

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Vazkepa 998 mg mehke kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 998 mg ikozapent-etila.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 30 mg maltitola (E965 ii), 83 mg sorbitola (E420 ii) in sojin lecitin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

podolgovata mehka kapsula, velikosti 25×10 mm, z napisom »IPE« z belim črnilom, z ovojem svetlo rumene do jantarne barve, ki vsebuje brezbarvno do svetlo rumeno tekočino

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vazkepa je indicirano za zmanjšanje tveganja kardiovaskularnih dogodkov pri odraslih bolnikih z velikim kardiovaskularnim tveganjem, ki se zdravijo s statini ter imajo zvišano vrednost trigliceridov ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) in:

- ugotovljeno kardiovaskularno bolezen ali
- sladkorno bolezen in vsaj še en kardiovaskularni dejavnik tveganja.

Za podrobnosti študije, vključno s kardiovaskularnimi dejavniki tveganja, in rezultate glede učinka na kardiovaskularne dogodke glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni dnevni peroralni odmerek je 4 kapsule, ki se jemlje kot dve 998-mg kapsuli dvakrat na dan.

Bolniki naj izpuščen odmerek vzamejo takoj, ko se spomnijo. Če pa en dnevni odmerek izpustijo, naj naslednjič ne vzamejo dvojnega odmerka.

#### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Prilagajanje odmerka na podlagi starosti ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Ledvična okvara*

Zmanjšanja odmerka se ne priporoča (glejte tudi poglavje 5.2).

### Jetrna okvara

Zmanjšanja odmerka se ne priporoča (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

### Pediatrična populacija

Ikozapent-etil ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih < 18 let, pri zmanjševanju tveganja kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih z velikim kardiovaskularnim tveganjem, ki se zdravijo s statini ter imajo zvišano vrednost trigliceridov in druge dejavnike tveganja za kardiovaskularno bolezen.

### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Vazkepa se jemlje z obrokom ali po njem.

Za zagotovitev, da bolnik prejme cel načrtovani odmerek, mu je treba svetovati, naj kapsule pogoltne cele in naj jih ne lomi, drobi, topi ali žveči.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Alergije na ribe in/ali lupinarje

Ikozapent-etil je pridobljen iz ribjega olja. Ni znano, ali je pri bolnikih z alergijami na ribe in/ali lupinarje tveganje alergijske reakcije na ikozapent-etil povečano. Ikozapent-etil je treba pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na ribe in/ali lupinarje uporabljati previdno.

### Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro je treba pred začetkom zdravljenja in v ustreznih intervalih med zdravljenjem spremljati koncentracije alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST), skladno s kliničnimi indikacijami.

### Atrijska fibrilacija ali undulacija

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju so ikozapent-etil povezali s povečanim tveganjem za atrijsko fibrilacijo ali undulacijo, zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija. Incidenca atrijske fibrilacije je bila večja pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali undulacijo v anamnezi (glejte poglavje 4.8). Bolnike, še zlasti tiste z relevantno anamnezo, je treba spremljati glede kliničnih dokazov atrijske fibrilacije ali atrijske undulacije (npr. dispneje, palpitacij, sinkope/omotice, nelagodja v prsih, sprememb krvnega tlaka ali nerednega srčnega utripa). Če je klinično indicirano, je treba izdelati elektrokardiografsko oceno.

### Krvavitev

Zdravljenje z ikozapent-etilom je povezano z večjo incidenco krvavitev. Pri bolnikih, ki ikozapent-etil jemljejo skupaj z antitrombotiki, kot so antiagregacijska zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino, in/ali antikoagulant, je lahko tveganje za krvavitve povečano, zato jih je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.8).

### Vsebnost pomožnih snovi

### Sorbitol (E420 ii)

To zdravilo vsebuje 83 mg sorbitola na kapsulo. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Vsebnost sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko razpoložljivost drugih sočasno uporabljenih zdravil za peroralno uporabo.

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

#### Maltitol (E965 ii)

To zdravilo vsebuje 30 mg maltitola na kapsulo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

#### Sojin lecitin

To zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki z alergijo na arašide ali sojo ne smejo uporabljati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ikozapent etil so preučili pri velikosti odmerka štiri 998 mg kapsule/dan z naslednjimi zdravili, ki so značilni substrati encimov citokroma P450: omeprazol, rosiglitazon, varfarin in atorvastatin. Niso opazili medsebojnega delovanja.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki o uporabi ikozapent-etila pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte tudi poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi ikozapent-etila bolje izogibati, razen če prednosti zdravljenja odtehtajo možno tveganje za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se ikozapent-etil izloča v materino mleko. Študije iz literature so pokazale, da se aktivni presnovek eikozapentaenojska kislina (EPA) izloča v materino mleko v ravneh, ki korelirajo s prehrano matere. Razpoložljivi toksikološki podatki pri podganah so pokazali izločanje ikozapent-etila v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z ikozapent-etilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu na sposobnost razmnoževanja zaradi uporabe ikozapent-etila pri ljudeh ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte tudi poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Na podlagi farmakodinamičnega profila in podatkov o neželenih učinkih iz kliničnih študij se pričakuje, da ikozapent-etil nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri ikozapent-etilu poročali najpogosteje, so bili krvavitev (11,8 %), periferni edem (7,8 %), atrijska fibrilacija (5,8 %), zaprtje (5,4 %), mišično-skeletne bolečine (4,3 %), protin (4,3 %) in izpuščaj (3,0 %).

### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih. Pogostnosti poročanja o neželenih učinkih so ocenili na podlagi dolgoročne študije kardiovaskularnih izidov z mediano trajanja spremljanja 4,9 leta. Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V preglednici 1 so naštetih neželeni učinki.

### **Preglednica 1: Neželeni učinki**

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>                      | <b>Neželeni učinek</b>                           | <b>Pogostnost</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| Bolezni imunskega sistema                             | preobčutljivost                                  | občasni           |
|                                                       | oteklina v žrelu                                 | neznana           |
| Presnovne in prehranske motnje                        | protin                                           | pogosti           |
| Bolezni živčevja                                      | disgevizija <sup>1</sup>                         | občasni           |
| Srčne bolezni                                         | atrijska fibrilacija ali undulacija <sup>2</sup> | pogosti           |
| Žilne bolezni                                         | krvavitev <sup>2</sup>                           | zelo pogosti      |
| Bolezni prebavil                                      | zaprtje <sup>2</sup>                             | pogosti           |
|                                                       | eruktacija                                       | pogosti           |
| Bolezni kože in podkožja                              | izpuščaj                                         | pogosti           |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mišično-skeletne bolečine                        | pogosti           |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | periferni edem                                   | pogosti           |

1 Disgevizija opisuje »dobesedni« izraz: ribji okus.

2 Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Krvavitev*

Krvavitev se je pojavila pri 11,8 % bolnikov, ki so v preskušanju kardiovaskularnih izidov, nadzorovanem s placebom, prejeli ikozapent-etil, v primerjavi z 9,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O dogodkih resne krvavitve so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli ikozapent-etil, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kadar sta se dajala v kombinaciji s sočasnimi antitrombotiki (3,4 % v primerjavi z 2,6 %), vendar pa so se enako pogosto (0,2 %) pojavili tudi pri bolnikih, ki niso sočasno jemali antikoagulantov/antiagregacijskega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Dogodki krvavitve, ki so jih najpogosteje opazili pri ikozapent-etilu, so bili gastrointestinalna krvavitev (3,1 %), kontuzija (2,5 %), hematurija (1,9 %) in epistaksa (1,5 %).

#### *Atrijska fibrilacija/undulacija*

Atrijska fibrilacija ali atrijska undulacija se je pojavila pri 5,8 % bolnikov, ki so v preskušanju kardiovaskularnih izidov, nadzorovanem s placebom, prejeli ikozapent-etil, v primerjavi s 4,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Atrijska fibrilacija ali atrijska undulacija, zaradi katere je bila potrebna 24-urna ali daljša hospitalizacija, se je pojavila pri 3 % bolnikov, zdravljenih z ikozapent-etilom, v primerjavi z 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O atrijski fibrilaciji ali atrijski

undulaciji so pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali atrijsko undulacijo v anamnezi pogostejše poročali pri tistih, ki so prejeli ikozapent-etil, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (12,5 % v primerjavi s 6,3 %) (glejte poglavje 4.4).

### *Zaprtje*

Zaprtje se je pojavilo pri 5,4 % bolnikov, ki so v preskušanju kardiovaskularnih izidov, nadzorovanem s placebom, prejeli ikozapent-etil, v primerjavi s 3,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Resno zaprtje je bilo manj pogosto pri ikozapent-etilu (0,1 %) in placebu (0,2 %). Relativna incidenca zaprtja v tej študiji je lahko zavajajoča zaradi rezidualnega odvajalnega učinka placeba, za katerega so uporabili subterapevtski odmerek lahkega mineralnega olja (4 ml).

Naslednje neželene učinke so ugotovili na podlagi globalnih podatkov o uporabi ikozapent-etila v obdobju trženja zdravila. Ker je poročanje teh učinkov prostovoljno in velikost populacije ni natančno znana, na splošno ni mogoče zanesljivo oceniti pogostnosti ali dokazati vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu: zvišana vrednost trigliceridov v krvi, artralgijska, driska, nelagodje v trebuhu in bolečina v okončinah.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ikozapent-etila ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX06

### Mehanizem delovanja

Ikozapent-etil je stabilen etilester maščobne kisline omega-3, eikozapentaenojske kisline (EPA). Mehanizmi delovanja, ki prispevajo k zmanjšanju kardiovaskularnih dogodkov, pri ikozapent-etilu niso povsem razumljeni. Verjetno je, da so mehanizmi posledica več dejavnikov, vključno z izboljšanim profilom lipoproteinov z zmanjšanjem s trigliceridi bogatih lipoproteinov, protivnetnimi in antioksidacijskimi učinki, zmanjšanjem kopičenja makrofagov, izboljšano endotelijsko funkcijo, večjo debelino/stabilnostjo fibrozne kapice in antiagregacijskimi učinki. Vsak od teh mehanizmov lahko koristno spremeni razvoj, napredovanje in stabilizacijo aterosklerotičnega plaka ter implikacije raztrganja plaka; predklinične in klinične študije podpirajo te koristi pri EPA. Sistemski in lokalizirani protivnetni učinki EPA so lahko posledica izpodrinjenja pro-vnetne arahidonske kisline (AA - arachidonic acid), ki usmerja razgradnjo eikozanoidov (2-serijskih prostaglandinov in tromboksanov ter 4-serijskih levkotrienov) v nevnetne ali protivnetne mediatorje. Vendar pa neposreden klinični pomen posamičnih izsledkov ni jasen.

### Farmakodinamični učinki

Ikozapent-etil izboljša profil lipoproteinov s supresijo encimov, ki sintetizirajo holesterol, maščobne kisline in trigliceride (TG), povečanjem  $\beta$ -oksidacije maščobne kisline in zmanjšanjem

mikrosomalnega proteina za prenos trigliceridov (MTP), kar povzroči zmanjšanje jetrnih TG ter sinteze in sproščanja lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL - very low-density lipoprotein). Ikozapent-etil poveča tudi izraženost lipoproteinske lipaze, kar povzroči povečano odstranjevanje TG iz VLDL in hilomikronskih delcev v obtoku. Pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi TG ikozapent-etil zmanjšuje vrednosti TG, VLDL, preostalega lipoproteinskega holesterola in ravni vnetnih markerjev, kot je C-reaktivni protein. Vendar pa kaže, da zmanjšanje TG le malo prispeva k zmanjšanju tveganja kardiovaskularnih dogodkov pri ikozapent-etilu.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Preskušanje REDUCE-IT je bilo multinacionalno, dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano preskušanje na podlagi dogodkov pri 8.179 vključenih odraslih bolnikih (4.089 ikozapent-etil, 4.090 placebo), zdravljenih s statini, ki so ob vključitvi imeli vrednost holesterola z lipoproteini nizke gostote (LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol)  $> 1,03$  mmol/l (40 mg/dl) in  $\leq 2,59$  mmol/l (100 mg/dl) ter zmerno povečane vrednosti trigliceridov (TG) ( $\geq 1,53$  mmol/l in  $< 5,64$  mmol/l [ $\geq 135$  mg/dl in  $< 500$  mg/dl]), izmerjeno med presejanjem bolnikov, tj. kvalifikacijskimi obiski pred vključitvijo in ugotovljeno kardiovaskularno boleznijo (70,7 %) ali sladkorno boleznijo in drugimi dejavniki tveganja za kardiovaskularno bolezen (29,3 %). Bolniki z ugotovljeno kardiovaskularno boleznijo so bili opredeljeni kot bolniki, stari najmanj 45 let, z dokumentirano anamnezo koronarne arterijske bolezni, cerebrovaskularne ali karotidne bolezni ali periferne arterijske bolezni. Bolniki v drugi skupini tveganja so bili opredeljeni kot bolniki, stari najmanj 50 let, s sladkorno boleznijo, ki jo je bilo treba zdraviti z zdravili, in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja, tj. hipertenzijo ali zdravljenjem z antihipertenzivom, starostjo najmanj 55 let (moški) ali najmanj 65 let (ženske), nizkimi vrednostmi holesterola z lipoproteini visoke gostote, kajenjem, zvišanimi vrednostmi visokoobčutljivostnega C-reaktivnega proteina, okvaro ledvic, mikro- ali makroalbuminurijo, retinopatijo ali znižanim gleženjskim indeksom. Bolniki so bili naključno dodeljeni v razmerju 1 : 1 za prejemanje ikozapent-etila ali placeba (kot 4 kapsule na dan). Mediano trajanje spremljanja je bilo 4,9 leta. Skupaj so pri 99,8 % bolnikov spremljali vitalni status do konca preskušanja ali smrti.

Značilnosti ob izhodišču so bile med skupinama uravnotežene z mediano starosti ob izhodišču 64 let (razpon: 44 let do 92 let), pri čemer jih je bilo 46 % starih vsaj 65 let in 28,8 % je bilo žensk. Populacija preskušanja je bila 90,2 % belcev, 5,5 % Azijcev, 4,2 % opredeljenih kot hispanskega porekla in 1,9 % črncev. Glede predhodnih diagnoz kardiovaskularne bolezni jih je imelo 46,7 % predhodni miokardni infarkt, 9,2 % je imelo simptomatsko periferno arterijsko bolezen in 6,1 % jih je imelo predhodno neznano možgansko kap ali prehodno ishemično atako (TIA - transient ischemic attack). Izbrani dodatni izhodiščni dejavniki tveganja so vključevali hipertenzijo (86,6 %), sladkorno bolezen (0,7 % tipa 1; 57,8 % tipa 2), vrednost eGFR  $< 60$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup> (22,2 %), kongestivno srčno popuščanje (17,7 %) in trenutno dnevno kajenje cigaret (15,2 %). Večina bolnikov je ob izhodišču jemala terapijo s statini zmerne intenzivnosti (63 %) ali visoke intenzivnosti (31 %). Večina bolnikov se je ob izhodišču zdravila s še vsaj enim drugim kardiovaskularnim zdravilom, vključno z antiagregacijskimi zdravili in/ali antitrombotiki (85,5 %), blokatorji beta (70,7 %), antihipertenzivi (95,2 %), zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (51,9 %) ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB; 26,9 %); 77,5 % jih je jemalo zaviralec ACE ali ARB. Po protokolu so bili izključeni bolniki, ki so jemali zaviralce PCSK9. Na stabilni osnovni terapiji za zmanjševanje vrednosti lipidov je bila mediana [Q1, Q3] vrednost LDL-C ob izhodišču  $1,9$  [ $1,6$ ;  $2,3$ ] mmol/l ( $75,0$  [ $62,0$ ;  $89,0$ ] mg/dl); povprečje (SD) je bilo  $2,0$  ( $0,5$ ) mmol/l ( $76,2$  [ $20,3$ ] mg/dl). Na stabilni osnovni terapiji za zmanjševanje vrednosti lipidov je bila mediana [Q1, Q3] vrednost TG na tešče  $2,4$  [ $2,0$ ;  $3,1$ ] mmol/l ( $216,0$  [ $176,0$ ;  $272,5$ ] mg/dl); povprečje (SD) je bilo  $2,6$  ( $0,9$ ) mmol/l ( $233,2$  [ $80,1$ ] mg/dl).

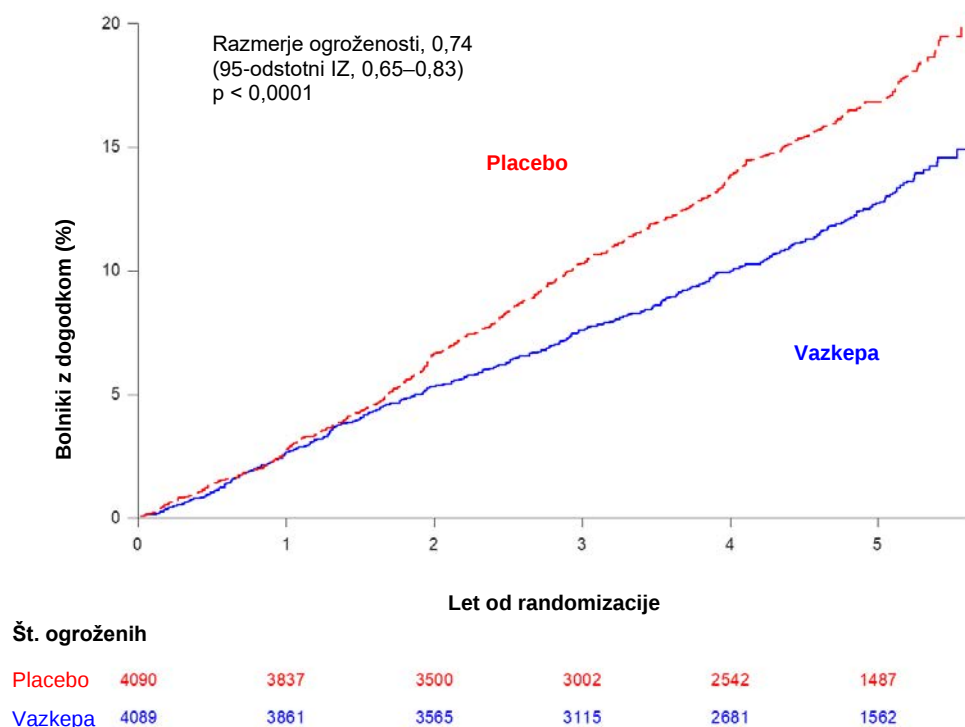
Ikozapent-etil je značilno zmanjšal tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek (čas do prvega pojava kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta, možganske kapi, koronarne revaskularizacije ali hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris;  $p < 0,0001$ ) in ključnega sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka (čas do prvega pojava kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi;  $p < 0,0001$ ). Rezultati primarnega in sekundarnega končnega opazovanega dogodka

učinkovitosti so prikazani v preglednici 2. Kaplan-Meierjeve ocene kumulativne incidence ključnega sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka glede na čas so prikazane na sliki 1.

**Preglednica 2: Učinek ikozapent-etila na čas do prvega pojava kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi trigliceridov in kardiovaskularno boleznijo ali diabetesom in drugimi dejavniki tveganja v preskušanju REDUCE-IT**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ikozapent-etil     | Placebo            | Ikozapent-etil v primerjavi s placebom      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N = 4.089<br>n (%) | N = 4.090<br>n (%) | Razmerje<br>ogroženosti<br>(95-odstotni IZ) |
| <b>Primarni sestavljeni opazovani dogodek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                    |                                             |
| kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap, koronarna revaskularizacija, hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris (5-točkovni MACE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 705<br>(17,2)      | 901<br>(22,0)      | 0,75<br>(0,68; 0,83)                        |
| <b>Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                    |                                             |
| kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap (3-točkovni MACE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 459<br>(11,2)      | 606<br>(14,8)      | 0,74<br>(0,65; 0,83)                        |
| <b>Drugi sekundarni opazovani dogodki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                    |                                             |
| kardiovaskularna smrt <sup>[1]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 174<br>(4,3)       | 213<br>(5,2)       | 0,80<br>(0,66; 0,98)                        |
| smrt zaradi katerega koli razloga <sup>[2]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 274<br>(6,7)       | 310<br>(7,6)       | 0,87<br>(0,74; 1,02)                        |
| smrtni ali ne-smrtni miokardni infarkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 250<br>(6,1)       | 355<br>(8,7)       | 0,69<br>(0,58; 0,81)                        |
| smrtna ali ne-smrtna možganska kap                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 98<br>(2,4)        | 134<br>(3,3)       | 0,72<br>(0,55; 0,93)                        |
| urgentna ali nujna koronarna revaskularizacija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 216<br>(5,3)       | 321<br>(7,8)       | 0,65<br>(0,55; 0,78)                        |
| koronarna revaskularizacija <sup>[3]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 376<br>(9,2)       | 544<br>(13,3)      | 0,66<br>(0,58; 0,76)                        |
| hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris <sup>[4]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 108<br>(2,6)       | 157<br>(3,8)       | 0,68<br>(0,53; 0,87)                        |
| <p>[1] Kardiovaskularna smrt vključuje potrjene kardiovaskularne smrti in smrti iz neugotovljenega vzroka.</p> <p>[2] Smrt zaradi katerega koli razloga ali skupna smrtnost ni niti del primarnega sestavljenega opazovanega dogodka niti del ključnega sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka.</p> <p>[3] Vnaprej določeni sestavljeni sekundarni opazovani dogodek je vključeval urgentno ali nujno revaskularizacijo (<math>p &lt; 0,0001</math>); koronarne revaskularizacije so kompozit vseh revaskularizacij in so bile vnaprej opredeljene kot terciarni opazovani dogodek.</p> <p>[4] Z invazivnimi/neinvazivnimi preiskavami je bilo ugotovljeno, da jo povzroča miokardna ishemija in da je potrebna urgentna hospitalizacija.</p> |                    |                    |                                             |

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva ocena incidence ključnega sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka v preskušanju REDUCE-IT**



Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek je bil sestavljen iz kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi (3-točkovni MACE).

Okrajšave: IZ - interval zaupanja.

Mediane izhodiščne vrednosti TG in LDL-C so bile v skupini z ikozapent-etilom podobne tistim v skupini s placebom. Mediana sprememba vrednosti TG od izhodišča do 1. leta je bila  $-0,4$  mmol/l ( $-39$  mg/dl;  $-18$  %) v skupini z ikozapent-etilom in  $0,1$  mmol/l ( $5$  mg/dl;  $2$  %) v skupini s placebom. Mediana sprememba vrednosti LDL-C od izhodišča do 1. leta je bila  $0,1$  mmol/l ( $2$  mg/dl;  $3$  %) v skupini z ikozapent-etilom in  $0,2$  mmol/l ( $7$  mg/dl;  $10$  %) v skupini s placebom. Vnaprej določene analize učinka ikozapent-etila na kardiovaskularne izide v preskušanju REDUCE-IT so pokazale malo ali nobene korelacije med odgovorom TG ali LDL-C in kardiovaskularnim učinkom na podlagi vrednosti TG ali LDL-C ob izhodišču ali med študijo. Za več podatkov glejte poglavje 5.1, Mehanizem delovanja.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z ikozapent-etilom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje hipertrigliceridemije in za zmanjšanje tveganja kardiovaskularnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se ikozapent-etil v postopku absorpcije deesterificira in aktivni presnovek EPA se absorbira v tanko črevo ter vstopi v sistemski obtok pretežno prek prsnega limfnega kanala. Največje koncentracije EPA v plazmi so bile dosežene približno 5 ur po peroralnih odmerkih ikozapent-etila.

Ikozapent-etil so v vseh kliničnih študijah dajali z obrokom ali po njem; študij o učinku hrane niso izvedli (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja EPA je približno 88 litrov. Večina EPA, ki kroži v plazmi, je vključene v fosfolipide, trigliceride in holesteril estre in < 1 % je prisotne kot neesterificirana maščobna kislina. Več kot 99 % neesterificirane EPA se veže na plazemske proteine.

#### Biotransformacija in izločanje

EPA se pretežno presnavlja v jetrih prek beta-oksidacije, podobno kot maščobne kisline iz prehrane. Z beta-oksidacijo se dolga ogljikova veriga EPA razdeli v acetil koencim A, ki se v Krebsovem ciklu pretvori v energijo. Presnova, pri kateri posreduje citokrom P450, je manjša pot izločanja EPA. Skupni očistek plazme EPA v stanju dinamičnega ravnovesja je 684 ml/uro. Razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) EPA iz plazme je približno 89 ur. Ikozapent-etil se ne izloča skozi ledvice.

#### Farmakokinetična/farmakodinamična razmerja

##### *Ravni trigliceridov/zmanjšanje pri hipertrigliceridemiji*

V dveh študijah III. faze so opazili linearno razmerje med ravni EPA v plazmi ali eritrocitih in zmanjšanjem vrednosti TG.

##### *Zmanjšanje kardiovaskularnega tveganja*

Analiza primarnih (5-točkovnih) in ključnih sekundarnih (3-točkovnih) opazovanih dogodkov MACE nakazuje, da imajo spremembe lipoproteinov med zdravljenjem omejen vpliv na zmanjšanje kardiovaskularnega tveganja, medtem ko so ravni EPA v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja doprinesle večino k zmanjšanju relativnega tveganja, ki so ga opazili v preskušanju REDUCE-IT. Vrednost EPA v serumu ob izhodišču je bila 26 µg/ml; v primerjavi z bolniki z ravni EPA pod 100 µg/ml v stanju dinamičnega ravnovesja med zdravljenjem je bilo pri bolnikih z ravni EPA med zdravljenjem  $\geq 175$  µg/ml zmanjšanje tveganja kardiovaskularnih dogodkov > 50-%.

#### Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Farmakokinetike ikozapent-etila niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. V dobro nadzorovani študiji kardiovaskularnih izidov z ikozapent-etilom pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic odmerka ni bilo treba rutinsko prilagajati.

#### Druge posebne populacije

##### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Farmakokinetike ikozapent-etila niso preučili pri starejših bolnikih. V dobro nadzorovanih kliničnih študijah z ikozapent-etilom odmerka pri starejših bolnikih ni bilo treba rutinsko prilagajati.

##### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetike ikozapent-etila pri pediatričnih bolnikih niso preučili.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri največjih odmerkih pri podganah in pri kuncih pri odmerkih, ki so bili približno 6- do 8-krat večji od ustreznega odmerka pri ljudeh na podlagi primerjave površine telesa, niso opazili neželenih učinkov. V embrio-fetalni študiji na podganah pri izpostavljenosti, ki so bile 6,9-krat večje od klinične izpostavljenosti (na podlagi vrednosti AUC), niso opazili neželenih učinkov.

Študije na živalih kažejo, da ikozapent-etil prehaja skozi placento in je prisoten v plazmi fetusa.

Študije na živalih kažejo, da se ikozapent-etil izloča v mleko.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

vseracemni alfa-tokoferol

#### Ovoj kapsule

želatina

glicerol

tekoči maltitol (E965 ii)

tekoči sorbitol (nekristalizirajoči) (E420 ii)

destilirana voda

sojin lecitin

#### Tiskarsko črnilo

titanov dioksid

propilenglikol

hipromeloza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka: Plasterko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE - high density polyethylene) z za otroke varno polipropilensko, indukcijsko zavarjeno zaporko, ki vsebujejo 120 mehkih kapsul.

Velikost pakiranja je ena ali tri platenke v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/PCTFE/Al, ki vsebuje 4 × 2 mehki kapsuli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. marec 2021

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA PLASTENKO: 1 plastenka****1. IME ZDRAVILA**

Vazkepa 998 mg mehke kapsule  
ikozapent-etil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 998 mg ikozapent-etila.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) in sojin lecitin.  
Za več informacij preberite navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

mehka kapsula

120 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Kapsule pogoltnite cele.**

Kapsul ne lomite, drobite, raztapljajte ali žvečite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.**  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1524/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vazkepa

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA PLASTENKO: 3 platenke****1. IME ZDRAVILA**

Vazkepa 998 mg mehke kapsule  
ikozapent-etil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 998 mg ikozapent-etila.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) in sojin lecitin.  
Za več informacij preberite navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

mehka kapsula

360 kapsul (3 platenke s po 120 kapsulami)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Kapsule pogoltnite cele.**

Kapsul ne lomite, drobite, raztapljajte ali žvečite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.**  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1524/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vazkepa

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA PLASTENKE**

**1. IME ZDRAVILA**

Vazkepa 998 mg mehke kapsule  
ikozapent-etil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 998 mg ikozapent-etila.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) in sojin lecitin.  
Za več informacij preberite navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

mehka kapsula

120 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Kapsule pogoltnite cele.**

Kapsul ne lomite, drobite, raztapljajte ali žvečite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI****1. IME ZDRAVILA**

Vazkepa 998 mg mehke kapsule  
ikozapent-etil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 998 mg ikozapent-etila.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) in sojin lecitin.  
Za več informacij preberite navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

mehka kapsula

4 × 2 kapsuli

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

**Kapsule pogoltnite cele.**

Kapsul ne lomite, drobite, raztapljajte ali žvečite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte pri temperaturi pod 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1524/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vazkepa

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**DELJIVI PRETISNI OMOTI S POSAMEZNIMI ODMERKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Vazkepa 998 mg kapsule  
ikozapent-etil

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**1. dan**  
**1. odmerek**  
**2. odmerek**

**2. dan**  
**1. odmerek**  
**2. odmerek**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Vazkepa 998 mg mehke kapsule ikozapent-etil

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Vazkepa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vazkepa
3. Kako jemati zdravilo Vazkepa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vazkepa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Vazkepa in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Vazkepa vsebuje učinkovino ikozapent-etil, visokoprečiščeno omega-3 maščobno kislino iz ribjega olja.

Zdravilo Vazkepa znižuje vrednosti trigliceridov (ki so vrsta maščobe) v krvi in se uporablja skupaj s statinom (ki znižuje holesterol v krvi) za preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov, kot so:

- srčni napad,
- možganska kap,
- smrt zaradi bolezni srca ali ožilja.

Zdravilo Vazkepa se uporablja pri odraslih, ki imajo visoke ravni trigliceridov v krvi in že imajo bolezen srca ali pa imajo sladkorno bolezen in druga zdravstvena stanja, zaradi katerih je pri njih večje tveganje za kardiovaskularne dogodke.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vazkepa**

##### **Ne jemljite zdravila Vazkepa**

- če ste **alergični na ikozapent-etil**, sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Vazkepa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste **alergični na ribe ali lupinarje**.
- če imate **težave z jetri**.
- če imate **težave z nerednim bitjem srca** (atrijska fibrilacija ali undulacija).

- če jemljete antikoagulant (zdravilo, ki preprečuje strjevanje krvi), zdravila, ki zavirajo krvne ploščice (trombocite) v krvi, ali obstaja pri vas **tveganje za krvavitve**.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

#### Krvne preiskave

Med zdravljenjem lahko vaš zdravnik opravi krvne preiskave, da preveri, ali imate težave z jetri in kako se strjuje vaša kri.

#### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladim osebam, starim manj kot 18 let, saj pri teh osebah ni bilo proučeno.

#### **Druga zdravila in zdravilo Vazkepa**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če sočasno z zdravilom Vazkepa jemljete druga zdravila, ki vplivajo na strjevanje vaše krvi, na primer antikoagulate, boste med zdravljenjem morali opraviti preiskave krvi.

#### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Nosečnost

Zdravilo Vazkepa se med nosečnostjo ne priporoča, razen če vam zdravnik svetuje, da ga jemljete.

#### Dojenje

Med dojenjem se uporaba zdravila Vazkepa ne priporoča, saj učinki na dojenega otroka niso znani. Zdravnik vam bo pomagal, da pretehtate koristi zdravljenja in vsa morebitna tveganja za dojenega otroka.

#### Plodnost

O plodnosti med zdravljenjem se pogovorite z zdravnikom.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozila, orodja ali stroje.

#### **Zdravilo Vazkepa vsebuje maltitol, sorbitol in sojin lecitin**

##### Maltitol (E965 ii)

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

##### Sorbitol (E420 ii)

To zdravilo vsebuje 83 mg sorbitola na kapsulo.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

##### Sojin lecitin

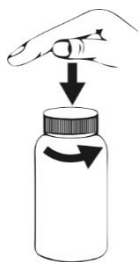
To zdravilo vsebuje sojin lecitin. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila.

### **3. Kako jemati zdravilo Vazkepa**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Odmerka ne spreminjajte, ne da bi se pogovorili z zdravnikom.

#### Kako je treba odpreti plastenko

Potisnite navojno zaporko navzdol in jo zavrtite v nasprotni smeri ure.



#### Koliko zdravila je treba vzeti

Priporočeni odmerek sta dve kapsuli peroralno, dvakrat na dan, z obrokom ali po njem.

Kapsule pogoltnite cele; **ne** lomite, drobite, raztapljajte ali žvečite kapsul.

#### **Uporaba pri starejših**

Odmerka pri starejših bolnikih ni treba spreminjati. Vzamejo lahko običajni priporočeni odmerek.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vazkepa, kot bi smeli**

Če nenamerno vzamete več kapsul, kot vam je predpisal zdravnik, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Vazkepa**

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če ste ves dan pozabili jemati zdravilo, pa preprosto vzemite svoj naslednji načrtovani odmerek. **Ne vzemite dvojnega odmerka**, da bi nadomestili izpuščen odmerek. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Vazkepa**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Obrnite se na zdravnika,**

- če se vam pojavijo neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije) ali nepravilno bitje srca. To so lahko simptomi resnega stanja, imenovanega atrijska fibrilacija. To je **pogost** neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov);
- če se pri vas hitro pojavijo modrice ali krvavitve ne preneha. To je **zelo pogost** neželeni učinek (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Vaše tveganje za krvavitve se lahko poveča, če jemljete tudi antikoagulant.

Če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, **poiščite zdravniško pomoč**. To so lahko simptomi resnega stanja, ki se imenuje **preobčutljivost** in se lahko med zdravljenjem pojavi kadar koli. To je **občasen** neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

- težave z dihanjem
- stiskanje ali praskanje v žrelu
- oteklost ustnic
- koprivnica (dvignjene bulice na koži)

- izpuščaj in srbeča koža
- bolečine ali krči v trebuhu
- driska
- siljenje na bruhanje in bruhanje

#### Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo

**Pogosti** neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- otekanje dlani, rok, nog in stopal
- bolečina v mišicah, kosteh ali sklepih
- putika ali protin (boleča oteklina v sklepih zaradi kopičenja sečne kisline)
- izpuščaj
- zaprtje
- spahovanje

**Občasni** neželeni učinek (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- slab okus v ustih

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Vazkepa**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke ali škatli pretisnega omota poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka: Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Vazkepa**

- **Učinkovina** je ikozapent-etil. Ena kapsula zdravila Vazkepa vsebuje 998 mg ikozapent-etila.
- Druge sestavine zdravila so
  - o vseracemni alfa-tokoferol, želatina, glicerol, tekoči maltitol (E965 ii), tekoči sorbitol (nekristalizirajoči) (E420 ii), destilirana voda in sojin lecitin (glejte poglavje 2 »Zdravilo Vazkepa vsebuje maltitol, sorbitol in sojin lecitin«).
  - o tiskarsko črnilo: titanov dioksid, propilenglikol, hipromeloza.

### **Izgled zdravila Vazkepa in vsebina pakiranja**

To pakiranje vsebuje podolgovate mehke kapsule, velikosti 25 × 10 mm, z napisom »IPE« z belim črnilom, z ovojem svetlo rumene do jantarne barve, ki vsebuje brezbarvno do svetlo rumeno tekočino.

Plastenke vsebujejo 120 kapsul in so bele, 300-ml plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE - high density polyethylene) z za otroke varno polipropilensko, indukcijsko zavarjeno zaporko. Velikost pakiranja je ena ali tri plastenke v škatli.

Pakiranje s pretisnim omotom vsebuje 4 × 2 kapsuli v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki iz PVC/PCTFE/AL.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Тел.: 008002100595  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tlf: 800720602  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Magyarország**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel.: 0680080683  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Danmark**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tlf: +46 84 4685033  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Malta**

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

**Deutschland**

Amarin Germany GmbH  
Tel: 0800-0008975  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Nederland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800-0228734  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Eesti**

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

**Norge**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tlf: +46 84 468 5033  
[AmarinConnect@amarincorp.eu](mailto:AmarinConnect@amarincorp.eu)

**Ελλάδα**

BIANE A.E.  
Τηλ. +30 210 8009111

**Österreich**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800-281516

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

**España**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 900806101

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

**France**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tél: 0800-991006

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

**Hrvatska**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800787073

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

**Ireland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 1800001144

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

**Ísland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Sími: +46-84-4685033

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

**Italia**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800-940560

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

**Κύπρος**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Τηλ: 80090829

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

**Latvija**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: +353(0)16915000

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

**Polska**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel.: 008001125446

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

**Portugal**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800-882989

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

**România**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800 890426

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

**Slovenija**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 080082095

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

**Slovenská republika**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800003352

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

**Suomi/Finland**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Puh/Tel: +46 84 4685033

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

**Sverige**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: +46 84 4685033

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: 0800-0478673

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.