

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vazkepa 998 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 998 mg etyloeikozapentaenianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 30 mg maltytolu (E965 ii), 83 mg sorbitolu (E420 ii) i lecytynę sojową.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka).

Podłużna, miękka kapsułka, 25 x 10 mm, z nadrukowanym białym tuszem napisem „IPE”, z otoczką o barwie jasnożółtej do bursztynowej, zawierającą płyn bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vazkepa jest wskazany do zmniejszenia ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u leczonych statynami dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) oraz

- potwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub
- cukrzycą i co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szczegółowe informacje o badaniach, w tym czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego, i wyniki w odniesieniu do wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana doustna dawka dobową to 4 kapsułki przyjmowane w postaci dwóch 998 g kapsułek dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci powinni przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu. Jednak w przypadku pominięcia jednej dawki dobowej następna dawka nie powinna być podwójna.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki na podstawie wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się zmniejszenia dawki (patrz również punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się zmniejszenia dawki (patrz również punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie etyloeikozapentaenianu u dzieci w wieku <18 lat nie jest właściwe do zmniejszenia ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u leczonych statynami pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów i innymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Vazkepa należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.

W celu zapewnienia otrzymania pełnej zamierzonej dawki należy poinformować pacjentów, aby połykali kapsułki w całości, a nie łamali ich, nie rozgniatali, nie rozpuszczali ani nie rozgryzali.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alergie na ryby i (lub) skorupiaki

Etyloeikozapentaenian otrzymuje się z oleju ryb. Nie wiadomo, czy u pacjentów z alergiami na ryby i (lub) skorupiaki występuje podwyższone ryzyko reakcji alergicznej na etyloeikozapentaenian. Etyloeikozapentaenian należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na ryby i (lub) skorupiaki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi przed rozpoczęciem leczenia i w odpowiednich odstępach czasu podczas leczenia.

Migotanie lub trzepotanie przedsionków

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzanym z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu etyloeikozapentaenian powiązано ze zwiększonym ryzykiem migotania lub trzepotania przedsionków wymagającym hospitalizacji. Częstość występowania migotania przedsionków była większa u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków w wywiadzie (patrz punkt 4.8). Pacjentów, zwłaszcza tych z odpowiednim wywiadem medycznym, należy monitorować w kierunku występowania objawów klinicznych migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków (np. duszność, kołatanie serca, omdlenie/zawroty głowy, dyskomfort w klatce piersiowej, zmiana ciśnienia tętniczego krwi lub nieregularne tętno). W przypadku wskazań klinicznych należy wykonać badanie elektrokardiograficzne.

Krwawienie

Leczenie etyloeikozapentaenianem powiązано ze zwiększoną częstością występowania krwawienia. U pacjentów przyjmujących etyloeikozapentaenian razem z lekami przeciwzakrzepowymi, tzn. lekami przeciw płytkowymi, w tym kwasem acetylosalicylowym i (lub) lekami przeciwkrzepliwymi, może występować większe ryzyko krwawienia dlatego należy ich okresowo kontrolować (patrz punkt 4.8).

Zawartość substancji pomocniczych

Sorbitol (E420 ii)

Produkt leczniczy zawiera 83 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Maltytol (E965 ii)

Produkt leczniczy zawiera 30 mg maltytolu w każdej kapsułce.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Lecytyna sojowa

Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową. Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na soję lub orzeszki ziemne nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Etyloeikozapentaenian badano w dawce czterech kapsułek 998 mg/dobę z następującymi produktami leczniczymi, które są typowymi substratami enzymów cytochromu P450: omeprazol, rozyglitazon, warfaryna i atorwastatyna. Nie zaobserwowano interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania etyloeikozapentaenianu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania etyloeikozapentaenianu w okresie ciąży, chyba że korzyści ze stosowania przeważają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy etyloeikozapentaenian przenika do mleka ludzkiego. Badania z piśmiennictwa wykazały, że aktywny metabolit kwas eikozapentaenowy (EPA) przenika do mleka ludzkiego na poziomie skorelowanym z dietą matki. Dostępne dane toksykologiczne u szczurów wykazały przenikanie etyloeikozapentaenianu do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie etyloeikozapentaenianu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu stosowania etyloeikozapentaenianu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i danych dotyczących działań niepożądanych z badań klinicznych oczekuje się, że etyloeikozapentaenian nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane powiązane z etyloeikozapentaenianem to krwawienie (11,8%), obrzęk obwodowy (7,8%), migotanie przedsionków (5,8%), zaparcia (5,4%), ból mięśniowo-szkieletowy (4,3%), dna (4,3%) i wysypka (3,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość zgłaszania działań niepożądanych oszacowano na podstawie długoterminowego badania typu CVOT (ang. *cardiovascular outcomes trial*, badanie oceniające wpływ leczenia na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych), w którym uczestnicy byli obserwowani przez medianę czasu trwania obserwacji wynoszącą 4,9 lat. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane.

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk gardła	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku ¹	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków ²	Często
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie ²	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia ²	Często
	Odbijanie się	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Często

1 Zaburzenia smaku opisują „dosłowne” pojęcie: rybny smak

2 Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienie

W przeprowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu typu CVOT krwawienie wystąpiło u 11,8% uczestników otrzymujących etyloeikozapentaenian w porównaniu z 9,9% uczestników otrzymujących placebo. Poważne krwawienia były zgłaszane częściej u uczestników otrzymujących etyloeikozapentaenian niż u uczestników otrzymujących placebo w przypadku podawania w skojarzeniu z jednoczesnym leczeniem przeciwzakrzepowym (3,4% wobec 2,6%), ale występowały z taką samą częstością (0,2%) u uczestników nieprzyjmujących jednoczesnego leczenia przeciwkrzepliwego/przeciwpłytkowego (patrz punkt 4.4).

Krwawienia najczęściej obserwowane podczas przyjmowania etyloeikozapentaenianu to krwawienie żołądkowo-jelitowe (3,1%), stłuczenie (2,5%), krwimocz (1,9%), i krwawienie z nosa (1,5%).

Migotanie/trzepotanie przedsionków

W przeprowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu typu CVOT migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków wystąpiło u 5,8% uczestników otrzymujących etyloeikozapentaenian w porównaniu z 4,5% uczestników otrzymujących placebo. Migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków wymagające hospitalizacji przez 24 godziny lub więcej wystąpiło u 3% uczestników leczonych etyloeikozapentaenianem w porównaniu z 2% uczestników otrzymujących placebo. Migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków zgłaszano częściej u uczestników z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w wywiadzie, otrzymujących etyloeikozapentaenian niż u uczestników otrzymujących placebo (12,5% wobec 6,3%) (patrz punkt 4.4).

Zaparcia

W przeprowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu typu CVOT zaparcia wystąpiły u 5,4% uczestników otrzymujących etyloeikozapentaenian w porównaniu z 3,6% uczestników otrzymujących placebo. Ciężkie zaparcia były mniej częste w przypadku etyloeikozapentaenianu (0,1%) i placebo (0,2%). Względna częstość występowania zaparć w tym badaniu mogła być zakłócona z powodu resztkowego działania przeczyszczającego placebo, które zawierało subterapeutyczną dawkę lekkiego oleju mineralnego (4 ml).

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano na podstawie stosowania etyloeikozapentaenianu po wprowadzeniu do obrotu na świecie. Ponieważ te działania są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, ogólnie nie jest możliwe niezawodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek: zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, ból stawów, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej i ból kończyn.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania etyloeikozapentaenianu. W przypadku przedawkowania należy stosować u pacjenta leczenie objawowe i w razie konieczności wdrażać leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX06

Mechanizm działania

Etyloeikozapentaenian jest stabilnym estrem etylowym kwasu tłuszczowego omega-3, tzn. kwasu eikozapentaenowego (ang. *eicosapentaenoic acid*, EPA). Mechanizmy działania etyloeikozapentaenianu przyczyniające się do redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych nie są w pełni zrozumiane. Prawdopodobnie mechanizmy te są wieloczynnikowe, obejmują poprawę profilu lipoproteinowego z redukcją lipoprotein bogatych w triglicerydy, działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające, redukcję kumulacji makrofagów, poprawę czynności śródbłonna, zwiększenie grubości/stabilności czapeczki włóknistej oraz działanie przeciw płytkowe. Każdy z tych mechanizmów może korzystnie wpływać na rozwój, progresję i stabilizację blaszki miażdżycowej, jak również na konsekwencje pęknięcia blaszki, a badania przedkliniczne i kliniczne potwierdzają takie korzyści EPA. Ogólnoustrojowe i miejscowe działania przeciwzapalne EPA mogą wynikać z przemieszczenia prozapalnego kwasu arachidonowego (ang. *arachidonic acid*, AA), kierowania katabolizmu z dala od eikozanoidów (prostaglandyny i tromboksany serii 2 i leukotrieny serii 4) do mediatorów nie- i przeciwzapalnych. Jednak bezpośrednie znaczenie kliniczne poszczególnych wyników nie jest jasne.

Działanie farmakodynamiczne

Etyloeikozapentaenian poprawia profil lipoproteinowy poprzez tłumienie enzymów syntezujących cholesterol, kwasy tłuszczowe i triglicerydy (TG), zwiększając β -oksydację kwasów tłuszczowych i redukując mikrosomalne białko przenoszące triglicerydy (ang. *microsomal triglyceride transfer protein*, MTP), prowadząc do zmniejszenia syntezy i uwalniania TG wątrobowych i lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoprotein*, VLDL). Etyloeikozapentaenian zwiększa również ekspresję lipazy lipoproteinowej, prowadząc do zwiększonego usuwania TG z krążących VLDL i cząstek chylomikronów. U pacjentów z podwyższonym stężeniem TG etyloeikozapentaenian obniża stężenie TG, VLDL, cholesterolu w lipoproteinach resztkowych oraz poziom markerów przeciwzapalnych, takich jak białko C-reaktywne. Wydaje się jednak, że obniżenie stężenia TG tylko nieznacznie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przez etyloeikozapentaenian.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

REDUCE-IT było wielonarodowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, przeprowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniem o przebiegu zależnym od zdarzeń, z udziałem 8 179 (4 089 etyloeikozapentaenian, 4 090 placebo) leczonych statynami dorosłych pacjentów włączonych przy stężeniu cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) $>1,03$ mmol/l (40 mg/dl) i $\leq 2,59$ mmol/l (100 mg/dl) oraz umiarkowanie podwyższonym stężeniu triglicerydów (TG) ($\geq 1,53$ mmol/l i $< 5,64$ mmol/l [≥ 135 mg/dl i < 500 mg/dl]), zmierzonych podczas skriningu pacjentów, tzn. wizyt kwalifikacyjnych przed włączeniem do badania, oraz z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (70,7%) lub cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (29,3%). Pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową zdefiniowano jako w wieku co najmniej 45 lat i z udokumentowaną historią choroby wieńcowej, choroby naczyń mózgowych lub tętnic szyjnych lub choroby tętnic obwodowych. Pacjentów w grupie innego ryzyka zdefiniowano jako w wieku co najmniej 50 lat z cukrzycą wymagającą leczenia farmakologicznego oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka, tzn. nadciśnienie tętnicze lub stosowanie przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego, wiek co najmniej 55 lat (mężczyźni) lub co najmniej 65 lat (kobiety), niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości, palenie papierosów, podwyższone stężenie wysokiej czułości białka C-reaktywnego; zaburzenia czynności nerek, mikro- lub makroalbuminuria, retinopatia lub zmniejszony wskaźnik kostkowo-ramienny. Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do otrzymywania etyloeikozapentaenianu lub placebo (w postaci 4 kapsułek na dobę). Mediana okresu obserwacji

wynosiła 4,9 lat. Ogólnie 99,8% pacjentów obserwowano pod kątem stanu ogólnego do zakończenia badania lub zgonu.

Charakterystyka początkowa była zrównoważona między grupami, mediana wieku w punkcie początkowym wynosiła 64 lata (zakres: od 44 lat do 92 lat), przy czym 46% było w wieku co najmniej 65 lat, 28,8% stanowiły kobiety. Populacja badania składała się z 90,2% osób rasy białej, 5,5% azjatyckiej, 4,2% pochodzenia latynoskiego, a 1,9% było rasy czarnej. W zakresie wcześniejszych rozpoznań choroby sercowo-naczyniowej u 46,7% wystąpił wcześniej zawał mięśnia sercowego, u 9,2% występowała objawowa choroba tętnic obwodowych, a u 6,1% wystąpił uprzednio nierozpoznany udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischemic attack*, TIA). Wybrane dodatkowe początkowe czynniki ryzyka obejmowały nadciśnienie tętnicze (86,6%), cukrzycę (0,7% typu 1; 57,8% typu 2), eGFR <60 ml/min na 1,73 m² (22,2%), zastoinową niewydolność serca (17,7%) i aktualne codzienne palenie papierosów (15,2%). Większość pacjentów przyjmowała w punkcie początkowym leczenie statynami umiarkowanej intensywności (63%) lub dużej intensywności (31%). Większość pacjentów otrzymywała w punkcie początkowym co najmniej jeden inny sercowo-naczyniowy produkt leczniczy, w tym leki przeciwplatekcyjne i (lub) przeciwzakrzepowe (85,5%), beta-adrenolityki (70,7%), leki przeciwnadciśnieniowe (95,2%), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) (51,9%) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB; 26,9%); 77,5% przyjmowało inhibitor ACE lub ARB. Protokół wykluczał pacjentów przyjmujących inhibitory PCSK9. Podczas stabilnego podstawowego leczenia zmniejszającego stężenie lipidów mediana [Q1, Q3] LDL-C w punkcie początkowym wynosiła 1,9 [1,6, 2,3] mmol/l (75,0 [62,0, 89,0] mg/dl); średnia (SD) wynosiła 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). Podczas stabilnego podstawowego leczenia zmniejszającego stężenie lipidów mediana [Q1, Q3] TG na czczo wynosiła 2,4 [2,0, 3,1] mmol/l (216,0 [176,0, 272,5] mg/dl); średnia (SD) wynosiła 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

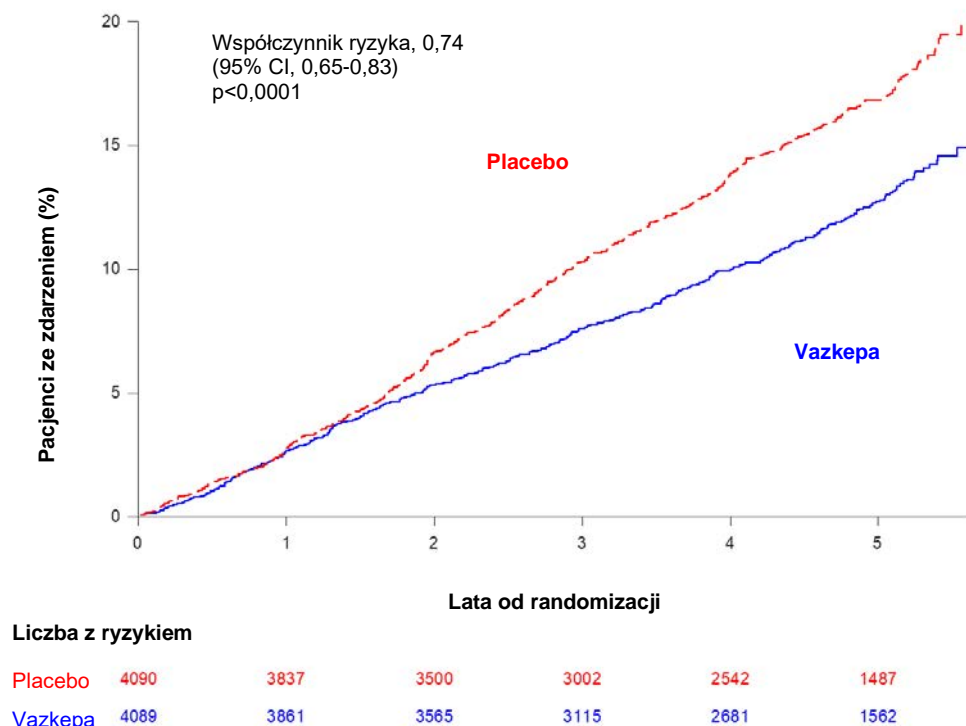
Etyloekozapentaenian znacznie zmniejszył ryzyko w zakresie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, rewaskularyzacji naczyń wieńcowych lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; $p < 0,0001$) oraz kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego (czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu; $p < 0,0001$). Wyniki pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 2. Estymatory Kaplana-Meiera skumulowanej częstości występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie przedstawiono na ryc. 1.

Tabela 2 Wpływ etyloekozapentaenianu na czas do pierwszego wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z podwyższonymi stężeniami triglicerydów i chorobą sercowo-naczyniową lub cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka w badaniu REDUCE-IT

	Etyloekozapentaenian	Placebo	Etyloekozapentaenian wobec placebo
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (5-punktowy MACE)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68, 0,83)
Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy			

	Etyloeikozapentaenian	Placebo	Etyloeikozapentaenian wobec placebo
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu (3-punktowy MACE)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65, 0,83)
Inne drugorzędowe punkty końcowe			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ^[1]	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66, 0,98)
Zgon z dowolnej przyczyny ^[2]	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74, 1,02)
Zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58, 0,81)
Udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55, 0,93)
Nagła lub pilna rewaskularyzacja naczyń wieńcowych	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55, 0,78)
Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych ^[3]	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58, 0,76)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ^[4]	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53, 0,87)
<p>[1] Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych obejmuje potwierdzone zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgony o nieustalonej zależności przyczynowej.</p> <p>[2] Zgon z dowolnej przyczyny lub śmiertelność całkowita nie jest składnikiem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ani kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego.</p> <p>[3] Wstępnie zdefiniowany złożony drugorzędowy punkt końcowy obejmował nagłą lub pilną rewaskularyzację (p<0,0001); rewaskularyzacje naczyń wieńcowych są złożonym punktem końcowym wszystkich rewaskularyzacji i są zdefiniowane jako trzeciorzędowy punkt końcowy.</p> <p>[4] Ustalona jako spowodowana niedokrwieniem serca w badaniach inwazyjnych/nieinwazyjnych i wymagające pilnej hospitalizacji.</p>			

Ryc. 1 Szacowana według Kaplana-Meiera częstość występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu REDUCE-IT



Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy składał się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu (3-punktowy MACE).

Skróty: CI ang. confidence interval - przedział ufności

Mediana wartości początkowych TG i LDL-C była podobna w grupie otrzymującej etyloekozapentaenian i grupie otrzymującej placebo. Mediana zmiany stężenia TG od punktu początkowego do roku 1 wynosiła -0,4 mmol/l (-39 mg/dl, -18%) w grupie otrzymującej etyloekozapentaenian i 0,1 mmol/l (5 mg/dl, 2%) w grupie otrzymującej placebo. Mediana zmiany stężenia LDL-C od punktu początkowego do roku 1 wynosiła 0,1 mmol/l (2 mg/dl, 3%) w grupie otrzymującej etyloekozapentaenian i 0,2 mmol/l (7 mg/dl, 10%) w grupie otrzymującej placebo. Wcześniej zdefiniowane analizy wpływu etyloekozapentaenianu na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu REDUCE-IT wykazały nieznaczną korelację lub brak korelacji między reakcją TG lub LDL-C i zdarzeniem sercowo-naczyniowym na podstawie stężenia TG lub LDL-C w punkcie początkowym lub uzyskanego podczas badania. Więcej informacji, patrz punkt 5.1 „Mechanizm działania”.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań etyloekozapentaenianu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hipertriglicydemii i do zmniejszenia ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etyloekozapentaenian jest deestryfikowany podczas procesu absorpcji, a aktywny metabolit EPA jest wchłaniany w jelicie cienkim i przedostaje się do krążenia układowego

głównie przez układ limfatyczny przewodu piersiowego. Maksymalne stężenie EPA w osoczu było uzyskane ok. 5 godzin po podaniu doustnym etyloekozapentaenianu.

