

08. studenog 2023.

Pismo zdravstvenim radnicima o povišenom riziku od atrijske fibrilacije, ovisnom o dozi lijeka, u bolesnika koji su liječeni lijekovima koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina te boluju od kardiovaskularnih bolesti ili imaju kardiovaskularne rizične faktore

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja Viatris Hrvatska d.o.o. i Pliva Hrvatska d.o.o. žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

Sustavni pregledi i meta-analize randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja ukazali su na to da postoji povišeni rizik od atrijske fibrilacije, ovisan o dozi lijeka, u bolesnika koji boluju od kardiovaskularnih bolesti ili imaju kardiovaskularne rizične faktore te su liječeni lijekovima koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina, u odnosu na placebo.

- **Uočeni rizik od atrijske fibrilacije je najviši uz dozu od 4 g dnevno.**
- **Zdravstveni radnici trebaju uputiti bolesnike da potraže medicinsku pomoć ako razviju simptome atrijske fibrilacije.**
- **U slučaju razvoja atrijske fibrilacije, liječenje ovim lijekovima treba trajno prekinuti.**

Dodatne informacije

Etilni [60 i 90] esteri omega-3 kiselina su etilni esteri polinezasićenih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) s eikosapentaenoatnom kiselinom (EPA) i dokosaheksaenoatnom kiselinom (DHA) kao glavnim komponentama djelatne tvari.

Lijekovi koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina indicirani su za snižavanje razine triglicerida (hipertrigliceridemija), u slučajevima kada prilagodba prehrane i ostale ne-farmakološke mjere nisu dostatne.

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) ocijenilo je podatke iz nekoliko sustavnih pregleda i meta-analiza velikih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja (engl. *randomised controlled trial*, RCT) koja su ukupno uključivala više od 80,000 bolesnika koji većinom boluju od kardiovaskularnih bolesti ili imaju kardiovaskularne rizične faktore, a istraživalo se učinak liječenja lijekovima koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina na kardiovaskularne ishode u odnosu na placebo.

Podaci iz ovih ispitivanja ukazali su na to da postoji povišeni rizik od atrijske fibrilacije (AF), ovisan o dozi lijeka, u bolesnika koji boluju od kardiovaskularnih bolesti ili imaju kardiovaskularne rizične faktore te su liječeni lijekovima koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina, u odnosu na placebo. Uočeni rizik je najviši uz dozu od 4 g dnevno.

Najznačajniji dokazi vezani uz povišeni rizik od atrijske fibrilacije tijekom liječenja lijekovima koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina proizlaze iz tri meta-analize te uključuju sljedeće:

- u meta-analizi autora *Lombardi i sur.*¹ istaknuto je da je suplementacija omega-3 masnim kiselinama povezana s povišenim rizikom od atrijske fibrilacije u odnosu na placebo [IRR 1.37, 95% CI (1.22–1.54), P<0.001].

- u sustavnom pregledu i meta-analizi autora *Gencer i sur.*² istaknuto je da su dodaci prehrani koji sadrže omega-3 masne kiseline povezani s povišenim rizikom od razvoja atrijske fibrilacije (HR 1.25, 95%CI 1.07–1.46, P=0.013). Omjer rizika (engl. *hazard ratio*, HR) je viši u ispitivanjima koja su testirala > 1 g/dan omega-3 masnih kiselina (HR 1.49, 95%CI 1.04–2.15, P=0.042), u odnosu na testiranje ≤ 1 g/dan (HR 1.12, 95%CI 1.03–1.22, P=0.024, P za interakciju <0.001).

- U meta-analizi autora *Yan i sur.*³, evaluirajući klinički značaj suplementacije omega-3 masnim kiselinama, istaknuto je da je suplementacija omega-3 masnim kiselinama povezana s povišenim rizikom od atrijske fibrilacije (RR 1.32 95%CI 1.11-1.58; P=0.002).

Slijedom ocjene navedenih podataka, EMA je preporučila ažuriranje informacija o lijeku za lijekove koji sadrže etilne estere omega-3 kiselina kako bi uključili podatke vezane uz rizik od atrijske fibrilacije iz navedenih ispitivanja te kako bi se atrijska fibrilacija uvrstila kao nuspojava sa čestom učestalošću (može se javiti u više od 1 na 100 osoba koje uzimaju lijek).



Zdravstveni radnici trebaju savjetovati bolesnicima da zatraže medicinsku pomoć u slučaju pojave simptoma atrijske fibrilacije, poput omaglice, opće slabosti, palpitacija ili nedostatka zraka. U slučaju razvoja atrijske fibrilacije, liječenje treba trajno prekinuti.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Nositelj odobrenja	Naziv lijeka	E-mail	Telefon
 Viatris Hrvatska d.o.o.	Omacor 1000 mg meke kapsule Dualtis 1000 mg meke kapsule	pv.croatia@viatris.com	+385-1-2350-599
 Pliva Hrvatska d.o.o.	Corprotect 1000 mg meke kapsule	safety.croatia@teva-pharm.com	+385-1-3720-000

Lista literaturnih referenci:

¹ 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.

² 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.

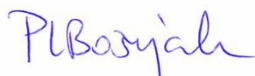
³ J Yan, M Liu, D Yang, Y Zhang, F An, *The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?*, European Journal of Preventive Cardiology, Volume 29, Issue Supplement_1, May 2022, zwac056.186, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186>

S poštovanjem,



Ivo Markulin, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja Viatrix Hrvatska d.o.o.



Petra Lazarić Bošnjak, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja Pliva Hrvatska d.o.o.