

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

Pr **VASCEPA**<sup>MC</sup>

Capsules d'icosapent éthyl

1 g, à usage oral

Agent de régulation des lipides

HLS Therapeutics, Inc.  
10 Carlson Court, bureau 701  
Etobicoke, ON M9W 6L2

Date de préparation :  
le 21 février 2020

N° de contrôle de la présentation : 227235

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>3</b>
1.1 Patients pédiatriques .....	3
1.2 Patients gériatriques.....	3
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>3 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....</b>	<b>3</b>
3.1 Dose recommandée et ajustement de la posologie.....	3
3.2 Administration.....	3
3.3 Dose oubliée.....	3
<b>4 SURDOSAGE .....</b>	<b>4</b>
<b>5 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>4</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>4</b>
6.1 Populations particulières.....	5
6.1.1 Femmes enceintes.....	5
6.1.2 Allaitement .....	5
6.1.3 Patients pédiatriques.....	6
6.1.4 Patients gériatriques.....	6
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>6</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament .....	6
7.2 Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques .....	6
7.3 Effets indésirables après la mise sur le marché .....	7
<b>8 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>8</b>
8.1 Vue d'ensemble.....	8
8.2 Interactions médicamenteuses .....	8
8.3 Interactions entre le médicament et les aliments.....	8
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>8</b>
9.1 Mécanisme d'action .....	8
9.2 Pharmacocinétique .....	9
<b>10 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>9</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>10</b>
<b>11 DONNÉES PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>10</b>
<b>12 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>10</b>
12.1 Prévention des événements cardiovasculaires .....	10
12.1.1 Données démographiques de l'étude et conception de l'essai .....	10
12.1.2 Résultats de l'étude.....	11
<b>13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>17</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

VASCEPA<sup>MC</sup> (icosapent éthyl) est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angine de poitrine instable) chez les patients traités avec des statines présentant un taux de triglycérides élevé, à risque élevé d'événements cardiovasculaires causés par :

- une maladie cardiovasculaire établie ou
- le diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.

#### 1.1 Patients pédiatriques

**Patients pédiatriques (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée, donc Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique.

#### 1.2 Patients gériatriques

**Patients gériatriques (≥ 65 ans) :** Les études cliniques et l'expérience permettent de croire que l'administration du produit à des patients âgés n'est pas associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité, mais une plus grande sensibilité chez certains patients plus âgés ne peut pas être exclue.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

VASCEPA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicamenteux, ou à un composant du conditionnement. Pour consulter une liste complète, voir FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

### 3 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### 3.1 Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose de VASCEPA est de 4 grammes par jour, c'est-à-dire deux capsules de 1 g deux fois par jour avec de la nourriture.

#### 3.2 Administration

Les patients doivent être avertis qu'il faut avaler les capsules VASCEPA entières. Ne pas ouvrir, écraser, dissoudre ni mâcher VASCEPA.

#### 3.3 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, les patients devraient la prendre aussitôt qu'ils s'en aperçoivent. Cependant, s'ils manquent un jour de traitement par VASCEPA, ils ne doivent pas doubler la dose suivante.

## 4 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement précis pour les surdoses de VASCEPA. En cas de surdose, le patient doit être traité de manière symptomatique et des mesures de soutien doivent être mises en place en fonction des besoins. En raison de la liaison considérable du médicament aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement la clairance de VASCEPA.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquez avec votre centre antipoison régional.

## 5 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Forme de posologie, concentrations et composition**

Voie d'administration	Forme de posologie, concentration, composition	Ingrédients non médicamenteux
orale	Capsules de 1 g, en gélatine molle, de couleur ambre, ovales, portant l'inscription VASCEPA.	gélatine, glycérine, hypromellose, maltitol, propylène glycol, eau purifiée, sorbitol, dioxyde de titane et tocophérol

Le dosage de 1 g est disponible en alvéoles de 8 capsules et en flacons de 120 capsules.

## 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'icosapent éthyl n'est pas la même chose que les autres produits qui contiennent des acides gras oméga-3, ne devrait pas être substitué par eux et ne devrait pas être combiné avec ceux-ci. Les patients doivent être interrogés sur les produits de santé naturels ou les compléments alimentaires qu'ils pourraient prendre et être avertis de ne pas prendre d'autres produits contenant des acides gras oméga-3 pendant la prise de VASCEPA sans consulter au préalable leur médecin traitant.

### Saignements

Le traitement par VASCEPA a été associé à une incidence accrue de saignements (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Saignements). Les patients prenant VASCEPA ainsi que des agents antithrombotiques, c'est-à-dire des antiplaquettaires, y compris l'aspirine, ou des anticoagulants, peuvent présenter des risques accrus de saignements. Il est recommandé de bien surveiller ces patients.

### Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune donnée sur la cancérogénicité ni la mutagénicité chez les humains n'est disponible (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Génotoxicité).

## **Système immunitaire**

Il n'a pas été établi si les patients allergiques au poisson ou aux fruits de mer sont plus susceptibles d'avoir une réaction allergique à VASCEPA, qui est un produit dérivé de poisson. VASCEPA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue au poisson ou aux crustacés.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les niveaux d'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate transaminase (AST) doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement avec VASCEPA.

## **Santé sexuelle**

*Fertilité* : Aucune donnée sur la fertilité chez les humains n'est disponible. Aucun effet significatif sur la fertilité n'a été observé chez les rats recevant de l'ester éthylique d'acide eicosapentaénoïque par voie orale (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour l'appareil reproducteur et le développement).

## **6.1 Populations particulières**

### **6.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude spécifique et contrôlée évaluant l'utilisation de VASCEPA n'a été menée chez les femmes enceintes. Dans les études sur la reproduction animale effectuées sur des rates gravides, l'administration par voie orale d'icosapent éthyl ou d'ester éthylique d'acide eicosapentaénoïque (AEP) au cours de l'organogenèse a entraîné des anomalies viscérales ou squelettiques chez le fœtus, une augmentation de l'incidence de nerfs optiques absents et d'atrophies unilatérales des testicules, même à des doses inférieures à l'équivalent de la dose clinique de 4 g/jour d'après une comparaison de la surface corporelle pour un humain de 60 kg (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour l'appareil reproducteur et le développement). L'acide éthyl-eicosapentaénoïque marqué au carbone 14 administré par voie orale à des rates gravides était transféré au fœtus, particulièrement au début de la gestation (12<sup>e</sup> jour de gestation), où les concentrations maximales chez le fœtus et dans le placenta atteignaient 1,9 et 3,6 fois la concentration dans le plasma maternel, respectivement, 24 heures après l'administration.

Par conséquent, l'utilisation de VASCEPA n'est pas recommandée pendant la grossesse.

### **6.1.2 Allaitement**

Il n'existe aucune information sur la présence de VASCEPA dans le lait maternel, ses effets sur le nourrisson allaité, ni ses effets sur la production de lait. Cependant, des études réalisées avec d'autres les esters éthyliques d'acides oméga-3 ont montré une excrétion dans le lait maternel, donc il se peut que VASCEPA soit aussi excrété dans le lait maternel. Une étude chez des rates en lactation ayant reçu par gavage oral une dose de l'acide éthyl-eicosapentaénoïque marqué au carbone 14 a montré que les concentrations d'AEP étaient de 6 à 14 fois plus élevées dans le lait que dans le plasma à leur maximum, soit 24 heures après l'administration. Après 96 heures (4 jours), la concentration d'AEP mesurée dans le lait était toujours à 20 % des valeurs maximales.

L'utilisation de VASCEPA chez les femmes allaitantes n'est pas recommandée (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour l'appareil reproducteur et le développement).

### 6.1.3 Patients pédiatriques

**Patients pédiatriques (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée, donc Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique.

### 6.1.4 Patients gériatriques

**Patients gériatriques (≥ 65 ans) :** Du nombre total de patients ayant participé aux essais cliniques contrôlés sur VASCEPA, 45 % avaient 65 ans ou plus. L'efficacité a été observée de manière cohérente entre ces patients et les patients plus jeunes. Aucune différence globale d'innocuité n'a été observée entre les groupes d'âge.

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de VASCEPA a été évaluée chez 8 179 patients dans le cadre de l'essai REDUCE-IT sur les complications cardiovasculaires. En effet, 4 089 patients ont reçu VASCEPA, et 4 090 patients ont reçu un placebo. La durée médiane était de 4,9 ans. Le taux global d'effets indésirables était semblable chez les patients traités par VASCEPA (82 %) et chez les patients prenant le placebo (81 %), tandis que l'incidence d'effets indésirables graves était la même chez les patients traités par VASCEPA (31 %) que chez traités par placebo (31 %). L'incidence d'effets indésirables graves menant à l'arrêt du médicament à l'étude a également été la même chez les patients traités par VASCEPA (8 %) que chez ceux traités par placebo (8 %). L'œdème périphérique a été l'effet indésirable le plus couramment observé sous VASCEPA, chez ≥5 % des patients, ce qui est considérablement plus élevé que chez ceux sous placebo.

### 7.2 Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très précises, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces études cliniques ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Ils ne doivent pas être comparés aux taux des études cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables obtenues lors des études cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés au médicament et pour évaluer les taux.

#### Réactions indésirables lors de l'essai REDUCE-IT

Lors d'un essai sur les complications cardiovasculaires à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, 4 089 patients ont été aléatoirement désignés pour recevoir VASCEPA, et 4 090 patients ont reçu un placebo (voir ESSAIS CLINIQUES, Prévention des événements cardiovasculaires). L'âge médian des patients de l'étude était de 64 ans (de 44 à 92 ans), et 46 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus. Vingt-neuf pour cent (29 %) étaient des femmes, 90,2 % des Blancs, 5,5 % des Asiatiques, 4,2 % des Hispaniques, et 1,9 %, des Noirs. Les patients ont été exposés à VASCEPA ou à un placebo pendant une période médiane de 4,3 ans. Parmi eux, 87 % ont été exposés pendant 12 mois ou plus, 77 % ont été exposés pendant 24 mois ou plus, 65 % ont été exposés pendant 36 mois ou plus, 54 % ont été exposés pendant 48 mois ou plus, et 29 % ont été exposés pendant 60 mois ou plus.

**Tableau 2 – Réactions indésirables apparaissant avec une incidence de ≥ 5 % et étant significativement plus importantes que le placebo lors de REDUCE-IT**

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	VASCEPA (N = 4089) n (%)	Placebo (N = 4090) n (%)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
œdème périphérique	267 (6,5)	203 (5,0)
constipation	221 (5,4)	149 (3,6)
fibrillation auriculaire	215 (5,3)	159 (3,9)

### Troubles cardiovasculaires

**Fibrillation auriculaire** : Lors de l'essai REDUCE-IT, des événements avérés de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire ont été observés plus souvent dans le groupe sous VASCEPA (3,1 %) que dans le groupe sous placebo (2,1 %) ( $p = 0,004$ ). L'incidence d'événements indésirables de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire était également considérablement plus élevée dans le groupe sous VASCEPA (5,8 %) que dans le groupe sous placebo (4,5 %) ( $p = 0,008$ ).

### Troubles hématologiques

**Saignements** : Lors de l'essai REDUCE-IT, une incidence significativement supérieure d'événements de saignements a été observée chez les patients sous VASCEPA (11,8 %) par rapport à ceux sous placebo (9,9 %) ( $p = 0,006$ ). Des événements indésirables de saignements graves ont été observés chez 2,7 % des patients exposés à VASCEPA par rapport à 2,1 % pour le placebo ( $p = 0,06$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par VASCEPA et le groupe sous placebo en ce qui concerne les taux d'apoplexies hémorragiques avérées, (0,3 % et 0,2 %,  $p = 0,54$ ) ou de saignements gastro-intestinaux graves (1,5 % et 1,1 %,  $p = 0,15$ ).

### Effets indésirables moins fréquents pendant les études cliniques

Les effets indésirables moins fréquents suivants, dont l'incidence est inférieure à 5 % dans le groupe sous VASCEPA et supérieure d'au moins 1 % à celle du groupe sous placebo sont présentés ci-dessous.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Goutte

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Douleur musculosquelettique

### 7.3 Effets indésirables après la mise sur le marché

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées des suites de l'utilisation de VASCEPA après sa mise sur le marché. Cependant, ces effets sont rapportés volontairement par une population d'une taille incertaine, ce qui signifie que l'estimation fiable de leur fréquence ou l'établissement d'une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament n'est pas toujours possible : arthralgie, diarrhée, gêne abdominale et extrémités douloureuses.

## 8 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

### 8.1 Vue d'ensemble

VASCEPA a été associé à un risque accru de saignements lors de l'essai pivot REDUCE-IT. L'incidence des saignements était supérieure chez les patients recevant en concomitance des médicaments antithrombotiques, comme de l'aspirine, du clopidogrel ou de la warfarine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignements et EFFETS INDÉSIRABLES, Saignements).

### 8.2 Interactions médicamenteuses

VASCEPA a été étudié à la dose de 4 g/jour, pris en concomitance avec les médicaments suivants, qui constituent des substrats d'enzymes du cytochrome P450, et aucune interaction médicamenteuse n'a été observée :

- *Oméprazole* : Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse portant sur 28 sujets adultes en bonne santé, 4 g/jour de VASCEPA à l'état d'équilibre n'ont pas significativement modifié l'ASC<sub>T</sub> ni la C<sub>max</sub> d'omeprazole à l'état d'équilibre lors de l'administration concomitante de 40 mg/jour jusqu'à état stationnaire.
- *Rosiglitazone* : Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse portant sur 28 sujets adultes en bonne santé, 4 g/jour de VASCEPA à l'état d'équilibre n'ont pas significativement modifié l'ASC ni la C<sub>max</sub> de la dose unique de rosiglitazone à 8 mg.
- *Warfarine* : Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse portant sur 25 sujets adultes en bonne santé, 4 g/jour de VASCEPA à l'état d'équilibre n'ont pas significativement modifié l'ASC ni la C<sub>max</sub> de la dose unique de warfarine R et S ni les propriétés pharmacodynamiques d'anticoagulation de la warfarine coadministrée en tant que warfarine racémique à 25 mg.
- *Atorvastatine* : Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse portant sur 26 sujets adultes en bonne santé, 4 g/jour de VASCEPA à l'état d'équilibre n'ont pas significativement modifié l'ASC<sub>T</sub> ni la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre d'atorvastatine, de 2-hydroxyatorvastatin ou de 4-hydroxyatorvastatin lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 80 mg/jour jusqu'à état stationnaire.

### 8.3 Interactions entre le médicament et les aliments

VASCEPA a été administré avec ou après un repas dans toutes les études cliniques; aucune étude d'effet alimentaire n'a été réalisée.

## 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 9.1 Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action contribuant à la réduction des événements cardiovasculaires avec VASCEPA (icosapent éthyl) ne sont pas complètement compris, mais semblent multifactoriels.

## 9.2 Pharmacocinétique

**Absorption** : Après administration orale, VASCEPA est désestérifié au cours du processus d'absorption, puis le métabolite actif, l'acide eicosapentaénoïque, est absorbé dans l'intestin grêle et pénètre dans la circulation systémique principalement par le système lymphatique du conduit thoracique. Les concentrations plasmatiques maximales d'acide eicosapentaénoïque ont été atteintes environ 5 heures après l'administration de doses orales de VASCEPA.

**Distribution** : Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre de l'acide eicosapentaénoïque est d'environ 88 litres. La majorité de l'acide eicosapentaénoïque circulant dans le plasma est incorporée dans des phospholipides, des triglycérides et des esters de cholestérol, et moins de 1 % est présent sous forme d'acide gras non estérifié. Plus de 99 % de l'acide eicosapentaénoïque non estérifié est lié aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme** : L'acide eicosapentaénoïque est principalement métabolisé par le foie sous l'action d'une bêta-oxydation similaire aux acides gras alimentaires. La bêta-oxydation divise la longue chaîne carbonée de l'acide eicosapentaénoïque en acétylcoenzyme A, qui est convertie en énergie par le cycle de Krebs.

**Élimination** : Le métabolisme induit par le cytochrome P450 est une voie mineure d'élimination de l'acide eicosapentaénoïque. La clairance plasmatique totale de l'acide eicosapentaénoïque à l'état d'équilibre est de 684 ml/h. La demi-vie d'élimination plasmatique (t<sub>1/2</sub>) de l'acide eicosapentaénoïque est d'environ 89 heures. VASCEPA ne subit pas d'excrétion rénale.

### Populations et situations particulières

**Patients pédiatriques** : La pharmacocinétique de VASCEPA pour les patients pédiatriques n'a pas été étudiée.

**Sexe** : Lors des études cliniques sur l'administration de VASCEPA, les concentrations plasmatiques totales d'acide eicosapentaénoïque ne différaient pas de manière significative entre les hommes et les femmes.

**Insuffisance hépatique** : VASCEPA n'a pas été étudiée pour les patients atteints d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale** : VASCEPA n'a pas été étudiée pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

## 10 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez le médicament à température ambiante (de 20 à 25 °C). Tenez hors de la portée des enfants.

Jetez les médicaments périmés ou devenus inutiles de manière sécuritaire.

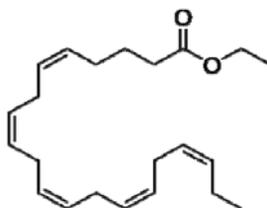
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 11 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Chaque capsule de VASCEPA<sup>MC</sup> contient 1 gramme d'icosapent éthyl (dans une capsule de 1 g).

Dénomination commune :	icosapent éthyl
Nom chimique :	-5,8,11,14,17-Icosapentaénoate d'éthyl
Formule moléculaire :	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>
Masse moléculaire :	330,512 g/mol
Formule structurelle :	



Propriétés physicochimiques : icosapent éthyl (IPE) est un liquide transparent, d'incolore à jaune clair, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol

### 12 ESSAIS CLINIQUES

#### 12.1 Prévention des événements cardiovasculaires

##### 12.1.1 Données démographiques de l'étude et conception de l'essai

L'étude REDUCE-IT était un essai à double insu, randomisé et contrôlé par placebo réalisé auprès de 8 179 patients adultes traités avec des statines, dont les taux de triglycérides sériques étaient élevés ( $\geq 1,5$  mmol/l et  $< 5,6$  mmol/l) et qui présentaient des risques élevés d'accidents athérombotiques. Soit les patients étaient atteints de maladies cardiovasculaires établies (70,7 %), ceux-ci constituant la cohorte de prévention secondaire, soit ils présentaient des risques élevés de maladies cardiovasculaires (29,3 %), ceux-ci constituant la cohorte de prévention primaire. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie étaient âgés d'au moins 45 ans et avaient des antécédents documentés de maladie coronarienne, de maladie cérébrovasculaire ou carotidienne ou encore de maladie artérielle périphérique. Les patients présentant d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire avaient au moins 50 ans et souffraient de diabète et d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire majeur supplémentaire. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour l'administration de VASCEPA à 4 grammes par jour, en deux capsules de 1 gramme deux fois par jour avec de la

nourriture, ou du placebo. La durée médiane de suivi était de 4,9 ans. Au total, 99,8 % des patients ont été suivis pour établir leur statut vital jusqu'à la fin de l'essai ou le décès.

Au départ, l'âge médian au départ était de 64 ans (de 44 à 92 ans); 46 % avaient au moins 65 ans, et 28,8 % étaient des femmes. La population étudiée était composée à 90,2 % de Blancs, à 5,5 % d'Asiatiques, à 1,9 % de Noirs et à 4,2 % d'Hispaniques.

Parmi les patients inclus dans l'essai, 46,7 % avaient déjà souffert d'un infarctus du myocarde, 9,2 % souffraient d'une maladie artérielle périphérique symptomatique, 6,2 % avaient déjà subi un accident ischémique cérébral, et 4,6 % avaient déjà subi un accident ischémique transitoire (AIT). Parmi les facteurs de risque supplémentaires au début de l'étude, citons l'hypertension (86,6 %), le diabète sucré (58,5 %), un DFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (22,2 %), l'insuffisance cardiaque congestive (17,7 %) et le tabagisme quotidien non cessé (15,2 %). Au départ, la plupart des patients prenaient au moins un autre médicament traitant des problèmes cardiovasculaires, y compris des antihypertenseurs (95 %), des antiplaquettaires (79,4 %), des bêtabloquants (70,7 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (51,9 %) et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (27,0 %); 77,5 % prenaient un inhibiteur de l'ECA ou un BRA.

Au départ, lorsque le traitement hypolipidémiant de fond était stable, le taux de C-LDL était de 1,9 mmol/l, tandis que le taux médian de triglycérides sériques à jeun était de 2,4 mmol/l. Les taux de triglycérides au départ variaient de 0,92 à 15,8 mmol/l.

### **12.1.2 Résultats de l'étude**

Le critère d'évaluation composite primaire (délai avant la première occurrence d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'une revascularisation myocardique ou d'une hospitalisation pour angine de poitrine instable) est survenu à un taux d'événement de 4,3 par 100 années-patient chez les patients traités par VASCEPA par rapport à 5,7 par 100 années-patient chez les patients sous placebo ( $p < 0,0001$ ) tandis que le critère d'évaluation composite secondaire (délai avant la première occurrence d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral) est survenu à un taux d'événement de 2,7 par 100 années-patient chez les patients traités par VASCEPA par rapport à 3,7 par 100 années-patient chez les patients sous placebo ( $p < 0,0001$ ).

Les résultats des critères d'évaluation primaire et secondaire sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous, tandis que les estimations de Kaplan-Meier de l'incidence cumulative des critères d'évaluation composites primaire et secondaire au fil du temps sont illustrées aux figures 1 et 2 ci-dessous.

**Tableau 3. Effet de VASCEPA sur le délai d'apparition des premiers événements cardiovasculaires chez les patients présentant une MCV établie ou un risque élevé de MCV et des taux de triglycérides élevés lors de REDUCE-IT**

	VASCEPA		Placebo		VASCEPA par rapport au placebo
	N = 4089 n (%)	Taux d'incidence (pour 100 années-patients)	N = 4090 n (%)	Taux d'incidence (pour 100 années-patients)	Rapport de risque (IC à 95 %)
<b>Critère d'évaluation composite primaire</b>					
Décès dû à un événement cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronaire, hospitalisation pour angine de poitrine instable (MACE à 5 points)	705 (17,2)	4,3	901 (22,0)	5,7	0,75 (0,68, 0,83)
<b>Critères d'évaluation composites secondaires</b>					
Décès dû à un événement cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (MACE à 3 points)	459 (11,2)	2,7	606 (14,8)	3,7	0,74 (0,65, 0,83)
<b>Autres critères d'évaluation secondaires</b>					
Décès dû à un événement cardiovasculaire <sup>[1]</sup>	174 (4,3)	1,0	213 (5,2)	1,2	0,80 (0,66, 0,98)
Infarctus du myocarde non mortel	237 (5,8)	1,4	332 (8,1)	2,0	0,70 (0,59, 0,82)
Accident vasculaire cérébral non mortel	85 (2,1)	0,5	118 (2,9)	0,7	0,71 (0,54, 0,94)
Revascularisation coronaire	376 (9,2)	2,3	544 (13,3)	3,4	0,66 (0,58, 0,76)
Hospitalisation pour angine de poitrine instable <sup>[2]</sup>	108 (2,6)	0,6	157 (3,8)	0,9	0,68 (0,53, 0,87)
Mortalité toutes causes confondues <sup>[3]</sup>	274 (6,7)	1,6	310 (7,6)	1,8	0,87 (0,74, 1,02)

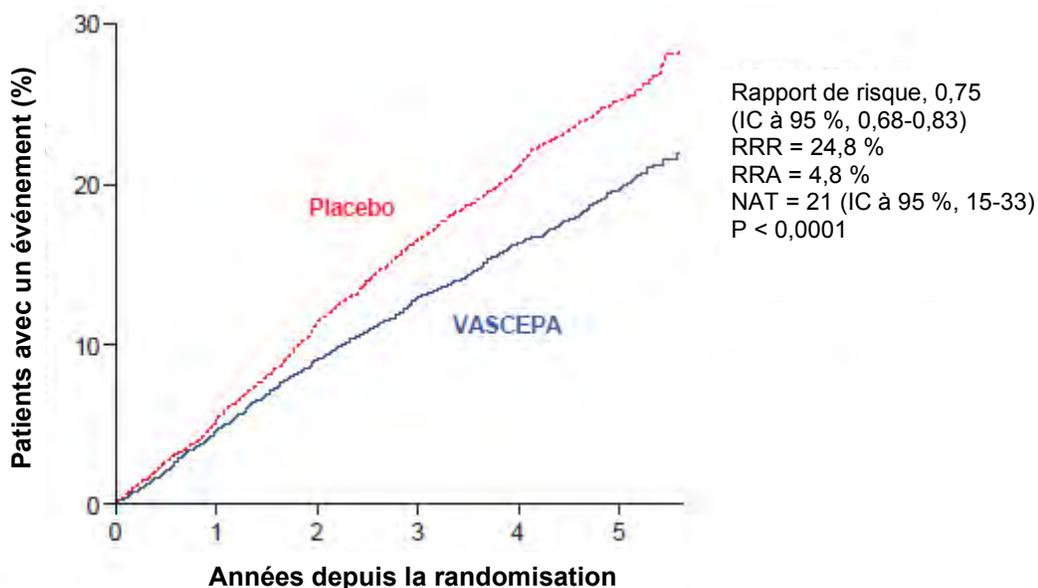
	VASCEPA		Placebo		VASCEPA par rapport au placebo
	N = 4089 n (%)	Taux d'incidence (pour 100 années-patients)	N = 4090 n (%)	Taux d'incidence (pour 100 années-patients)	Rapport de risque (IC à 95 %)

[1] Le décès dû à un événement cardiovasculaire comprend les décès cardiovasculaires avérés et les décès de causalité indéterminée.

[2] Déterminé comme étant causé par une ischémie myocardique par des tests invasifs ou non invasifs et nécessitant une hospitalisation urgente.

[3] Le délai avant décès, quelle qu'en soit la cause, ou la mortalité totale, n'est pas une composante du critère d'évaluation composite primaire ou secondaire.

**Figure 1. Incidence cumulative estimée selon Kaplan-Meier du critère d'évaluation composite primaire dans REDUCE-IT**

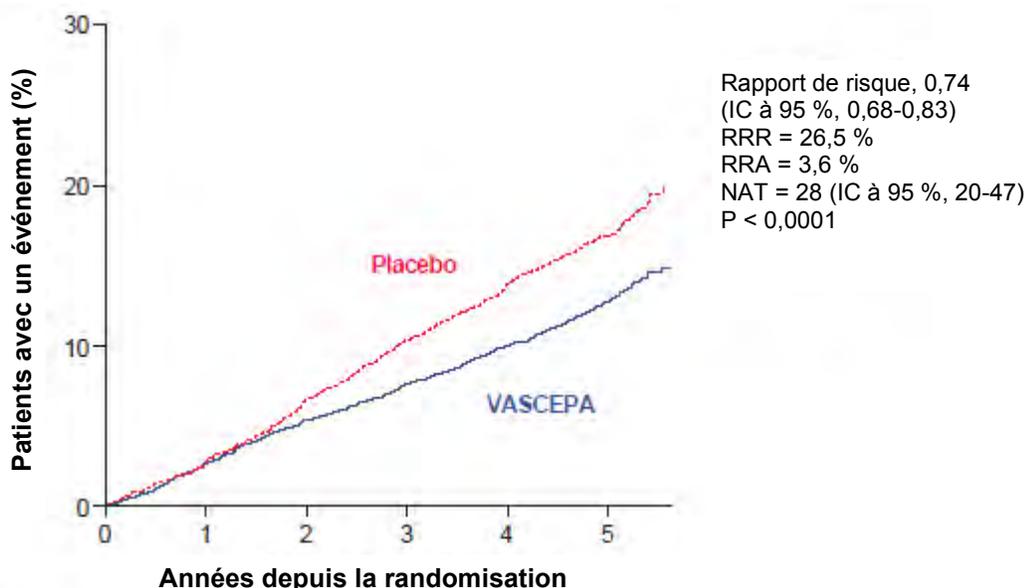


**Nombre à risque**

Placebo	4090	3743	3327	2807	2347	1358
VASCEPA	4089	3787	3431	2951	2503	1430

RRR = réduction du risque relatif; RRA = risque relatif absolu; NAT = nombre à traiter

**Figure 2. Incidence cumulative estimée selon Kaplan-Meier du critère d'évaluation composite secondaire dans REDUCE-IT**



**Nombre à risque**

Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
VASCEPA	4089	3861	3565	3115	2681	1562

RRR = réduction du risque relatif; RRA = risque relatif absolu; NAT = nombre à traiter

La différence médiane entre VASCEPA et le placebo quant au taux de triglycérides entre le début et la fin du mois 4 était de -20,1 % ( $p < 0,001$ ) et entre le début et la fin du mois 12 de -19,7 % ( $p < 0,001$ ), en faveur de VASCEPA. Au mois 12, le taux de triglycérides médian était de 2,0 mmol/l dans le groupe VASCEPA; 35,9 % des patients ayant des mesures disponibles présentaient un taux de triglycérides  $< 1,7$  mmol/l, et 61,3 % présentaient un taux de triglycérides  $< 2,3$  mmol/l. Les analyses préspecifiées de l'effet de VASCEPA sur les complications cardiovasculaires lors de l'essai REDUCE-IT n'ont pas démontré de corrélation entre la réaction des triglycérides et l'effet cardiovasculaire d'après les taux de triglycérides de départ ou les variations sous traitement des taux de triglycérides.

La différence médiane entre VASCEPA et le placebo quant au taux de C-LDL entre le début et la fin du mois 12 était de -6,6 % ( $p < 0,001$ ), en faveur de VASCEPA. Au mois 12, le taux de C-LDL médian était de 2,0 mmol/l dans le groupe VASCEPA; 35,5 % des patients ayant des mesures disponibles présentaient un taux de C-LDL  $< 1,8$  mmol/l, et 79,9 % présentaient un taux de triglycérides  $< 2,6$  mmol/l.

## **13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

Dans le cadre d'une étude portant sur des chiens d'une durée de 39 semaines, de l'icosapent éthyl a été administré à des chiens Beagle à des doses de 0,3, 1 ou 2 g/kg/jour. Les variations pharmacologiques prévues de concentrations plasmatiques en lipides (taux inférieurs de cholestérol total, de C-HDL, de C-LDL et de triglycérides) ont été observées à tous les niveaux de dose. À des doses  $\geq 1$  g/kg/jour, les taux de phosphatase alcaline et de l'aspartate transaminase ont augmenté. La dégénération vacuolaire des glandes surrénales dépendait de la dose. La DSENO était de 0,3 g/kg/jour (2,5 fois la dose clinique de 4 g/jour sur la base d'une comparaison de la surface corporelle, pour un humain de 60 kg).

### **Cancérogénicité**

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat avec des doses de gavage oral de 0,09, 0,27 et 0,91 g/kg/jour d'icosapent éthyl, une augmentation considérable de la mortalité a été observée chez les femelles en lien avec le traitement. L'adénome pituitaire du lobe frontal était la cause la plus fréquente de décès chez les femelles ayant reçu la dose la plus élevée et qui sont mortes prématurément. Une augmentation statistiquement significative liée à la dose des hémangiomes des ganglions mésentériques, le site d'absorption du médicament, a été observée chez les mâles et les femelles. L'incidence chez les femelles recevant des doses moyennes était supérieure à celle des sujets de contrôle à une exposition équivalente à 2,7 fois l'exposition à la dose clinique de 4 g/jour (d'après l'ASC), tandis que l'incidence chez les mâles traités était supérieure à celle des sujets de contrôle seulement à la dose la plus élevée, où l'exposition était 6,8 fois supérieure à la dose clinique de 4 g/jour. L'incidence globale d'hémangiomes et d'hémangiosarcomes dans tous les tissus vasculaires n'a pas augmenté avec le traitement.

Dans une étude de carcinogénicité de 6 mois sur des souris transgéniques Tg.rasH2, des doses de gavage oral de 0,5, 1, 2 et 4,6 g/kg/jour d'icosapent éthyl, des incidences de papillomes des cellules squameuses associés au traitement ont été observées sur la peau et l'hypoderme de la queue des souris mâles ayant reçu une dose élevée. Les papillomes ont été considérés comme développant une irritation chronique de la queue proximale associée à une excrétion fécale d'huile et ne sont donc pas cliniquement pertinents. Aucun néoplasme associé au traitement n'a été observé chez les souris femelles.

### **Génotoxicité**

Icosapent éthyl n'est pas mutagène avec ou sans activation métabolique dans le test de mutagenèse bactérienne (Ames). Un test d'aberration chromosomique dans des cellules ovariennes de hamster chinois s'est révélé positif pour la clastogénicité avec et sans activation métabolique, mais icosapent éthyl n'induisait pas de micronucleus in vivo chez la souris.

### **Toxicologie pour l'appareil reproducteur et le développement**

Seul un rapport d'étude complet conforme aux bonnes pratiques de laboratoire a été soumis. Dans cette étude, icosapent éthyl a été administré par gavage oral à des rats femelles du jour 6 au jour 16 de la gestion à des doses de 0,3, 1,0 ou 2,0 g/kg/jour. Parmi les anomalies mineures, citons une réduction des 13<sup>e</sup> côtes, des lobes de foie supplémentaires, testicules médialement déplacés ou non descendus dans les groupes traités, y compris à la dose la plus faible de

0,3 g/kg/jour équivalant à 0,7 fois la dose recommandée de 4 g/jour d'icosapent éthyl chez un humain de 60 kg sur la base d'une comparaison de la surface corporelle.

En ce qui concerne la fertilité chez les rats mâles et femelles, le gavage oral d'ester éthylique d'AEP à des doses de 0,3, 1,0 ou 3,0 g/kg/jour pendant neuf semaines (mâles) ou deux semaines (femelles) avant l'accouplement n'a pas été associé à une réduction considérable des taux de copulation ou de fertilité. Une augmentation de la distance anogénitale a été observée chez les rats femelles recevant une dose élevée, et les anomalies squelettiques (côtes cervicales, corps vertébral en forme d'haltère) étaient plus courantes chez la progéniture des groupes de traitement que chez celle des groupes de contrôle. Lors de deux études de suivi, la progéniture exposée à l'ester éthylique d'AEP in utero présentait des taux de fertilité inférieurs, même à la faible dose, des taux de copulation inférieurs lorsqu'accouplés ensemble ou un taux d'implantation réduit.

Lors de deux études complémentaires, l'ester éthylique d'AEP administré à des doses de 0,3, 1,0 ou 3,0 g/kg/jour par gavage oral à des rats au début (du jour 7 au jour 17) ou à la fin de la gestation et pendant la période d'allaitement (du jour 17 au 20<sup>e</sup> jour suivant la naissance) a produit des effets différents sur la progéniture. La progéniture exposée tôt pendant la gestation présentait une plus grande incidence d'anomalies mineures (comme des atrophies unilatérales des testicules, des nerfs optiques absents, une poussée précoce des incisives, une ossification incomplète ou anormale de divers os du squelette, une incidence accrue de côtes cervicales et de sternèbre mal ossifiée ainsi que des taux inférieurs d'ouverture du foramen transversaire sous la septième vertèbre cervicale). La progéniture exposée plus tard pendant la gestation et avant le sevrage ne présentait pas de malformations. Dans les deux études, des effets indésirables ont été observés chez la progéniture à la dose la plus faible testée, soit 0,3 g/kg/jour, ce qui équivaut environ à 0,7 fois la dose recommandée de 4 g/jour d'icosapent éthyl chez un humain de 60 kg.

De même, lors d'une étude complémentaire où de l'ester éthylique d'AEP avait été administré par gavage oral à des doses de 0,1, 0,3 ou 1,0 g/kg/jour à des lapins du jour 6 au jour 18 de la gestation, la dose élevée (1,0 g/kg/jour) avait causé une augmentation des morts fœtales mises en relation avec une toxicité maternelle supérieure (perte de poids et consommation d'aliments réduite). Des taux supérieurs d'anomalies squelettiques (13<sup>e</sup> côte) ont été observés dans les groupes recevant la dose moyenne ou la dose élevée. La dose moyenne équivaut à 1,5 fois la dose recommandée d'icosapent éthyl chez un humain de 60 kg.

## À LIRE POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOS MÉDICAMENTS RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

### Pr**VASCEPA**<sup>®</sup> Capsules d'icosapent éthyl

Veillez lire attentivement ce document avant de commencer à prendre **VASCEPA** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **VASCEPA**.

#### **Dans quel cas VASCEPA est-il utilisé?**

VASCEPA sert à réduire les risques :

- de mourir d'une cardiopathie;
- de souffrir d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral;
- de devoir subir certains types de chirurgie cardiaque;
- d'être hospitalisé pour une angine de poitrine instable (lorsque le cœur ne reçoit pas un flux sanguin suffisant et assez d'oxygène).

Il est administré aux adultes qui ont des taux de triglycérides élevés (un type de gras se retrouvant dans le sang), qui prennent actuellement des médicaments hypocholestérolémiants appelés statines et qui présentent un risque élevé de problèmes cardiaques causés par :

- un problème cardiaque existant ou
- le diabète et au moins un autre problème cardiaque.

#### **Comment fonctionne VASCEPA?**

VASCEPA contient un type d'acides gras oméga-3 provenant de l'huile de poisson appelée acide eicosapentaénoïque (APE). Le fonctionnement exact de VASCEPA est inconnu. Il aide à réduire le nombre de triglycérides produit par le corps.

#### **Quels sont les ingrédients de VASCEPA?**

Ingrédients médicamenteux : icosapent éthyl

Ingrédients non médicamenteux : Gélatine, glycérine, hypromellose, maltitol, propylène glycol, eau purifiée, sorbitol, dioxyde de titane et tocophérol

#### **VASCEPA est offert dans les dosages suivants :**

Capsule : 1 g

#### **N'utilisez pas VASCEPA dans les situations suivantes :**

- Vous êtes allergique à l'icosapent éthyl ou à un autre ingrédient de VASCEPA (voir Ingrédients non médicamenteux ci-dessus).

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VASCEPA. Parlez-lui de vos éventuels problèmes de santé, y compris si vous :**

- êtes allergique au poisson ou aux fruits de mer. On ignore si les personnes allergiques au poisson ou aux fruits de mer sont également allergiques à VASCEPA.
- prenez d'autres produits d'acides gras oméga-3. **Ne** prenez **pas** d'autres produits

d'acides gras oméga-3 pendant que vous prenez VASCEPA.

- prenez des médicaments pour réduire la formation de caillots sanguins (anticoagulants ou antiplaquettaires, y compris l'aspirine). Vous pourriez présenter un risque accru de saignement. Votre médecin devrait vous surveiller si vous prenez VASCEPA avec ces types de médicaments.
- souffrez de problèmes au foie. Votre médecin peut effectuer des analyses de sang pour surveiller votre état.
- êtes enceinte ou planifiez tomber enceinte. On ignore si VASCEPA peut nuire à votre bébé à naître. Vous ne devriez pas prendre VASCEPA si vous êtes enceinte.
- allaitez ou planifiez allaiter. VASCEPA peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé. Vous ne devriez pas prendre VASCEPA si vous allaitez.

**Informez votre professionnel de la santé de tout ce que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec VASCEPA :**

- autres acides gras oméga-3;
- médicaments pour réduire la formation de caillots sanguins (anticoagulants ou antiplaquettaires, y compris l'aspirine).

**Comment prendre VASCEPA :**

- Prenez-le avec vos repas.
- Avalez les capsules entières. Vous ne devez pas briser, écraser, dissoudre, ni mâcher les capsules avant de les avaler.

**Posologie habituelle pour les adultes :** Prendre deux capsules deux fois par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez pris trop de VASCEPA, contactez votre professionnel de la santé, le service des urgences ou le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez.
- Si vous sautez VASCEPA une journée, ne doublez pas la dose au moment de la suivante.

**Quels sont les effets secondaires éventuels de l'utilisation de VASCEPA?**

La liste suivante des effets secondaires éventuels que vous pouvez rencontrer en prenant VASCEPA n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires n'étant pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure les suivants :

- constipation

<b>Effets secondaires graves et actions recommandées</b>			
Symptôme/effet	Contactez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
Gonflement des mains, des pieds, des chevilles et du bas des jambes	✓		
Rythme cardiaque irrégulier, palpitations			✓
Saignements inhabituels			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient si problématique qu'il interfère avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé.

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>)
- pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou
- composez sans frais le 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conservez le médicament à température ambiante (de 20 à 25 °C) dans le contenant d'origine. Tenez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur VASCEPA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destinés au patient sur le site de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant <https://www.vascepa.ca> ou en composant le 1 833 266-3423.

Cette notice a été préparée par HLS Therapeutics, Inc.

Dernière révision : le 21 février 2020