Etyloekozapentaenian podawano z posiłkiem lub po posiłku we wszystkich badaniach klinicznych. Nie przeprowadzono badań wpływu posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji EPA w stanie stacjonarnym wynosi ok. 88 litrów. Większość krążącego EPA w osoczu jest dołączane do estrów fosfolipidów, triglicerydów i cholesterylów, a <1% występuje jako niezestryfikowany kwas tłuszczowy. Więcej niż 99% niezestryfikowanego EPA wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

EPA jest głównie metabolizowany przez wątrobę w procesie beta-oksydacji, podobnie jak pokarmowe kwasy tłuszczowe. Beta-oksydacja rozszczepia długi łańcuch węglowy EPA na acetylokoenzym A, który podlega przemianie w energię w cyklu Krebsa. Metabolizm z udziałem cytochromu P450 jest drugorzędną drogą eliminacji EPA. Całkowity klirens osoczowy EPA w stanie stacjonarnym wynosi 684 ml/godz. Okres półtrwania EPA w fazie eliminacji w osoczu ($t_{1/2}$) wynosi około 89 godzin. Etyloekozapentaenian nie jest wydalany przez nerki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenie triglicerydów/zmniejszenie hipertriglicydemii

W dwóch badaniach fazy III zaobserwowano liniową zależność między stężeniem EPA w osoczu lub czerwonych krwinkach a zmniejszeniem stężenia TG.

Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego

Analiza pierwszorzędowego (5-punktowego) i kluczowego drugorzędowego (3-punktowego) punktu końcowego MACE wskazuje, że zmiany stężenia lipoprotein podczas leczenia miały ograniczony wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, podczas gdy stężenie EPA w surowicy w stanie stacjonarnym podczas leczenia przyczyniło się do większości redukcji ryzyka względnego w badaniu REDUCE-IT. Początkowe stężenie EPA w surowicy wynosiło 26 µg/ml; w porównaniu z pacjentami ze stężeniem EPA w surowicy w stanie stacjonarnym podczas leczenia poniżej 100 µg/ml, pacjenci ze stężeniem EPA podczas leczenia ≥ 175 µg/ml mieli ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego zmniejszone o więcej niż 50%.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano farmakokinetyki etyloekozapentaenianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W oceniającym bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe badaniu klinicznym etyloekozapentaenianu z prawidłowo dobraną grupą kontrolną pacjenci nie wymagali rutynowego dostosowania dawki z powodu zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie badano farmakokinetyki etyloekozapentaenianu u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagali rutynowego dostosowania dawki w badaniach klinicznych etyloekozapentaenianu z prawidłowo dobraną grupą kontrolną.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki etyloekozapentaenianu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przy najwyższych poziomach dawek w badaniach reprodukcji i rozwoju nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u szczurów i królików przy ok. 6-8-krotności dawki równoważnej dla ludzi na podstawie porównania powierzchni ciała. W badaniu zarodków i płodów szczurów nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych przy ekspozycji 6,9-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna (na podstawie AUC).

Badania na zwierzętach wykazują, że etyloeikozapentaenian przenika przez łożysko i jest wykrywany w osoczu płodu.

Badania na zwierzętach wykazują, że etyloeikozapentaenian przenika do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

all-rac-alfa-tokoferol

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Glicerol

Małytol płynny (E965 ii)

Sorbitol płynny (niekrystalizujący) (E420 ii)

Woda oczyszczona

Lecytyna sojowa

Tusz do nadruku

Tytanu dwutlenek

Glikol propylenowy

Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Butelka: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Bliстер: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z uszczelnieniem indukcyjnym, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 120 kapsułek miękkich. Opakowania zawierające jedną butelkę lub trzy butelki na pudełko.

Perforowane blistry z PCV/PCTFE/Aluminium, podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 4 x 2 kapsułki miękkie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marzec 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu leczniczego w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE BUTELKI: 1 butelka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vazkepa 998 mg kapsułki miękkie
etyloeikozapentaenian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 998 mg etyloeikozapentaenianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltytol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i lecytynę sojową.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka miękka

120 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości.

Nie łamać, nie rozgniatać, nie rozpuszczać ani nie rozgryzać kapsułek.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1524/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

vazkepa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE BUTELKI: 3 butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vazkepa 998 mg kapsułki miękkie
etyloeikozapentaenian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 998 mg etyloeikozapentaenianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltytol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i lecytynę sojową.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka miękka

360 (3 butelki po 120) kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości.

Nie łamać, nie rozgniatać, nie rozpuszczać ani nie rozgryzać kapsułek.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1524/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

vazkepa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vazkepa 998 mg kapsułki miękkie
etyloeikozapentaenian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 998 mg etyloeikozapentaenianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltitol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i lecytynę sojową.
Inne informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka miękka

120 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości.

Nie łamać, nie rozgniatać, nie rozpuszczać ani nie rozczylić kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO NA BLISTRY PODZIELONE NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vazkepa 998 mg kapsułki miękkie
etyloeikozapentaenian

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 998 mg etyloeikozapentaenianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltytol (E965 ii), sorbitol (E420 ii) i lecytynę sojową.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka miękka

4x2 kapsułki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości.

Nie łamać, nie rozgniatać, nie rozpuszczać ani nie rozczylić kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1524/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

vazkepa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PODZIELONE NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vazkepa 998 mg kapsułki
etyloeikozapentaenian

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dzień 1
Dawka 1
Dawka 2

Dzień 2
Dawka 1
Dawka 2

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vazkepa 998 mg kapsulki miękkie etyloeikozapentaenian

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vazkepa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vazkepa
3. Jak przyjmować lek Vazkepa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vazkepa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vazkepa i w jakim celu się go stosuje

Lek Vazkepa zawiera substancję czynną etyloeikozapentaenian, wysokooczyszczony kwas tłuszczowy omega-3 z oleju ryb.

Lek Vazkepa obniża stężenie triglicerydów (rodzaju tłuszczów) we krwi i jest stosowany razem z lekiem statynowym (obniżającym stężenie cholesterolu we krwi) w celu zapobiegania występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak:

- zawał mięśnia sercowego
- udar mózgu
- śmierć z powodu choroby serca lub naczyń

Lek Vazkepa stosuje się u dorosłych z wysokim stężeniem triglicerydów we krwi, u których występuje już choroba serca lub występuje cukrzyca i inne choroby powodujące, że osoby te mają większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vazkepa

Kiedy nie przyjmować leku Vazkepa

- Jeśli pacjent ma **uczulenie na etyloeikozapentaenian**, soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vazkepa należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma **uczulenie na ryby lub na skorupiaki**,
- jeśli u pacjenta występują **choroby wątroby**,

- jeśli u pacjenta występują **problemy z nieregularnym biciem serca** (migotanie lub trzepotanie przedsionków),
- jeśli pacjent przyjmuje lek przeciwzakrzepowy (zapobiegający tworzeniu się zakrzepów we krwi), leki hamujące czynność płytek krwi lub jeśli pacjent jest w grupie **ryzyka krwawienia**.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, należy omówić to z lekarzem.

Badania krwi

Podczas leczenia lekarz może wykonywać badania krwi, aby skontrolować, czy nie występują jakiegokolwiek problemy z wątrobą, oraz skontrolować krzepnięcie krwi pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom i młodym osobom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano go u tych osób.

Lek Vazkepa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie z lekiem Vazkepa inne leki wpływające na sposób krzepnięcia krwi, takie jak leki przeciwzakrzepowe, podczas leczenia będzie miał wykonywane badania krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Vazkepa w okresie ciąży, chyba że lekarz zaleci jego przyjmowanie.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Vazkepa podczas karmienia piersią, ponieważ wpływ na dziecko nie jest znany. Lekarz pomoże rozważyć korzyści leczenia wobec ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Płodność

Należy porozmawiać z lekarzem na temat płodności podczas leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek ten miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Vazkepa zawiera maltytol, sorbitol i lecytynę sojową

Maltytol (E965 ii)

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Sorbitol (E420 ii)

Lek zawiera 83 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lecytyna sojowa

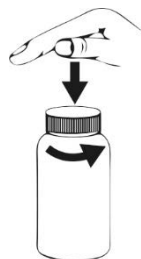
Lek zawiera lecytynę sojową. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na soję albo orzeszki ziemne.

3. Jak przyjmować lek Vazkepa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Nie zmieniać dawki bez konsultacji z lekarzem.

Jak otworzyć butelkę

Nacisnąć zakrętkę i przekręcić ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



Jaką dawkę należy przyjmować

Zalecana dawka to dwie kapsułki, przyjmowane doustnie, dwa razy na dobę, z posiłkiem lub po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości. **Nie** łamać, nie rozgniatać, nie rozpuszczać ani nie rozgryzać kapsułek.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku. Mogą oni przyjmować zwykłą zalecaną dawkę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vazkepa

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej kapsułek niż przepisał lekarz, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Vazkepa

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć lek jak najszybciej po przypomnieniu. Jeśli pacjent pominie jednak przyjmowanie tego leku przez cały dzień, należy przyjąć następną zaplanowaną dawkę. **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Vazkepa

Nie przerywać przyjmowania leku przed rozmową z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy skontaktować się z lekarzem,

- jeśli u pacjenta wystąpi kołatanie serca lub nieregularne bicie serca. Mogą to być objawy poważnej choroby o nazwie migotanie przedsionków. Jest to **częste** działanie niepożądane (mogące wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób);
- jeśli u pacjenta łatwo występują siniaki lub krwawienie nie ustaje. Jest to **bardzo częste** działanie niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób). Ryzyko krwawienia może być większe, jeśli pacjent przyjmuje również lek przeciwzakrzepowy.

Należy zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych: Objawy te mogą być spowodowane poważnym stanem nazywanym **nadwrażliwością**, który może wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia. Jest to **niezbyt częste** działanie niepożądane (mogące wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- trudności z oddychaniem
- ucisk lub drapanie w gardle
- obrzęk warg
- pokrzywka (wypukłe guzki na skórze)
- wysypka i swędząca skóra
- ból lub skurcze brzucha
- biegunka
- nudności i wymioty

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- obrzęk dłoni, rąk, nóg i stóp
- ból mięśni, kości lub stawów
- dna (bolesny obrzęk stawów z powodu nagromadzenia się kwasu moczowego)
- wysypka
- zaparcia
- odbijanie

Niezbyt częste działanie niepożądane (może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- nieprzyjemny posmak w jamie ustnej

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vazkepa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki lub pudełku blistra po: {Termin ważności (EXP)}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Butelka: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią..

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vazkepa

- **Substancją czynną** jest etyloeikozapentaenian. Każda kapsułka Vazkepa zawiera 998 mg etyloeikozapentaenianu.
- Pozostałe składniki to:
 - all-rac-alfa-tokoferol, żelatyna, glicerol, maltytol płynny (E965 ii), sorbitol płynny (niekrystalizujący) (E420 ii), woda oczyszczona i lecytyna sojowa (patrz punkt 2 „Lek Vazkepa zawiera maltytol, sorbitol i lecytynę sojową”).
 - tusz do nadruku: tytanu dwutlenek, glikol propylenowy, hypromeloza.

Jak wygląda lek Vazkepa i co zawiera opakowanie

W tym opakowaniu znajdują się podłużne, miękkie kapsułki, w rozmiarze 25 x 10 mm, z nadrukowanym białym tuszem napisem „IPE”, z otoczką o barwie jasnożółtej do bursztynowej, zawierającą płyn bezbarwny do jasnożółtego.

Butelki zawierające 120 kapsułek są białe, o pojemności 300 ml, z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z uszczelnieniem indukcyjnym, zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Opakowania zawierające jedną butelkę lub trzy butelki na pudełko.

Blistry zawierają 4 x 2 kapsułki w perforowanych blisterach z PCV/PCTFE/Aluminium, podzielonych na dawki pojedyncze.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: 900806101
AmarinConnect@amarincorp.eu

France

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tél: 0800-991006
AmarinConnect@amarincorp.eu

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Puh/Tel: +46-84-4685033
AmarinConnect@amarincorp.eu

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: 0800-0478673

AmarinConnect@amarincorp.eu

AmarinConnect@amarincorp.eu

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>