

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vazkepa 998 mg cápsulas blandas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 998 mg de icosapento de etilo.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene 30 mg de maltitol (E965 ii), 83 mg de sorbitol (E420 ii) y lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Cápsula blanda oblonga, de 25 x 10 mm, con «IPE» impreso en tinta blanca, con una cubierta de color de amarillo claro a ámbar que contiene un líquido de transparente a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vazkepa está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes adultos tratados con estatinas con riesgo cardiovascular alto con triglicéridos altos ( $\geq 150$  mg/dl [ $\geq 1,7$  mmol/l]) y

- una enfermedad cardiovascular diagnosticada, o
- diabetes y, al menos, otro factor de riesgo cardiovascular.

Consultar los detalles incluidos los factores de riesgo cardiovascular y los resultados del ensayo sobre los efectos en los eventos cardiovasculares en la sección 5.1.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis oral diaria recomendada es de 4 cápsulas tomadas como dos cápsulas de 998 mg dos veces al día.

Si el paciente olvidó una dosis deberá tomarla tan pronto como se acuerde. No obstante, si olvidó una dosis diaria, la dosis siguiente no deberá ser doble.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No se recomienda una reducción de la dosis (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda una reducción de la dosis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

El uso de icosapento de etilo en niños < 18 años de edad para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas con riesgo cardiovascular alto con triglicéridos altos y otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular no es apropiado.

#### Forma de administración

Vía oral.

Vazkepa debe tomarse con o después de una comida.

Para asegurar que se recibe la dosis completa prevista, se debe recomendar a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, sin romperlas, aplastarlas, disolverlas o masticarlas.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Alergias al pescado y/o al marisco

El icosapento de etilo se obtiene del aceite de pescado. Se desconoce si los pacientes con alergias al pescado y/o al marisco tienen un mayor riesgo de experimentar una reacción alérgica al icosapento de etilo. El icosapento de etilo debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al pescado y/o al marisco.

#### Insuficiencia hepática

Durante el tratamiento, las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) se deben controlar según esté clínicamente indicado antes del inicio del tratamiento y en los intervalos apropiados en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Fibrilación o flutter auricular

En un ensayo doble ciego controlado con placebo, el icosapento de etilo se asoció a un mayor riesgo de fibrilación o flutter auricular que requirieron hospitalización. La incidencia de la fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación o flutter auricular (ver sección 4.8). Los pacientes, especialmente aquellos con antecedentes médicos de interés, se deben vigilar para detectar indicios clínicos de fibrilación o flutter auricular (p. ej., disnea, palpitaciones, síncope/ mareo, molestias torácicas, cambio en la presión arterial o pulso irregular). Se debe hacer una evaluación electrocardiográfica cuando esté clínicamente indicada.

#### Hemorragia

El tratamiento con icosapento de etilo se ha asociado a una mayor incidencia de hemorragias. Cuando icosapento de etilo se administra de manera concomitante con antitrombóticos, se puede considerar realizar las pruebas analíticas pertinentes si durante el tratamiento aparecen signos clínicos indicativos de hemorragia, como contusión, epistaxis, hematuria o hemorragia gastrointestinal.

Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico de cualquier signo o síntoma de hemorragia (ver sección 4.8).

## Excipientes con efecto conocido

### *Maltitol (E965 ii)*

Este medicamento contiene 30 mg maltitol en cada cápsula.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

### *Sorbitol (E420 ii)*

Este medicamento contiene 83 mg sorbitol en cada cápsula. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

### *Lecitina de soja*

Este medicamento contiene lecitina de soja. Los pacientes alérgicos a la soja o al cacahuete no deben usar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El icosapento de etilo se estudió a un nivel de dosis de cuatro cápsulas al día de 998 mg cada una con los medicamentos que se indican a continuación y que son sustratos habituales de las enzimas del citocromo P450: omeprazol, rosiglitazona, warfarina y atorvastatina. No se observaron interacciones.

Los pacientes que toman icosapento de etilo junto con antitrombóticos, es decir, antiagregantes plaquetarios, incluido el ácido acetilsalicílico, y/o anticoagulantes, pueden tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias y deben ser monitorizados de manera periódica.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Los datos relativos al uso de icosapento de etilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vazkepa durante el embarazo, a no ser que el beneficio del uso sea superior al posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si el icosapento de etilo se excreta en la leche materna. Los estudios de la literatura han demostrado que el metabolito activo ácido eicosapentaenoico (EPA) se excreta en la leche materna en concentraciones correlacionadas con la dieta materna. Los datos toxicológicos disponibles en ratas han demostrado que el icosapento de etilo se excreta en la leche materna (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No se dispone de información sobre los efectos del uso de icosapento de etilo en la fertilidad humana. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vazkepa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al icosapento de etilo son hemorragia (11,8 %), edema periférico (7,8 %), fibrilación auricular (5,8 %), estreñimiento (5,4 %), artromialgia (4,3 %), gota (4,3 %) y exantema (3,0 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican a continuación y se clasifican según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA sobre la base de todos los ensayos clínicos intervencionales y observacionales y las notificaciones espontáneas disponibles. Las frecuencias se definen de acuerdo con las convenciones siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1 Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Inflamación de la faringe	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Gota	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia <sup>1</sup>	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Fibrilación o flutter auricular <sup>2</sup>	Frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia <sup>2</sup>	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento <sup>2</sup>	Frecuente
	Eructos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artromialgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Frecuente

1 Disgeusia describe el término «literal»: sabor a pescado

2 Ver «Descripción de reacciones adversas seleccionadas»

##### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

###### *Hemorragia*

En un ensayo de resultados cardiovasculares controlado con placebo se produjo hemorragia en el 11,8 % de los sujetos que recibieron icosapento de etilo en comparación con el 9,9 % en sujetos que recibieron placebo. Los eventos de sangrado grave se notificaron con mayor frecuencia en los sujetos que recibieron icosapento de etilo en comparación con los que recibieron placebo cuando se administraba en combinación con antitrombóticos concomitantes (3,4 % frente al 2,6 %), pero se

produjeron en la misma proporción (0,2 %) en los sujetos que no tomaban simultáneamente anticoagulantes/antiagregantes (ver sección 4.4).

Los eventos de sangrado observados con mayor frecuencia con el icosapento de etilo fueron hemorragia gastrointestinal (3,1 %), contusión (2,5 %), hematuria (1,9 %) y epistaxis (1,5 %).

#### *Fibrilación/flutter auricular*

En un ensayo de resultados cardiovasculares controlado con placebo se produjo fibrilación o flutter auricular en el 5,8 % de los sujetos que recibieron icosapento de etilo en comparación con el 4,5 % de los sujetos que recibieron placebo. La fibrilación o el flutter auricular que requirieron hospitalización durante 24 horas o más se produjeron en el 3 % de los sujetos tratados con icosapento de etilo, frente al 2 % en los sujetos tratados con placebo. La notificación de fibrilación y flutter auricular fue más frecuente en pacientes con antecedentes de fibrilación o flutter auricular que habían recibido icosapento de etilo que en los que habían recibido placebo (12,5 % frente al 6,3 %) (ver sección 4.4).

#### *Estreñimiento*

En un ensayo de resultados cardiovasculares controlado con placebo se produjo estreñimiento en el 5,4 % de sujetos que recibieron icosapento de etilo en comparación con el 3,6 % de pacientes que recibieron placebo. El estreñimiento grave fue menos frecuente para el icosapento de etilo (0,1 %) y el placebo (0,2 %). La interpretación de la incidencia relativa del estreñimiento en este ensayo se puede haber visto dificultada por un efecto laxante residual del placebo, que contenía una dosis terapéutica de parafina líquida (4 ml).

Las reacciones adversas siguientes se han identificado a partir del uso poscomercialización global del icosapento de etilo. Estas reacciones han sido notificadas de manera voluntaria en un tamaño de población desconocido, por tanto, en general no es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento: aumento de los triglicéridos en sangre, artralgia, diarrea, malestar abdominal y dolor en las extremidades.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

No existe un tratamiento específico para el icosapento de etilo en caso de sobredosis. En caso de sobredosis se debe tratar al paciente de manera sintomática e iniciar medidas de apoyo según se requiera.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10AX06

#### Mecanismo de acción

El icosapento de etilo es un éster etílico estable del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA). No se conocen completamente los mecanismos de acción que contribuyen a la reducción de los eventos cardiovasculares con icosapento de etilo. Probablemente sean multifactoriales, como un mejor

perfil de lipoproteínas con reducción de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, reducción de la acumulación de los macrófagos, mejora de la función endotelial, aumento del grosor/estabilidad de la capa fibrosa y efectos antiagregantes. Cada uno de estos mecanismos puede alterar de manera beneficiosa el desarrollo, la evolución y la estabilización de la placa aterosclerótica, así como las implicaciones de la rotura de la placa. Los ensayos preclínicos y clínicos corroboran estos beneficios del EPA. Los efectos sistémicos y antiinflamatorios localizados del EPA pueden deberse al desplazamiento del ácido araquidónico (AA) proinflamatorio, dirigiendo el catabolismo lejos de los eicosanoides (prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4) hacia mediadores no inflamatorios o antiinflamatorios. No obstante, no está clara la relevancia clínica directa de los hallazgos individuales.

### Efectos farmacodinámicos

El icosapento de etilo mejora el perfil de las lipoproteínas mediante la supresión de las enzimas sintetizadoras del colesterol, los ácidos grasos y los triglicéridos (TG), lo que aumenta la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y reduce la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (PTM). Esto resulta en una reducción de los TG hepáticos y en la síntesis y liberación de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). El icosapento de etilo también aumenta la expresión de la lipoproteína lipasa, lo que provoca una mayor eliminación de TG de las LMBD circulantes y de quilomicrones. En pacientes con concentraciones altas de TG, el icosapento de etilo reduce los TG, las LMBD, el colesterol de lipoproteínas residual y las concentraciones de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva. No obstante, parece que la reducción de los TG solo contribuye mínimamente a reducir el riesgo de eventos cardiovasculares con el icosapento de etilo.

### Eficacia clínica y seguridad

REDUCE-IT fue un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y supeditado al número de eventos, en el que se incluyeron a 8 179 pacientes adultos (4 089 icosapento de etilo, 4 090 placebo) tratados con estatinas, con colesterol LDL (LDL-C)  $> 1,03$  mmol/l (40 mg/dl) y  $\leq 2,59$  mmol/l (100 mg/dl) y concentraciones de triglicéridos (TG) ligeramente elevadas ( $\geq 1,53$  mmol/l y  $< 5,64$  mmol/l [ $\geq 135$  mg/dl y  $< 500$  mg/dl] según las mediciones hechas durante el cribado de los pacientes, es decir, en las visitas de selección previas a la inclusión), y con enfermedad cardiovascular diagnosticada (70,7 %) o diabetes y otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (29,3 %). Los pacientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada se definieron como sujetos de al menos 45 años de edad y con antecedentes documentados de coronariopatía, enfermedad cerebrovascular o carotídea o arteriopatía periférica. Los pacientes en el otro grupo de riesgo se definieron como sujetos de al menos 50 años de edad con diabetes que requerían tratamiento médico y al menos un factor de riesgo adicional, p. ej. hipertensión o estar en tratamiento con un antihipertensor; edad como mínimo 55 años (hombres) o como mínimo 65 años (mujeres); concentraciones bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; tabaquismo; concentraciones elevadas de la proteína C-reativa de alta sensibilidad; insuficiencia renal; micro o macroalbuminuria; retinopatía; índice tobillo-brazo reducido. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria 1:1 al tratamiento con icosapento de etilo o con placebo (4 cápsulas al día). La mediana de duración del seguimiento fue de 4,9 años. En general, se hizo un seguimiento del estado vital del 99,8 % de los pacientes hasta el final del ensayo o el fallecimiento.

Las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos, la mediana de edad al inicio era de 64 años (rango: de 44 a 92 años), con un 46 % con una edad de al menos 65 años; el 28,8 % eran mujeres. La población del estudio era 90,2 % blanca, 5,5 % asiática, el 4,2 % se identificó como de etnia hispana y el 1,9 % era negra. En cuanto a los diagnósticos previos de enfermedad cardiovascular, el 46,7 % había sufrido un infarto de miocardio previo, el 9,2 % había tenido arteriopatía periférica sintomática y el 6,1 % ictus previo o accidente isquémico transitorio (AIT) desconocido. Los factores de riesgo iniciales adicionales seleccionados incluían hipertensión (86,6 %), diabetes mellitus (0,7 % de tipo 1; 57,8 % de tipo 2), TFGe  $< 60$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> (22,2 %), insuficiencia cardíaca congestiva (17,7 %) y fumadores diarios activos (15,2 %). La mayoría de los pacientes estaba tomando un tratamiento de estatinas de intensidad moderada (63 %) o de intensidad alta (31 %). Al inicio, la mayoría de los pacientes estaban tomando al menos otro medicamento cardiovascular, como

antiagregantes y/o antitrombóticos (85,5 %), betabloqueantes (70,7 %), antihipertensivos (95,2 %), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) (51,9 %) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA; 26,9 %); el 77,5 % tomaba un ECA o un ARA. El protocolo excluyó a los pacientes que estaban tomando inhibidores de la PCSK9. En el tratamiento hipolipemiante de base, la mediana de LDL-C [Q1, Q3] al inicio era de 1,9 [1,6, 2,3] mmol/l (75 [62, 89] mg/dl); la mediana de (SD) era de 2 (0,5) mmol/l (76,2 [20,3] mg/dl). En el tratamiento hipolipemiante de base, la mediana de TG en ayunas [Q1, Q3] al inicio era de 2,4 [2, 3,1] mmol/l (216 [176, 272,5] mg/dl); la mediana de (SD) era de 2,6 (0,9) mmol/l (233,2 [80,1] mg/dl).

El icosapento de etilo redujo de manera significativa el riesgo de la variable primaria compuesta (tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable;  $p < 0,0001$ ) y la variable secundaria compuesta clave (tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus;  $p < 0,0001$ ). Los resultados de las variables primaria y secundaria compuestas de la eficacia se muestran en la tabla 2. Las estimaciones Kaplan-Meier para la incidencia acumulada de la variable secundaria compuesta a lo largo del tiempo se muestran en la figura 1.

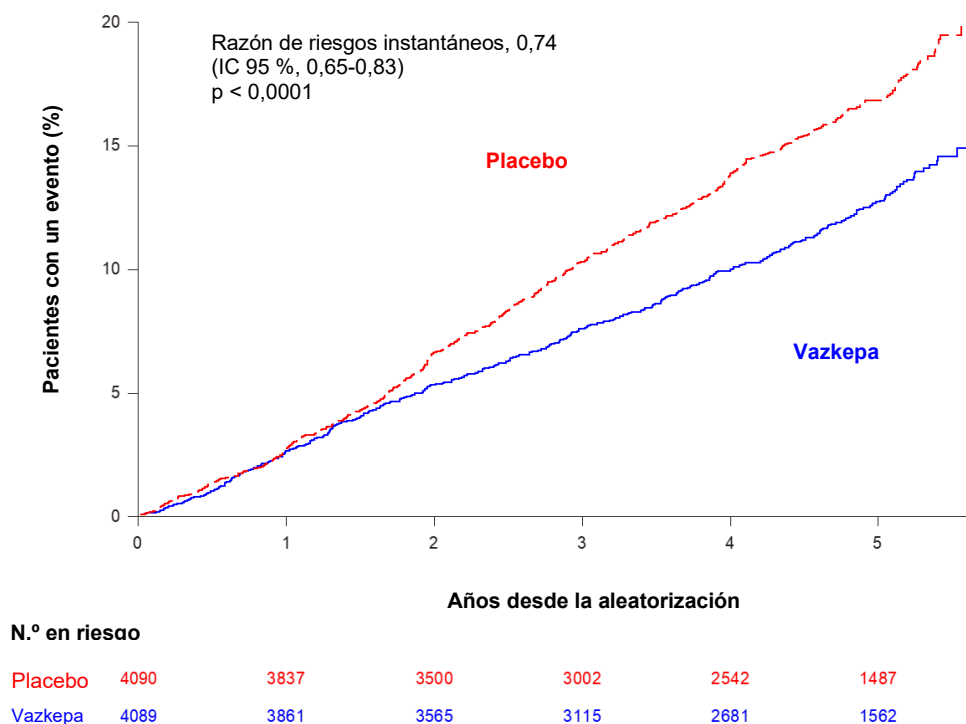
**Tabla 2 Efecto sobre el tiempo hasta la primera aparición de eventos cardiovasculares con icosapento de etilo en pacientes con concentraciones de triglicéridos altas y enfermedad cardiovascular o diabetes y otros factores de riesgo en REDUCE-IT**

	<b>Icosapento de etilo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Icosapento de etilo vs. placebo</b>
	<b>N = 4 089 n (%)</b>	<b>N = 4 090 n (%)</b>	<b>Razón de riesgos (Hazard Ratio) (IC 95 %)</b>
<b>Variable primaria compuesta</b>			
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable (EACM de 5 puntos)	705 (17,2)	901 (22)	0,75 (0,68, 0,83)
<b>Variable secundaria compuesta</b>			
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus (EACM de 3 puntos)	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65, 0,83)
<b>Otras variables secundarias</b>			
Muerte cardiovascular <sup>[1]</sup>	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66, 0,98)
Muerte por cualquier causa <sup>[2]</sup>	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74, 1,02)
Infarto de miocardio mortal o no mortal	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58, 0,81)
Ictus mortal o no mortal	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55, 0,93)
Revascularización coronaria de emergencia o urgencia	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55, 0,78)
Revascularización coronaria <sup>[3]</sup>	376 (9,2)	544 (13,3)	0,66 (0,58, 0,76)

	Icosapento de etilo	Placebo	Icosapento de etilo vs. placebo
	N = 4 089 n (%)	N = 4 090 n (%)	Razón de riesgos (Hazard Ratio) (IC 95 %)
Hospitalización por angina inestable <sup>[4]</sup>	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53, 0,87)

[1] La muerte cardiovascular incluye las muertes cardiovasculares confirmadas y las muertes por causa indeterminada.  
[2] Muerte por cualquier causa, o mortalidad total, no es un componente de la variable primaria compuesta ni de la variable secundaria compuesta.  
[3] La variable secundaria compuesta incluía la revascularización coronaria de emergencia o urgencia ( $p < 0,0001$ ); la revascularización coronaria es el compuesto de todas las revascularizaciones y se predefinió como una variable terciaria.  
[4] Se ha determinado que ha sido causada por una isquemia de miocardio mediante pruebas invasivas/no invasivas, y requería una hospitalización de emergencia.

**Figura 1 Incidencia Kaplan-Meier estimada de la variable secundaria clave compuesta en REDUCE-IT**



La variable secundaria clave compuesta consistió en muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus (EACM de 3 puntos)

Abreviatura: IC intervalo de confianza

Los valores de las medianas de TG y LDL-C al inicio eran similares entre los grupos de icosapento de etilo y de placebo. La mediana del cambio en los TG desde la situación inicial hasta el año 1 fue de  $-0,4$  mmol/l ( $-39$  mg/dl,  $-18$  %) en el grupo de icosapento de etilo y de  $0,1$  mmol/l ( $5$  mg/dl,  $2$  %) en el de placebo. El cambio medio en el LDL-C desde la situación inicial hasta el año 1 fue de  $0,1$  mmol/l ( $2$  mg/dl,  $3$  %) en el grupo de icosapento de etilo y de  $0,2$  mmol/l ( $7$  mg/dl,  $10$  %) en el de placebo. Los análisis preespecificados del efecto del icosapento de etilo sobre los resultados cardiovasculares en el ensayo REDUCE-IT mostraron una correlación pequeña o ninguna correlación con la respuesta de los TG o el LDL-C y el efecto cardiovascular en base a las concentraciones de TG o LDL-C

iniciales o alcanzadas durante el estudio. Ver más información sobre el mecanismo de acción en la sección 5.1.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con icosapento de etilo en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración oral, el icosapento de etilo se desesterifica durante la absorción y el metabolito activo EPA se absorbe en el intestino delgado, entrando en la circulación sistémica principalmente a través del conducto torácico del sistema linfático. Las concentraciones plasmáticas máximas de EPA se alcanzaron transcurridas unas 5 horas desde la dosis oral de icosapento de etilo.

El icosapento de etilo se administró con o después de una comida en todos los estudios clínicos; no se han realizado estudios sobre el efecto de los alimentos (ver sección 4.2).

### Distribución

El volumen medio de la distribución en equilibrio estacionario de EPA es de aproximadamente 88 litros. La mayor parte del EPA circulante en el plasma se incorpora en los fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol, y < 1 % está presente como ácido graso no esterificado. Más del 99 % del EPA no esterificado se une a las proteínas plasmáticas.

### Biotransformación y eliminación

El EPA es metabolizado principalmente por el hígado mediante una  $\beta$ -oxidación similar a la de los ácidos grasos de la dieta. La  $\beta$ -oxidación divide la cadena de carbono larga del EPA en acetyl coenzima A, que se convierte en energía a través del ciclo de Krebs. El metabolismo mediado por el citocromo P450 es una ruta menor de eliminación del EPA. El aclaramiento plasmático total del EPA en equilibrio estacionario es de 684 ml/h. La semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) del EPA es de aproximadamente 89 horas. El icosapento de etilo no se excreta por vía renal.

### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

#### *Concentración/reducción de los triglicéridos en la hipertrigliceridemia*

En dos estudios de fase III se ha observado una relación lineal entre las concentraciones de EPA en el plasma o los glóbulos rojos y la reducción de los TG.

#### *Reducción del riesgo cardiovascular*

Los análisis de las variables clave EACM primarias (5 puntos) y secundarias sugieren que los cambios en las lipoproteínas durante el tratamiento tuvieron una influencia limitada sobre las reducciones de los riesgos cardiovasculares, mientras que las concentraciones séricas de EPA en equilibrio estacionario explican en gran parte la reducción del riesgo relativo observada en REDUCE-IT. La concentración de EPA en suero al inicio fue de 26  $\mu\text{g/ml}$ ; en comparación con pacientes con una concentración sérica de EPA en equilibrio estacionario inferior a 100  $\mu\text{g/ml}$ ; los pacientes con concentraciones de EPA  $\geq 175 \mu\text{g/ml}$  durante el tratamiento tuvieron una reducción del riesgo de evento cardiovascular > 50 %.

## Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del icosapento de etilo en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un ensayo de resultados cardiovasculares comparativo con icosapento de etilo no fue necesario ajustar de manera sistemática la dosis de los pacientes por una insuficiencia hepática o renal.

## Otras poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética del icosapento de etilo no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad). En los ensayos clínicos bien controlados del icosapento de etilo, los pacientes de edad avanzada no necesitaron un ajuste sistemático de las dosis.

### *Población pediátrica*

La farmacocinética del icosapento de etilo no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En las concentraciones de dosis más altas en estudios sobre la reproducción y el desarrollo, no se observaron reacciones adversas en ratas ni conejos en dosis equivalentes aproximadamente a 6-8 veces las humanas en base a la comparación de la superficie corporal. En un ensayo embriofetal, no se observaron reacciones adversas a exposiciones de 6,9 veces la exposición clínica (en base al AUC).

Los estudios con animales indican que el icosapento de etilo atraviesa la placenta y se encuentra en el plasma fetal.

Estudios con animales indican que el icosapento de etilo se excreta en la leche.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Todo-rac-alfa-tocoferol

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina

Glicerol

Maltitol líquido (E965 ii)

Sorbitol líquido (no cristalizante) (E420 ii)

Agua purificada

Lecitina de soja

#### Tinta de impresión

Dióxido de titanio

Propilenglicol

Hipromelosa

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Periodo de validez

5 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

### Frasco

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

### Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### Frasco

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de polipropileno sellado por inducción de calor seguro para niños, que contienen 120 cápsulas blandas.  
Tamaño de envase de una botella o de tres botellas por cada caja.

### Blíster

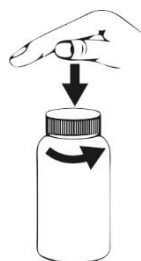
Blísteres unidos perforados de PVC/PCTFE/Al que contienen 4x2 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Cómo abrir el frasco

Presionar el cierre de rosca hacia abajo y girarlo en el sentido contrario a las agujas del reloj.



### Eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

Via Matteo Civitali 1  
20148 Milan  
Italia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26/marzo/2021  
Fecha de la última renovación: 15/enero/2026

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.