkepu
3. Kako uzimati Vazkepu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vazkepu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vazkepa i za što se koristi

Vazkepa sadrži djelatnu tvar ikozapentetil, visoko pročišćenu omega-3 masnu kiselinu iz ribljeg ulja.

Vazkepa snizuje razine triglicerida (vrstu masnoća) u krvi i primjenjuje se sa statinima (lijekovima koji snizuju kolesterol u krvi) radi sprječavanja kardiovaskularnih događaja poput:

- srčanog udara
- moždanog udara
- smrti zbog srčane ili krvožilne bolesti

Vazkepa se primjenjuje u odraslih s povišenim razinama triglicerida u krvi koji već boluju od srčane bolesti ili dijabetesa i drugih stanja zbog kojih imaju povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vazkepu

Nemojte uzimati Vazkepu

- ako ste alergični na ikozapentetil, soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Vazkepu:

- ako ste **alergični na ribu ili školjkaše**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako imate **problema s nepravilnim otkucajima srca** (fibrilaciju ili undulaciju atrijsa)
- ako uzimate antikoagulantne lijekove (lijekove protiv zgrušavanja krvi), lijekove koji sprječavaju agregaciju trombocita ili ako kod Vas postoji **rizik od krvarenja**.

Ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se svom liječniku.

Krvne pretrage

Tijekom liječenja Vaš liječnik može zatražiti određene krvne pretrage kako bi provjerio da nemate problema s jetrom i kako Vam se zgrušava krv.

Djeca i adolescenti

Nemojte ovaj lijek davati djeci i osobama mlađima od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja njegove primjene u tih osoba.

Drugi lijekovi i Vazkepa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako istovremeno s Vazkepom uzimate druge lijekove koji mogu utjecati na zgrušavanje krvi, poput antikoagulantnih lijekova, tijekom liječenja provodit će se krvne pretrage.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Vazkepa se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće osim ako Vam liječnik to ne savjetuje.

Dojenje

Vazkepa se ne preporučuje za primjenu tijekom dojenja jer njegov učinak na dijete nije poznat. Vaš će Vam liječnik pomoći ocijeniti odnos koristi od liječenja naspram rizika za Vaše dojenče.

Plodnost

O plodnosti tijekom liječenja posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Vazkepa sadrži maltitol, sorbitol i sojin lecitin

Maltitol (E965 ii)

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

Sorbitol (E420 ii)

Jedna kapsula ovog lijeka sadrži 83 mg sorbitola.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg osoba ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Sojin lecitin

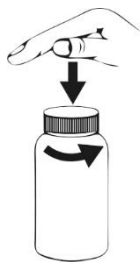
Ovaj lijek sadrži sojin lecitin. Ako ste alergični na soju ili kikiriki nemojte uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Vazkepu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Nemojte mijenjati svoju dozu ako prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.

Kako otvoriti bočicu

Pritisnite navojni zatvarač prema dolje i zakrenite ga u smjeru suprotnom kazaljka na satu.



Koliko uzimati

Preporučena doza je dvije kapsule na usta, dva puta dnevno, uz obrok ili nakon obroka.

Kapsule progutajte cijele; **nemojte** ih lomiti, drobiti, otapati ili žvakati.

Primjena u starijih osoba

Nema potrebe mijenjati dozu u starijih osoba. Mogu uzimati uobičajenu preporučenu dozu.

Ako uzmete više Vazkepe nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više kapsula nego što Vam je liječnik propisao, obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Vazkepu

Ako ste propustili dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako ste propustili uzeti ovaj lijek jedan cijeli dan, jednostavno uzmite sljedeću dozu prema rasporedu uzimanja. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi primjene ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Vazkepu

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prije toga niste razgovarali sa svojim liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku

- ako dobijete lupanje srca ili nepravilne srčane otkucaje. To mogu biti simptomi ozbiljnog poremećaja koji se naziva fibrilacija atrijska. To je **česta** nuspojava (može se javiti kod najviše 1 na 10 osoba).
- ako lako dobivate modrice ili ne možete zaustaviti krvarenje. To je **vrlo česta** nuspojava (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba): Rizik od krvarenja može biti već ako uzimate i lijekove protiv zgrušavanja krvi.

Potražite medicinsku pomoć ako iskusite bilo koju od sljedećih nuspojava. Ovi simptomi mogu nastati zbog ozbiljnog stanja **preosjetljivosti** koje može nastupiti bilo kada tijekom liječenja. To je **manje česta** nuspojava (može se javiti u do 1 na 100 osoba).

- otežano disanje
- stezanje ili grebanje u grlu
- oticanje usana
- koprivnjača (uzdignuta izbočenja po koži)
- osip ili svrbež kože
- bol ili grčevi u želucu
- proljev
- mučnina i povraćanje

Druge nuspojava koje se mogu javiti

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- oticanje šaka, ruku, nogu i stopala
- bol u mišićima, kostima ili zglobovima
- giht (bolno oticanje zglobova zbog nakupljanja mokraćne kiseline)
- osip
- zatvor
- podrigivanje

Manje često nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- loš okus u ustima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vazkepu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

Bočica: bočicu čuvati dobro zatvorenu radi zaštite od vlage.

Pakiranje u blisteru: čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vazkepa sadrži

- **Djelatna tvar** je ikozapentetil. Jedna kapsula Vazkepe sadrži 998 mg ikozapentetila.
- Drugi sastojci su
 - *racemični-α*-tokoferol, želatina, glicerol, tekući maltitol (E965 ii), tekući sorbitol (nekristalizirajući) (E420 ii), pročišćena voda i sojin lecitin (vidjeti dio 2 „Vazkepa sadrži maltitol, sorbitol i sojin lecitin”).
 - tinta za označavanje: titanijev dioksid, propilenglikol, hipromeloza.

Kako Vazkepa izgleda i sadržaj pakiranja

U ovom pakiranju naći ćete duguljastu meku kapsulu veličine 25 x 10 mm, sa ovojnicom svjetložute do jantarne boje i oznakom „IPE“ otisnutom bijelom tintom, koja sadrži bezbojnu do blijedo žutu tekućinu.

Bočice koje sadrže 120 kapsula su bijele, 300-cc od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene pokrovom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Veličina pakiranja od jedne bočice ili tri bočice u kutiji.

Pakiranja blistera sadrže 4x2 kapsule u perforiranim PVC/PCTFE/Al blisterima s jediničnim dozama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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.: 008002100595
AmarinConnect@amarincorp.eu

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tlf: 800720602
AmarinConnect@amarincorp.eu

Magyarország

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel.: 0680080683
AmarinConnect@amarincorp.eu

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amarin Germany GmbH
Tel: 0800-0008975
AmarinConnect@amarincorp.eu

Nederland

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: 0800-0228734
AmarinConnect@amarincorp.eu

Eesti

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

Norge

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tlf: +46 84 468 5033
AmarinConnect@amarincorp.eu

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ. +30 210 8009111

Österreich

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: 0800-281516
AmarinConnect@amarincorp.eu

España

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: 900806101

Polska

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel.: 008001125446

AmarinConnect@amarincorp.eu

France

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tél: 0800-991006

AmarinConnect@amarincorp.eu

Hrvatska

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800787073

AmarinConnect@amarincorp.eu

Ireland

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 1800001144

AmarinConnect@amarincorp.eu

Ísland

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Sími: +46-84-4685033

AmarinConnect@amarincorp.eu

Italia

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-940560

AmarinConnect@amarincorp.eu

Κύπρος

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Τηλ: 80090829

AmarinConnect@amarincorp.eu

Latvija

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353(0)16915000

AmarinConnect@amarincorp.eu

AmarinConnect@amarincorp.eu

Portugal

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800-882989

AmarinConnect@amarincorp.eu

România

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800 890426

AmarinConnect@amarincorp.eu

Slovenija

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 080082095

AmarinConnect@amarincorp.eu

Slovenská republika

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 0800003352

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>