

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vazkepa 998 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 998 mg Icosapent-Ethyl.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 30 mg Maltitol (E 965 ii), 83 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420 ii) und Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel (Kapsel)

Längliche Weichkapsel, 25 × 10 mm, mit dem Aufdruck „IPE“ in weißer Tinte. Die Hülle ist hellgelb bis bernsteinfarben und enthält eine farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Für Studiendetails einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis zur oralen Anwendung beträgt 4 Kapseln, wobei zweimal täglich jeweils zwei Kapseln zu 998 mg eingenommen werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollten Patienten die vergessene Dosis einnehmen, sobald sie sich daran erinnern. Wenn die Einnahme einer Tagesdosis vergessen wurde, sollte bei der nächsten Einnahme keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wird keine Dosisreduzierung empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wird keine Dosisreduzierung empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten sowie weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen keinen relevanten Nutzen von Icosapent-Ethyl bei Kindern im Alter von < 18 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vazkepa sollte zu einer Mahlzeit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Um sicherzustellen, dass die volle beabsichtigte Dosis eingenommen wird, sollte den Patienten geraten werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und sie nicht zu zerbrechen, zu zerkleinern, aufzulösen oder zu zerkaugen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergien gegen Fisch und/oder Schalentiere

Icosapent-Ethyl wird aus Fischöl gewonnen. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten mit Allergien gegen Fisch und/oder Schalentiere ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen gegen Icosapent-Ethyl besteht. Icosapent-Ethyl sollte bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fisch und/oder Schalentiere mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten, wo klinisch indiziert, vor Beginn der Therapie und in angemessenen Abständen während der Therapie die Konzentrationen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) kontrolliert werden.

Vorhofflimmern und Vorhofflattern

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie war Icosapent-Ethyl mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung assoziiert. Die Inzidenz von Vorhofflattern war bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern größer (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (z. B. Dyspnoe, Palpitationen, Synkope/Schwindelgefühl, Brustkorbbeschwerden, Blutdruckänderung oder unregelmäßiger Puls) beobachtet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer relevanten medizinischen Vorgeschichte. Wenn klinisch indiziert sollte eine elektrokardiographische Beurteilung erfolgen.

Blutungen

Die Behandlung mit Icosapent-Ethyl ist mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen assoziiert. Bei Patienten, die Icosapent-Ethyl zusammen mit Antithrombotika, d. h. Thrombozytenaggregationshemmern, einschließlich Acetylsalicylsäure, und/oder oralen Antiko-

agulantien, einnehmen, könnte ein erhöhtes Risiko für Blutungen auftreten und sie sollten regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gehalt an sonstigen Bestandteilen

Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420 ii)

Dieses Arzneimittel enthält 83 mg Sorbitol (Ph. Eur.) pro Kapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Maltitol (E 965 ii)

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Maltitol in jeder Kapsel.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Phospholipide aus Sojabohnen

Dieses Arzneimittel enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten, die allergisch gegen Soja oder Erdnuss sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Icosapent-Ethyl wurde in einer Dosierung von vier 998-mg-Kapseln/Tag in Studien mit den nachfolgend genannten Arzneimitteln untersucht, die typische Substrate von Cytochrom-P450-Enzymen sind: Omeprazol, Rosiglitazon, Warfarin und Atorvastatin. Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Icosapent-Ethyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Icosapent-Ethyl während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Icosapent-Ethyl in die Muttermilch übergeht. Studien aus der Literatur haben gezeigt, dass der aktive Metabolit Eicosapentaensäure (EPA) in Konzentrationen in die menschliche Muttermilch übergegangen ist, die mit der mütterlichen Ernährung korrelierten. Verfügbare toxikologische Daten zu Ratten zeigen, dass Icosapent-Ethyl in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für gestillte Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Icosapent-Ethyl verzichtet werden soll / die Behandlung mit Icosapent-Ethyl zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen im Zusammenhang mit der Anwendung von Icosapent-Ethyl vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils und der Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien ist davon auszugehen, dass Icosapent-Ethyl keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten, mit Icosapent-Ethyl assoziierten Nebenwirkungen waren Bluten (11,8 %), peripheres Ödem (7,8 %), Vorhofflimmern (5,8 %), Obstipation (5,4 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (4,3 %), Gicht (4,3 %) und Hautausschlag (3,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeiten der Meldungen von Nebenwirkungen wurden auf Grundlage einer langfristigen kardiovaskulären Outcome-Studie, in der die Patienten für eine mediane Dauer von 4,9 Jahren beobachtet wurden, geschätzt. Die Häufigkeitsangaben richten sich nach der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1 enthält eine Aufstellung der Nebenwirkungen.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Blutungen traten in einer placebokontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie bei 11,8 % der mit Icosapent-Ethyl und bei 9,9 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Blutungsereignisse wurden bei Patienten, die gleichzeitig eine antithrombotische Therapie erhielten, unter Icosapent-Ethyl häufiger beobachtet als unter Placebo (3,4 % vs. 2,6 %). Bei Patienten, die keine Begleitmedikation in Form von Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern einnahmen, traten sie jedoch mit gleicher Rate (0,2 %) auf (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie ¹	Gelegentlich
Herzkrankungen	Vorhofflimmern oder -flattern ²	Häufig
Gefäßerkrankungen	Bluten ²	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation ²	Häufig
	Aufstoßen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Häufig

1 Dysgeusie beschreibt den „wörtlichen“ Ausdruck: fischiger Geschmack

2 Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Die unter Icosapent-Ethyl am häufigsten beobachteten Blutungsereignisse waren gastrointestinale Blutung (3,1 %), Kontusion (2,5 %), Hämaturie (1,9 %) und Epistaxis (1,5 %).

Vorhofflimmern/-flattern

Vorhofflimmern oder Vorhofflattern trat in einer placebokontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie bei 5,8 % der mit Icosapent-Ethyl und bei 4,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, das eine stationäre Aufnahme für mindestens 24 Stunden erforderte, war bei 3 % der mit Icosapent-Ethyl und bei 2 % der mit Placebo behandelten Patienten zu verzeichnen. Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurden bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Vorgeschichte unter Icosapent-Ethyl häufiger beobachtet als unter Placebo (12,5 % vs. 6,3 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Obstipation

Obstipation trat in einer placebokontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie bei 5,4 % der mit Icosapent-Ethyl und bei 3,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Obstipation war unter Icosapent-Ethyl (0,1 %) seltener als unter Placebo (0,2 %). Die relative Inzidenz von Obstipation in dieser Studie kann durch eine residuelle abführende Wirkung des Placebos, das eine subtherapeutische Dosis an leichtem Mineralöl (4 ml) enthielt, verzerrt sein.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der globalen Anwendung nach dem Inverkehrbringen von Icosapent-Ethyl ermittelt. Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population unklarer Größe gemeldet werden, ist es im Allgemeinen nicht möglich, deren Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittelexposition herzustellen: erhöhte Triglyceridspiegel im Blut, Arthralgie, Diarrhö, abdominale Beschwerden und Schmerzen im Bereich der Extremitäten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Icosapent-Ethyl. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und im Bedarfsfall sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX06

Wirkmechanismus

Icosapent-Ethyl ist ein stabiler Ethylester der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA). Die Wirkmechanismen, die zur Reduzierung der kardiovaskulären Ereignisse bei Behandlung mit Icosapent-Ethyl beitragen, sind noch nicht vollständig bekannt. Die Mechanismen sind wahrscheinlich multifaktoriell und beinhalten ein verbessertes Lipidprofil mit Reduzierung der triglyceridreichen Lipoproteine, entzündungshemmende und antioxidative Effekte, eine Reduzierung der Makrophagen-Akkumulation, eine Verbesserung der endothelialen Funktion, eine verbesserte Dicke/Stabilität der fibrösen Kappe und thrombozytenaggregationshemmende Effekte. Jeder dieser Mechanismen kann sich positiv auf die Entstehung, die Progression und die Stabilisierung von atherosklerotischen Plaques sowie die Folgen von Plaquerupturen auswirken, und präklinische und klinische Studien unterstützen einen solchen Nutzen bei der Behandlung mit EPA. Infolge der Verdrängung proinflammatorischer Arachidonsäure (AA) können systemische und lokale entzündungshemmende Effekte von EPA auftreten und den Katabolismus weg von Eicosa-

noiden (Prostaglandine und Thromboxane der 2er- Reihe und Leukotriene der 4er-Reihe) hin zu nicht entzündlichen oder entzündungshemmenden Mediatoren lenken. Die direkte klinische Bedeutung einzelner Beobachtungen ist jedoch nicht klar.

Pharmakodynamische Wirkungen

Icosapent-Ethyl verbessert das Lipoproteinprofil, indem es Enzyme, die für die Synthese von Cholesterin, Fettsäuren und Triglyceriden (TG) zuständig sind, unterdrückt und so die β -Oxidation von Fettsäuren erhöht und das mikrosomale Triglycerid-Transferprotein (MTP) reduziert, was zu einem Rückgang der Synthese und Freisetzung von hepatischen TG und Very Low Density Lipoproteinen (VLDL) führt. Icosapent-Ethyl erhöht zudem die Expression der Lipoproteinlipase, was eine verstärkte Entfernung von Triglyceriden aus zirkulierenden VLDL-Partikeln und Chylomikronpartikeln zur Folge hat. Bei Patienten mit erhöhten Triglyceridspiegeln bewirkt Icosapent-Ethyl eine Reduzierung der Konzentrationen von TG, VLDL und Remnant-Lipoprotein-Cholesterin sowie der Konzentrationen von Entzündungsmarkern wie zum Beispiel C-reaktivem Protein. Die Senkung der TG-Spiegel scheint allerdings nur in geringem Umfang zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei einer Therapie mit Icosapent-Ethyl beizutragen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

REDUCE-IT war eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte Studie an 8.179 (4.089 Icosapent-Ethyl, 4.090 Placebo) mit Statin behandelten erwachsenen Patienten, die eingeschlossen wurden mit Werten für Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) zwischen $> 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) und $\leq 2,59$ mmol/l (100 mg/dl) und moderat erhöhten Werten für Triglyceride (TG) ($\geq 1,53$ mmol/l und $< 5,64$ mmol/l [≥ 135 mg/dl und < 500 mg/dl]), gemessen während des Patientenscreenings, d. h. bei Besuchen zur Bestimmung der Eignung vor dem Einschluss in die Studie) und entweder mit bestätigter kardiovaskulärer Erkrankung (70,7 %) oder Diabetes und weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (29,3 %).

Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung waren definiert als Patienten im Alter von mindestens 45 Jahren mit dokumentierter Vorgeschichte mit koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Erkrankung oder Erkrankung der Karotisarterien oder Erkrankung der peripheren Arterien. Patienten in der anderen Risikogruppe waren definiert als Patienten im Alter von mindestens 50 Jahren mit medikamentös behandelungspflichtigem Diabetes und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor, d. h. Bluthochdruck oder laufende Behandlung mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel; Alter von mindestens 55 Jahren (Männer) oder mindestens 65 Jahren (Frauen); niedriger Wert für High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; Rauchen; erhöhter Wert für das hochsensitive C-reaktive Protein; Nierenfunktionsstörung; Mikro- oder Makroalbuminurie; Retinopathie; oder verminderter Knöchel-Arm-Index. Die Patienten wurden randomisiert 1:1 einer Behandlung mit Icosapent-

Ethyl oder Placebo (jeweils 4 Kapseln pro Tag) zugeteilt. Die mediane Dauer der Nachverfolgung betrug 4,9 Jahre. Insgesamt wurden 99,8 % der Patienten bis zum Ende der Studie oder bis zum Tod im Hinblick auf ihren Vitalstatus untersucht.

Die Baseline-Merkmale waren zwischen den Gruppen gleichmäßig verteilt, das Medianalter lag bei 64 Jahren (Altersspanne: 44 Jahre bis 92 Jahre), wobei 46 % der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren; 28,8 % waren Frauen. Die Studienpopulation setzte sich wie folgt zusammen: 90,2 % Patienten mit weißer Hautfarbe, 5,5 % Patienten asiatischen Ursprungs, 4,2 % Patienten hispanischen Ursprungs und 1,9 % Patienten mit schwarzer Hautfarbe. Im Zusammenhang mit der vorhergehenden Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung hatten 46,7 % einen Myokardinfarkt durchgemacht, 9,2 % litten an einer symptomatischen Erkrankung der peripheren Gefäße und bei 6,1 % waren vorhergehende unerkannte Schlaganfälle oder transiente ischämische Attacken (TIA) aufgetreten. Ausgewählte zusätzliche Baseline-Risikofaktoren beinhalteten Hypertonie (86,6 %), Diabetes mellitus (0,7 % Typ 1; 57,8 % Typ 2), eGFR < 60 ml/min pro $1,73$ m² (22,2 %), Stauungsinsuffizienz (17,7 %) und aktuellen täglichen Zigarettenkonsum (15,2 %). Die meisten Patienten wurden bei Baseline mit einer Statintherapie mit moderater Intensität (63 %) oder starker Intensität (31 %) behandelt. Die meisten Patienten nahmen bei Baseline mindestens ein weiteres kardiovaskuläres Arzneimittel ein, u. a. Thrombozytenaggregationshemmer und/oder Antithrombotika (85,5 %), Betablocker (70,7 %), Blutdrucksenker (95,2 %), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer; 51,9 %) oder Angiotensinrezeptorblocker (ARB; 26,9 %); 77,5 % nahmen einen ACE-Hemmer oder ARB ein. Patienten, die PCSK9-Hemmer einnahmen, waren gemäß Prüfplan ausgeschlossen. Bei stabiler lipidsenkender Hintergrundtherapie betrug der Medianwert [Q1, Q3] für LDL-C bei Baseline 1,9 [1,6; 2,3] mmol/l (75,0 [62,0; 89,0] mg/dl); der Mittelwert (SD) lag bei 2,0 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). Bei stabiler lipidsenkender Hintergrundtherapie betrug der Medianwert [Q1, Q3] für Triglyceride (Nüchternwert) 2,4 [2,0; 3,1] mmol/l (216,0 [176,0; 272,5] mg/dl); der Mittelwert (SD) lag bei 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

Icosapent-Ethyl hat zu einer signifikanten Reduzierung des Risikos für den primären zusammengesetzten Endpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronararteriosklerosierung oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina; $p < 0,0001$) und den wichtigsten sekundären zusammengesetzten Endpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; $p < 0,0001$) geführt. Die Ergebnisse für die primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte werden in Tabelle 2 aufgeführt. Die Kaplan-Meier-Schätzungen der kumulativen Inzidenz des wichtigsten sekundären zusammengesetzten Endpunkts im Zeitverlauf werden in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 4

Die medianen Werte für TG und LDL-C waren bei Baseline in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und der Placebogruppe vergleichbar. Die mediane Veränderung des Werts für TG von Baseline bis zu Jahr 1 betrug $-0,4$ mmol/l (-39 mg/dl, -18 %) in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und $0,1$ mmol/l (5 mg/dl, 2 %) in der Placebogruppe. Die mediane Veränderung des Werts für LDL-C von Baseline bis Jahr 1 betrug $0,1$ mmol/l (2 mg/dl, 3 %) in der Icosapent-Ethyl-Gruppe und $0,2$ mmol/l (7 mg/dl, 10 %) in der Placebogruppe. Vorab festgelegte Analysen des Effekts von Icosapent-Ethyl auf kardiovaskuläre Outcomes in der REDUCE-IT-Studie zeigten eine geringe bis keine Korrelation zwischen dem Ansprechen von TG oder LDL-C und dem kardiovaskulären Effekt auf der Basis der TG- oder LDL-C-Spiegel bei Baseline oder der im Rahmen der Studie erreichten TG- oder LDL-C-Spiegel. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 „Wirkmechanismus“.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Icosapent-Ethyl eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Hypertriglyceridämie und für die Reduzierung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Icosapent-Ethyl während des Resorptionsprozesses entestert, der aktive Metabolit EPA wird über den Dünndarm aufgenommen und tritt hauptsächlich über das Lymphsystem des Ductus thoracicus in den systemischen Kreislauf ein. Die maximalen Plasmakonzentrationen von EPA wurden ungefähr 5 Stunden nach Einnahme der oralen Dosis Icosapent-Ethyl erreicht.

Icosapent-Ethyl wurde in allen klinischen Studien zu oder nach einer Mahlzeit verabreicht; es wurden keine Studien zur Bestimmung von Nahrungsmittelleffekten durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State der EPA beträgt ungefähr 88 Liter. Der Großteil der im Plasma zirkulierenden EPA liegt in Phospholipiden, Triglyceriden und Cholesterinestern vor und < 1 % liegt als die nicht veresterte Fettsäure vor. Mehr als 99 % der nicht veresterten EPA ist an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

EPA wird hauptsächlich von der Leber über Beta-Oxidation verstoffwechselt, ähnlich wie Speisefettsäuren. Die Beta-Oxidation bricht die lange Kohlenstoffkette der EPA in Acetyl-Coenzym A auf, das über den Krebs-Zyklus in Energie umgewandelt wird. Der Cytochrom-P450-vermittelte Metabolismus ist ein EPA-Eliminationsweg von untergeordneter Bedeutung. Die Gesamt-Plasma-Clearance von EPA im Steady State beträgt 684 ml/Std. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von EPA beträgt ungefähr

Vazkepa 998 mg Weichkapseln

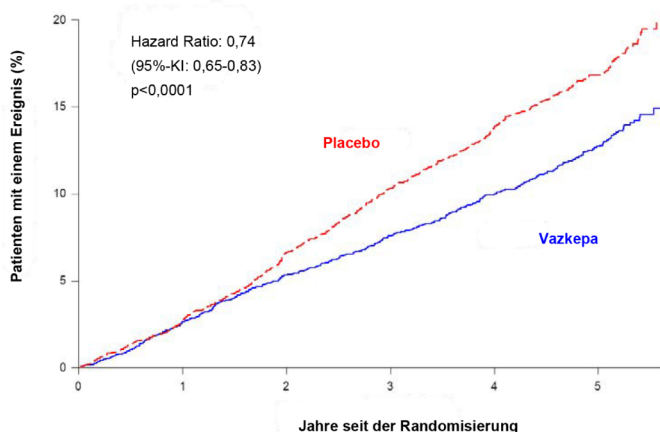


Tabelle 2: Wirkung von Icosapent-Ethyl auf die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit erhöhten Triglyceridspiegeln und kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Diabetes und weiteren Risikofaktoren in der REDUCE-IT-Studie

	Icosapent-Ethyl	Placebo	Icosapent-Ethyl vs. Placebo
	N = 4.089 n (%)	N = 4.090 n (%)	Hazard Ratio (95%-KI)
Primärer zusammengesetzter Endpunkt			
Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronarrevaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina (5 schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse – 5-Point-MACE)	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68; 0,83)
Wichtigster sekundärer zusammengesetzter Endpunkt			
Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall (3 schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse – 3-Point-MACE)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65; 0,83)
Weitere sekundäre Endpunkte			
Kardiovaskulärer Tod ^[1]	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66; 0,98)
Tod unabhängig von der Ursache ^[2]	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74; 1,02)
Tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,59; 0,81)
Tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55; 0,93)
Notfall-Koronarrevaskularisation oder dringende Koronarrevaskularisation	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55; 0,78)
Koronarrevaskularisation ^[3]	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58; 0,76)
Hospitalisierung wegen instabiler Angina ^[4]	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53; 0,87)

- [1] Kardiovaskulärer Tod schließt bestätigte kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle unbestimmter Ursache ein.
- [2] Tod unbestimmter Ursache oder Gesamtmortalität ist keine Komponente des primären zusammengesetzten Endpunkts oder des wichtigsten sekundären zusammengesetzten Endpunkts.
- [3] Der vorab definierte zusammengesetzte sekundäre Endpunkt schloss die notfallmäßige oder dringende Revaskularisation ein ($p < 0,0001$); Koronarrevaskularisation ist das Komposit aller Revaskularisationen und war vorab definiert als tertiärer Endpunkt.
- [4] Durch invasive/nichtinvasive Untersuchungen wurde Myokardischämie als Ursache ermittelt und es war eine notfallmäßige Hospitalisierung erforderlich.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzung der Inzidenz des wichtigsten sekundären zusammengesetzten Endpunkts in der Studie REDUCE-IT



Anzahl der Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4	5
Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
Vazkepa	4089	3861	3585	3115	2881	1562

Der wichtigste sekundäre zusammengesetzte Endpunkt setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (3-Point-MACE)

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall

89 Stunden. Icosapent-Ethyl wird nicht über die Nieren ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Triglyceridspiegel/Reduzierung bei Hypertriglyceridämie

In zwei Phase-III-Studien wurde eine lineare Beziehung zwischen den EPA-Spiegeln im Plasma oder den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der TG-Senkung beobachtet.

Reduzierung des kardiovaskulären Risikos

Analysen des primären Endpunkts (5-Point-MACE) und des wichtigsten sekundären Endpunkts (3-Point-MACE) deuten darauf hin, dass Lipoprotein-Veränderungen während der Therapie begrenzte Auswirkungen auf die Reduzierung kardiovaskulärer Risiken hatten, während die Steady-State-EPA-Serumspiegel während der Therapie für den Großteil der im Rahmen der REDUCE-IT-Studie beobachteten relativen Risikoreduktion ursächlich waren. Der Serum-EPA-Spiegel bei Baseline betrug 26 µg/ml; im Vergleich zu Patienten mit einem Steady-State-EPA-Serumspiegel während der Therapie unter 100 µg/ml hatten Patienten mit EPA-Spiegeln während der Therapie von ≥ 175 µg/ml ein um $> 50\%$ reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Nierenfunktionsstörungen und Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Icosapent-Ethyl wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. In einer gut kontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie mit Icosapent-Ethyl waren bei den Patienten keine routinemäßigen Dosisanpassungen aufgrund von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich.

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere (≥ 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Icosapent-Ethyl wurde bei älteren Patienten nicht untersucht. In gut kontrollierten Studien mit Icosapent-Ethyl waren bei älteren Patienten keine routinemäßigen Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Icosapent-Ethyl wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei den höchsten Dosen in Reproduktions- und Entwicklungsstudien wurden bei Ratten oder Kaninchen bei ungefähr der 6- bis 8-fachen menschlichen Äquivalentdosis, basierend auf einem Vergleich der Körperoberflächen, keine schädlichen Wirkungen beobachtet. Im Rahmen einer embryo-fetalen Studie an Ratten wurden bei Expositionen, die 6,9-mal höher waren als die klinische Exposition (basierend auf der AUC), keine schädlichen Wirkungen beobachtet.

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Icosapent-Ethyl die Plazentaschranke passiert und sich im fetalen Plasma findet.

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Icosapent-Ethyl in die Muttermilch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

all-rac-alpha-Tocopherol

Kapselhülle

Gelatine Glycerol

Maltitol-Lösung (E 965 ii)

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend)

(Ph. Eur.) (E 420 ii) Gereinigtes Wasser

Phospholipide aus Sojabohnen

Druckfarbe

Titandioxid Poly(oxypropylen) Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

Nicht über 30 °C lagern.

Flasche: Flasche fest verschlossen aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (PE-HD) mit kindergesichertem, mittels Wärmeinduktion versiegeltem Polypropylenverschluss mit 120 Weichkapseln.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PCTFE/Al mit 4 × 2 Weichkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1524/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt