



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zodin® Omega-3 1000 mg Weichkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel enthält  
Omega-3-Säurenethylester 90 1000 mg  
bestehend aus 840 mg Icosapent-Ethyl  
[EPA] (460 mg) und Doconexent-Ethyl [DHA]  
(380 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel  
Weiche, transparente Oblong-Gelatinekapseln, gefüllt mit einem schwach-gelblichen Öl.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Nach Herzinfarkt:  
Adjuvante Behandlung zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt, zusätzlich zu anderer Standard-Behandlung (z.B. Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Beta-blocker, ACE-Hemmer)

Hypertriglyceridämie  
Bei endogener Hypertriglyceridämie zusätzlich zur Diät, wenn geeignete diätetische Maßnahmen allein nicht ausreichen:

- Typ IV in Monotherapie
- Typ IIb/III in Kombination mit Statinen, falls die Kontrolle der Triglyceride nicht ausreichend ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung  
Nach Herzinfarkt:  
1 Kapsel täglich.

Hypertriglyceridämie:  
Zu Behandlungsbeginn 2 Kapseln täglich. Wird kein ausreichendes Ansprechen erreicht, kann die Dosis auf 4 Kapseln erhöht werden.

Die Kapseln sollten zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um gastrointestinale Beschwerden zu vermeiden.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Zodin bei älteren Patienten über 70 Jahren und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Zodin bei Kindern und Jugendlichen oder bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) vor.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der mäßigen Verlängerung der Blutungszeit (im Falle der Höchstdosierung von 4 Kapseln pro Tag), müssen Patienten, die gleichzeitig eine Behandlung mit Antikoagulantien erhalten, überwacht werden. Gegebenenfalls muss die Dosierung des Antikoagulanz angepasst werden (siehe

auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Die Anwendung von Zodin verändert nicht die Pflicht zur üblicherweise notwendigen Überwachung von Patienten dieses Typs.

Die verlängerte Blutungszeit ist bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, (z.B. nach schweren Traumata, chirurgischen Eingriffen) zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Zodin kommt es zu einem Rückgang der Thromboxan A2-Produktion. Ein signifikanter Effekt auf die anderen Gerinnungsfaktoren wurde nicht beobachtet. Einige Studien mit Omega-3-Säuren zeigten eine Verlängerung der Blutungszeit, aber die in diesen Studien berichtete Blutungszeit hat nicht den normalen Bereich überschritten und nicht zu klinisch relevanten Blutungsvorfällen geführt.

Über die Anwendung von Zodin bei älteren Patienten über 70 Jahre liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Für die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind nur begrenzte Informationen verfügbar. Bei einigen Patienten wurde eine kleine, aber signifikante Zunahme (innerhalb der normalen Werte) von ASAT und ALAT beobachtet, aber es gibt keine Daten, die ein erhöhtes Risiko für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion belegen. Die ALAT und ASAT Werte sollten bei Patienten mit Anzeichen von Leberschäden überwacht werden (insbesondere bei hoher Dosierung, d.h. 4 Kapseln).

Zodin ist nicht indiziert bei exogener Hypertriglyceridämie (Typ I Hyperchylomikronämie). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei sekundärer endogener Hypertriglyceridämie (insbesondere bei nicht therapiertem Diabetes mellitus) vor.

Es liegen keine Erfahrungen für die Behandlung der Hypertriglyceridämie in Kombination mit Fibraten vor.

#### Kinder und Jugendliche

Da keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, wird die Anwendung von Zodin bei Kindern nicht empfohlen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien: siehe auch Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Zodin wurde gleichzeitig mit Warfarin ohne hämorrhagische Komplikationen gegeben. Dennoch muss die Prothrombinzeit kontrolliert werden, solange Zodin zusammen mit Warfarin verabreicht oder wenn die Behandlung mit Zodin beendet wird.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Zodin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, daher sollte Zodin nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit:

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Zodin beim Tier oder beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Zodin sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird erwartet, dass Zodin keinen oder einen zu vernachlässigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)  
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)  
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)  
Sehr selten (< 1/10.000)

#### **Erkrankungen des Immunsystems:**

selten: Hypersensitivität

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

gelegentlich: Hyperglykämie, Gicht

#### **Erkrankungen des Nervensystems:**

gelegentlich: Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens, Kopfschmerzen

#### **Gefäßerkrankungen:**

gelegentlich: Hypotonie

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:**

gelegentlich: Epistaxis

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:**

häufig: gastrointestinale Störungen (einschließlich Oberbauchblähungen, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen, Reflux-ösophagitis, Übelkeit oder Erbrechen)  
gelegentlich: untere Gastrointestinalblutung

#### **Leber- und Gallenerkrankungen:**

selten: Lebererkrankungen (einschließlich Transaminasenanstieg, Erhöhung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

gelegentlich: Hautausschlag  
selten: Urtikaria

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzumelden.



#### 4.9 Überdosierung

Besondere Empfehlungen bestehen nicht. Es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Omega-3-Fettsäuren inklusive anderer Ester und Säuren, ATC-Code: C10AX06

Bei den mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren ICOSAPENT und DOCONEXENT handelt es sich um essentielle Fettsäuren.

Zodin wirkt auf Plasmalipide, indem es durch eine Senkung des VLDL-Cholesterins (very low density lipoprotein = Lipoprotein von sehr geringer Dichte) zu niedrigen Triglyceridspiegeln führt. Zodin beeinflusst außerdem die Hämostase und den Blutdruck.

Zodin senkt die Synthese von Triglyceriden in der Leber, da ICOSAPENT und DOCONEXENT ungeeignete Substrate für die Triglycerid-synthetisierenden Enzyme sind und die Veresterung anderer Fettsäuren hemmen.

Zur Senkung der Triglyceridspiegel trägt auch die gesteigerte  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in den Peroxisomen der Leber bei, da dabei die Menge an verfügbaren freien Fettsäuren für die Triglyceridsynthese gesenkt wird. Die Hemmung der Triglyceridsynthese führt zu einer Absenkung des VLDL.

Zodin erhöht bei einigen Patienten mit Hypertriglyceridämie den LDL-Cholesterinspiegel. Der Anstieg des HDL-Cholesterins ist gering, signifikant geringer als er bei der Anwendung von Fibraten, und nicht dauerhaft.

Es bestehen keine Erkenntnisse zum Langzeiteffekt (nach mehr als einem Jahr) auf die Lipidsenkung. Im Übrigen gibt es keine klaren Erkenntnisse, dass die Senkung der Triglyceride das Risiko für eine ischämische Herzerkrankung mindert.

Während der Behandlung mit Zodin ist die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> verringert und die Blutungszeit leicht erhöht. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf andere Blutgerinnungsfaktoren beobachtet.

11324 Patienten, die kurz zuvor (< 3 Monate) einen Myokardinfarkt (MI) erlitten hatten und eine empfohlene präventive Behandlung in Verbindung mit einer mediterranen Diät erhielten, wurden im Rahmen der GISSI-Prevenzione-Studie randomisiert einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: Zodin (n = 2836), Vitamin E (n = 2830) Zodin plus Vitamin E (n = 2830) oder keine Behandlung (n = 2828). GISSI-P war eine in Italien durchgeführte, randomisierte, offene Multicenter-Studie.

Die Ergebnisse der Beobachtung über 3,5 Jahre mit Zodin (1 g/Tag) zeigten eine signifikante Senkung eines kombinierten Endpunktes aus Gesamtsterblichkeitsrate, nicht tödlichem Herzinfarkt sowie nicht tödlichem Schlaganfall (Senkung des relativen Risikos um 15 % [2–26], p = 0,0226

bei Patienten unter Zodin allein im Vergleich zur Kontrolle und um 10 % [1–18], p = 0,0482 bei Patienten, die Zodin mit oder ohne Vitamin E einnahmen).

Es wurde auch eine Verminderung der zweiten vorab definierten Endpunktkriterien einschließlich kardiovaskulär bedingter Todesfälle, nicht tödlicher Herzinfarkte und nicht tödlichen Schlaganfalls verzeichnet (Senkung des relativen Risikos um 20 % [5–32] p = 0,0082 bei Patienten unter Zodin im Vergleich zur Kontrollgruppe, Senkung des relativen Risikos um 11 % [1–20] p = 0,0526 bei Patienten, die Zodin mit oder ohne Vitamin E einnahmen).

Die sekundäre Auswertung jeder Komponente der primären Endpunkte ergab eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeitsrate und der kardiovaskulär bedingten Todesfälle, aber keine Abnahme nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse oder tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfälle.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Während und nach der Absorption gibt es drei wichtige Stoffwechselwege, auf denen die Omega-3-Fettsäuren metabolisiert werden:

- Die Fettsäuren werden zuerst in die Leber transportiert, wo sie in verschiedene Lipoproteine eingebaut werden und dann zu den peripheren Lipidspeichern transportiert werden;
- Die Phospholipide zellulärer Membranen werden durch Lipoprotein-Phospholipide ersetzt und die Fettsäuren können dann als Vorläufer für verschiedene Eicosanoide dienen;
- Der größte Teil wird zur Deckung des Energiebedarfes oxidiert.

Die Konzentration der Omega-3-Fettsäuren ICOSAPENT und DOCONEXENT in den plasmatischen Phospholipiden entspricht der an ICOSAPENT und DOCONEXENT, die in die Zellmembranen eingebaut ist.

Pharmakokinetische Studien an Tieren zeigten die vollständige Hydrolyse der Ethylester, gefolgt von einem zufrieden stellenden Maß an Absorption und Einbau von ICOSAPENT und DOCONEXENT in Plasma-Phospholipide und Cholesterolester.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es haben sich keine Sicherheitsbedenken bei der für den Menschen empfohlenen täglichen Dosierung ergeben.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenen Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zusätzlich weisen konventionelle Literaturdaten zur Sicherheitspharmakologie darauf hin, dass keine Gefahren für den Menschen bestehen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: alpha-Tocopherol (Ph. Eur.)  
Kapselhülle: Gelatine, Glycerol, Gereinigtes Wasser, mittelkettige Triglyceride, (3-sn-Phosphatidylcholin (Soja)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Kunststoffbehälter aus Polyethylen (HDPE).

Originalpackung mit:

- 28 Kapseln
- 100 Kapseln

#### 6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pronova BioPharma Norge AS  
P. O. Box 420  
NO-1327 Lysaker  
Norwegen

Mitvertreter

Trommsdorff GmbH & Co. KG  
Trommsdorffstr. 2–6  
52477 Alsdorf  
Deutschland  
Telefon 02404 553-01  
Telefax 02404 553 208  
E-Mail: trommsdorff@trommsdorff.de

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

60885.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. Mai 2005/18. Dezember 2008

#### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt