

**23 November 2023**

**Ref:PV23002**

## **Belangrijke risico-informatie**

### **Omega-3-vetzuur-ethylestergeneesmiddelen: dosisafhankelijk verhoogd risico op atriumfibrilleren bij patiënten met vastgestelde hart- en vaatziekten en/of cardiovasculaire risicofactoren**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de handelsvergunninghouders van omega-3-vetzuur-ethylestergeneesmiddelen u informeren over een dosisafhankelijk verhoogd risico op atriumfibrilleren (AF) bij patiënten met vastgestelde hart- en vaatziekten en/of cardiovasculaire risicofactoren.

## **Samenvatting**

**Systematische reviews en meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde studies brachten bij patiënten met vastgestelde hart- en vaatziekten en/of cardiovasculaire risicofactoren die werden behandeld met omega-3-vetzuur-ethylestergeneesmiddelen een dosisafhankelijk verhoogd risico op AF aan het licht vergeleken met de placebo groep.**

- **Het waargenomen risico op AF bleek het hoogst bij een dosis van 4 g/dag.**
- **Zorgverleners moeten patiënten adviseren medische hulp in te roepen als zij symptomen van atriumfibrilleren ontwikkelen.**
- **Als AF zich voordoet, staak de behandeling met deze geneesmiddelen definitief.**

## ***Aanvullende informatie over het veiligheidsprobleem***

Omega-3-vetzuur-ethylester is geïndiceerd voor:

Endogene hypertriglyceridemie als aanvulling op een dieet, wanneer dieetmaatregelen alleen onvoldoende zijn om een adequate respons te verkrijgen:

- type IV bij monotherapie;
- type IIb/III bij een combinatie met statines wanneer de controle van triglyceriden niet voldoende is.

Omega-3-vetzuren ethylesters 60 en 90 Ph.Eur. zijn ethylesters van meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's) met eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA) als belangrijkste componenten van het actieve ingrediënt.

De veiligheidscommissie PRAC<sup>1</sup> van het EMA beoordeelde gegevens uit verschillende systematische reviews en meta-analyses van grote gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) waaraan in totaal meer dan 80.000 patiënten deelnamen. In deze studies werd de behandeling met omega-3-vetzuren op de cardiovasculaire uitkomsten vergeleken met placebo bij patiënten met voornamelijk hart- en vaatziekten en/of cardiovasculaire risicofactoren.

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Gegevens uit deze studies lieten een dosisafhankelijk verhoogd risico op AF zien bij deze patiënten als ze werden behandeld met omega-3-vetzuur-ethylestergeneesmiddelen vergeleken met placebo behandeling. Het waargenomen risico bleek het hoogst bij een dosis van 4 g/dag.

Het meest relevante bewijs met betrekking tot een verhoogd risico op AF met omega-3-ethylesters kwam uit de volgende drie meta-analyses:

- In een meta-analyse van Lombardi et al.<sup>2</sup> bleek dat suppletie met omega-3-vetzuren geassocieerd was met een verhoogd risico op incidenteel AF in vergelijking met placebo [Incidence rate ratio (IRR) 1,37, 95% BI (1,22–1,54), P<0,001].
- In een systematische review en meta-analyse van Gencer et al.<sup>3</sup> bleek dat omega-3-vetzoursupplementen geassocieerd waren met een verhoogd risico op AF (Hazard ratio (HR) 1,25, 95%CI 1,07–1,46, P=0,013). De HR was groter in de studies waarbij >1 g/dag omega-3-vetzuren werden vergeleken (HR 1,49, 95%CI 1,04–2,15, P=0,042) met degenen die ≤1 g/dag gebruikten (HR 1,12, 95%CI 1,03–1,22, P=0,024; P voor interactie<0,001).
- In een meta-analyse van Yan et al.<sup>4</sup>, waarin de klinische waarde van omega-3 vetzuur-suppletie werd geëvalueerd, bleek dat omega-3-vetzoursuppletie geassocieerd is met een verhoogd risico op AF (RR 1,32 95%CI 1,11-1,58; P=0,002).

Op basis van een beoordeling van deze gegevens heeft het CMDh<sup>5</sup> aanbevolen dat de productinformatie van omega-3-vetzuur-ethylestergeneesmiddelen moet worden bijgewerkt om de gegevens over het risico op AF uit deze onderzoeken weer te geven en ook om AF op te nemen als bijwerking met een frequentie 'vaak'.

Zorgverleners moeten patiënten adviseren medische hulp in te roepen in geval van symptomen van AF, zoals een licht gevoel in het hoofd, asthenie, hartkloppingen of kortademigheid. Als zich AF ontwikkelt, moet de behandeling met omega-3-vetzuren definitief worden stopgezet.

### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Zorgverleners worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Omacor, kunt u contact opnemen met BASF AS, te bereiken via telefoonnummer +47 22 53 48 50, of via [omega3@basf.com](mailto:omega3@basf.com)

NB: Het CBG heeft in overleg met de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) beroepsverenigingen van apothekers, cardiologen, internisten en huisartsen geïnformeerd. Ook is de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA) geïnformeerd en koepel van drogisten (CBD).

<sup>1</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>2</sup> Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M, Montone RA, Vergallo R, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Dixon DL, Crea F. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Jul 23;7(4):e69-e70. Doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008. PMID: 33910233; PMCID: PMC8302253.

<sup>3</sup> Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021 Dec 21;144(25):1981-1990. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.

<sup>4</sup> J Yan, M Liu, D Yang, Y Zhang, F An, The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 29, Issue Supplement\_1, May 2022, zwac056.186, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186>

<sup>5</sup> Co-ordination group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures