NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

08 Novembre 2023

Medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3: aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3, in accordo con l''Agenzia europea per i medicinali e l'Agenzia Italiana del farmaco, desiderano informarLa di quanto segue:

Sintesi

Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati hanno evidenziato un aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare trattati con medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 rispetto al placebo.

- **Il rischio osservato di fibrillazione atriale è risultato più elevato con una dose di 4 g/die.**
- **Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di rivolgersi al medico se sviluppano sintomi di fibrillazione atriale.**
- **Se si sviluppa fibrillazione atriale il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto definitivamente.**

Informazioni generali sul problema di sicurezza

Gli esteri etilici 60 e 90 degli acidi omega-3 Ph. Eur. sono esteri etilici di acidi grassi polinsaturi (PUFA) con acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) come componenti principali del principio attivo.

I medicinali contenenti esteri etilici degli omega-3 sono indicati per la riduzione dei livelli di trigliceridi (ipertrigliceridemia) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche si è rivelata inadeguata.

Il comitato di sicurezza dell'EMA, PRAC[1], ha valutato i dati di diverse revisioni sistematiche e meta-analisi di ampi studi randomizzati controllati (RCT) che nel complesso hanno arruolato più di 80.000 pazienti per

[1] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza)

Regione Molise
Prot.00180943 del 01 – 12 – 2023
Sezione:ARRIVO

lo più con malattie cardiovascolari o fattori di rischio cardiovascolare e hanno studiato il trattamento con acidi grassi omega-3 sugli esiti cardiovascolari rispetto al placebo.

I dati di questi studi hanno mostrato un aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare che sono stati trattati con medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 rispetto a quelli trattati con placebo. Il rischio osservato è risultato più elevato con una dose di 4 g/die.

Le prove più rilevanti relative a un aumento del rischio di FA con esteri etilici degli omega-3 sono state fornite da tre meta-analisi tra cui:

- Una meta-analisi di Lombardi et al.[2] ha evidenziato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 era associata a un aumentato rischio di incidenza di FA rispetto al placebo [IRR 1,37, 95% CI (1,22-1,54), P<0,001].

- Una revisione sistematica e una meta-analisi di Gencer et al.[3] hanno evidenziato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 era associata a un aumentato rischio di FA (HR 1,25, 95% CI 1,07–1,46, P=0,013). L'HR è risultato maggiore negli studi che hanno testato >1 g/die di acidi grassi omega-3 (HR 1,49, 95% CI 1,04-2,15, P=0,042) rispetto a quelli che hanno testato ≤1 g/die (HR 1,12, 95% CI 1,03-1,22, P=0,024, P per interazione<0,001).

- Una meta-analisi di Yan et al.[4], che ha valutato il valore clinico dell'integrazione di acidi grassi omega-3, ha evidenziato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 è associata ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale (RR 1,32 95% CI 1,11-1,58; P=0,002).

Sulla base di una revisione di questi dati, l'EMA ha raccomandato che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed il Foglio Illustrativo (FI) dei medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 debbano essere aggiornati per riflettere i dati relativi al rischio di fibrillazione atriale derivanti da questi studi e anche per includere la fibrillazione atriale come reazione avversa con una frequenza comune.

Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di consultare un medico in caso di sintomi di fibrillazione atriale come capogiro, astenia, palpitazioni o dispnea. Se si sviluppa fibrillazione atriale, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare reazioni avverse in pazienti che assumono esteri etilici degli acidi omega-3 all'Agenzia italiana del Farmaco *in accordo con il sistema nazionale di segnalazione spontanea* https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

---

[2] 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. 23 luglio 2021;7(4):e69-e70. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008. PMID: 33910233; PMCID: PMC8302253.

[3] 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. 21 dicembre 2021;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 6 ottobre 2021. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.

[4] 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, numero Supplement_1, maggio 2022, zwac056.186, https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186

Riferimenti di contatto aziendali

Azienda: Alfasigma SpA, via Ragazzi del '99,5, 40133 Bologna (Bo)

Sito web: https://it.alfasigma.com/

Telefono: +39-0691393310/0516489511

Società	**Nome del medicinale**	**Contatti**
Alfasigma S.p.A.	*ESKIM 500 e 1000 mg capsule molli* *OMEGA 3 Alfasigma 1g capsule molli* *TRIOREG 1000 mg capsule molli*	Pec: alfasigmaspa@legalmail.it, pharmacovigilance.alfasigma@legalmail.it
Pfizer Italia S.r.l.	*ESAPENT 1000 mg capsule molli*	e-mail: ITA.AEReporting@pfizer.com
SPA Societa' Prodotti Antibiotici S.p.A.	*SEACOR 500 e 1000 mg capsule molli* *Rosuvastatina e Omega 3 SPA Società Prodotti Antibiotici 5mg/ 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@skillpharma.com
IBSA Farmaceutici Italia S.r.l	*OMEGA 3 BOUTY 1000 mg capsule molli* *OMEGOIL 1000 mg capsule molli* *OLEVIA 1000 mg capsule molli*	Pec: ibsafarmacovigilanza@pec.it
I.B.N. Savio S.r.l	*AGEMO 1000 mg capsule molli*	Pec: rnfsavio4055@legalmail.it
DOC Generici S.r.l.	*OMEGA 3 DOC 1000 mg capsule molli* *OMEGA 3 DOC GENERICI 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@genericidoc.it Tel: +39 02 65534273
Sandoz S.p.A.	*OMEGA 3 SANDOZ 1000 mg capsule molli*	e-mail: patient.safety.italy@sandoz.com
EG S.p.A.	*OMEGA 3 EG 1000 mg capsule molli*	Pec: phvg-egspa@legalmail.it
Viatris Italia S.r.l.	*OMEGA 3 Mylan 1000 mg capsule molli*	e-mail: pv.italia@viatris.com Tel: +39 02 61246462
Teva B.V	*OMEGA 3 TEVA ITALIA 1000 mg capsule molli*	Pec: farmacovigilanza@pec.tevacert.it
Zentiva Italia S.r.l	*OMEGA 3 ZENTIVA 1000 mg capsule molli*	Pec: scientificaffairs_zentiva@pec.it cc: pv-italy@zentiva.com
Alikon S.r.l.	*OMEKON 1000 mg capsule molli*	Pec: alikonsrl@legalmail.it

SO.SE.Pharm S.r.l	*TRIBOK 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@sosepharm.com
Piam Farmaceutici S.p.A	*TRISCUDIL 1g capsule molli*	e-mail: piam@gbpharmaservices.it e-mail: dirscientifica@piamfarmaceutici.com
EPIFARMA S.r.l	*TRECOR 1000 mg capsule molli* *MOTAC 1000 mg capsule molli*	Pec: epifarma@registerpec.it e-mail: farmacovigilanza@epifarma.it Tel: +39 0973 655200
FG SRL	*OMEGA 3 PENSA 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@epifarma.it Pec: fg@registerpec.it Tel: +39 0973 655200
IPSO PHARMA SRL	*BLUMEG 1000 mg capsule molli*	Pec: ipso-pharma@registerpec.it e-mail: farmacovigilanza@epifarma.it Tel: +39 0973 655200

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Daria Giusi Rasà

Digitally signed by Daria Giusi Rasà
DN: cn=Daria Giusi Rasà, o, ou, email=daria.rasa@alfasigma.com, c=IT
Date: 2023.10.30 18:40:04 +01'00'

ASENDIA
BY LA POSTE & SWISS POST
If undeliverable, please return to: ASENDIA MIL 1109020001 D

ECONOMY
P.P.
Swiss Post
CH-8010 Zürich Mülligen
PI/02/2008

Contiene Nota Informativa Importante

Concordata con AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

OMG - 22679 - 686

GENTILE DOTTORESSA
BEATRICE MOFFA
REGIONE MOLISE
SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO
VIA TOSCANA 45
86100 CAMPOBASSO CB

ALS2301

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

08 Novembre 2023

Medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3: aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3, in accordo con l''Agenzia europea per i medicinali e l'Agenzia Italiana del farmaco, desiderano informarLa di quanto segue:

Sintesi

Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati hanno evidenziato un aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare trattati con medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 rispetto al placebo.

- **Il rischio osservato di fibrillazione atriale è risultato più elevato con una dose di 4 g/die.**
- **Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di rivolgersi al medico se sviluppano sintomi di fibrillazione atriale.**
- **Se si sviluppa fibrillazione atriale il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto definitivamente.**

Informazioni generali sul problema di sicurezza

Gli esteri etilici 60 e 90 degli acidi omega-3 Ph. Eur. sono esteri etilici di acidi grassi polinsaturi (PUFA) con acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) come componenti principali del principio attivo.

I medicinali contenenti esteri etilici degli omega-3 sono indicati per la riduzione dei livelli di trigliceridi (ipertrigliceridemia) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche si è rivelata inadeguata.

Il comitato di sicurezza dell'EMA, PRAC[1], ha valutato i dati di diverse revisioni sistematiche e meta-analisi di ampi studi randomizzati controllati (RCT) che nel complesso hanno arruolato più di 80.000 pazienti per

[1] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza)

Regione Molise
Prot.00180943 del 01 – 12 – 2023
Sezione:ARRIVO

lo più con malattie cardiovascolari o fattori di rischio cardiovascolare e hanno studiato il trattamento con acidi grassi omega-3 sugli esiti cardiovascolari rispetto al placebo.

I dati di questi studi hanno mostrato un aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare che sono stati trattati con medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 rispetto a quelli trattati con placebo. Il rischio osservato è risultato più elevato con una dose di 4 g/die.

Le prove più rilevanti relative a un aumento del rischio di FA con esteri etilici degli omega-3 sono state fornite da tre meta-analisi tra cui:

- Una meta-analisi di Lombardi et al.[2] ha evidenziato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 era associata a un aumentato rischio di incidenza di FA rispetto al placebo [IRR 1,37, 95% CI (1,22-1,54), P<0,001].

- Una revisione sistematica e una meta-analisi di Gencer et al.[3] hanno evidenziato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 era associata a un aumentato rischio di FA (HR 1,25, 95% CI 1,07–1,46, P=0,013). L'HR è risultato maggiore negli studi che hanno testato >1 g/die di acidi grassi omega-3 (HR 1,49, 95% CI 1,04-2,15, P=0,042) rispetto a quelli che hanno testato ≤1 g/die (HR 1,12, 95% CI 1,03-1,22, P=0,024, P per interazione<0,001).

- Una meta-analisi di Yan et al.[4], che ha valutato il valore clinico dell'integrazione di acidi grassi omega-3, ha evidenziato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 è associata ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale (RR 1,32 95% CI 1,11-1,58; P=0,002).

Sulla base di una revisione di questi dati, l'EMA ha raccomandato che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed il Foglio Illustrativo (FI) dei medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 debbano essere aggiornati per riflettere i dati relativi al rischio di fibrillazione atriale derivanti da questi studi e anche per includere la fibrillazione atriale come reazione avversa con una frequenza comune.

Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di consultare un medico in caso di sintomi di fibrillazione atriale come capogiro, astenia, palpitazioni o dispnea. Se si sviluppa fibrillazione atriale, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare reazioni avverse in pazienti che assumono esteri etilici degli acidi omega-3 all'Agenzia italiana del Farmaco *in accordo con il sistema nazionale di segnalazione spontanea* https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

---

[2] 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. 23 luglio 2021;7(4):e69-e70. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008. PMID: 33910233; PMCID: PMC8302253.

[3] 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. 21 dicembre 2021;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 6 ottobre 2021. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.

[4] 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, numero Supplement_1, maggio 2022, zwac056.186, https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186

Riferimenti di contatto aziendali

Azienda: Alfasigma SpA, via Ragazzi del '99,5, 40133 Bologna (Bo)

Sito web: https://it.alfasigma.com/

Telefono: +39-0691393310/0516489511

Società	**Nome del medicinale**	**Contatti**
Alfasigma S.p.A.	*ESKIM 500 e 1000 mg capsule molli* *OMEGA 3 Alfasigma 1g capsule molli* *TRIOREG 1000 mg capsule molli*	Pec: alfasigmaspa@legalmail.it, pharmacovigilance.alfasigma@legalmail.it
Pfizer Italia S.r.l.	*ESAPENT 1000 mg capsule molli*	e-mail: ITA.AEReporting@pfizer.com
SPA Societa' Prodotti Antibiotici S.p.A.	*SEACOR 500 e 1000 mg capsule molli* *Rosuvastatina e Omega 3 SPA Società Prodotti Antibiotici 5mg/ 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@skillpharma.com
IBSA Farmaceutici Italia S.r.l	*OMEGA 3 BOUTY 1000 mg capsule molli* *OMEGOIL 1000 mg capsule molli* *OLEVIA 1000 mg capsule molli*	Pec: ibsafarmacovigilanza@pec.it
I.B.N. Savio S.r.l	*AGEMO 1000 mg capsule molli*	Pec: rnfsavio4055@legalmail.it
DOC Generici S.r.l.	*OMEGA 3 DOC 1000 mg capsule molli* *OMEGA 3 DOC GENERICI 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@genericidoc.it Tel: +39 02 65534273
Sandoz S.p.A.	*OMEGA 3 SANDOZ 1000 mg capsule molli*	e-mail: patient.safety.italy@sandoz.com
EG S.p.A.	*OMEGA 3 EG 1000 mg capsule molli*	Pec: phvg-egspa@legalmail.it
Viatris Italia S.r.l.	*OMEGA 3 Mylan 1000 mg capsule molli*	e-mail: pv.italia@viatris.com Tel: +39 02 61246462
Teva B.V	*OMEGA 3 TEVA ITALIA 1000 mg capsule molli*	Pec: farmacovigilanza@pec.tevacert.it
Zentiva Italia S.r.l	*OMEGA 3 ZENTIVA 1000 mg capsule molli*	Pec: scientificaffairs_zentiva@pec.it cc: pv-italy@zentiva.com
Alikon S.r.l.	*OMEKON 1000 mg capsule molli*	Pec: alikonsrl@legalmail.it

SO.SE.Pharm S.r.l	*TRIBOK 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@sosepharm.com
Piam Farmaceutici S.p.A	*TRISCUDIL 1g capsule molli*	e-mail: piam@gbpharmaservices.it e-mail: dirscientifica@piamfarmaceutici.com
EPIFARMA S.r.l	*TRECOR 1000 mg capsule molli* *MOTAC 1000 mg capsule molli*	Pec: epifarma@registerpec.it e-mail: farmacovigilanza@epifarma.it Tel: +39 0973 655200
FG SRL	*OMEGA 3 PENSA 1000 mg capsule molli*	e-mail: farmacovigilanza@epifarma.it Pec: fg@registerpec.it Tel: +39 0973 655200
IPSO PHARMA SRL	*BLUMEG 1000 mg capsule molli*	Pec: ipso-pharma@registerpec.it e-mail: farmacovigilanza@epifarma.it Tel: +39 0973 655200

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Daria Giusi Rasà

Digitally signed by Daria Giusi Rasà
DN: cn=Daria Giusi Rasà, o, ou, email=daria.rasa@alfasigma.com, c=IT
Date: 2023.10.30 18:40:04 +01'00'

ASENDIA
BY LA POSTE & SWISS POST

If undeliverable, please return to:
ASENDIA MIL
IT09020001 D

ECONOMY

P.P.
Swiss Post
CH-8010 Zürich Mülligen

PI/02/2008

Contiene Nota Informativa Importante

Concordata con AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

OMG - 22680 - 686

GENTILE DOTTORESSA
LIDIA PESATURO
REGIONE MOLISE
SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO
VIA TOSCANA 45
86100 CAMPOBASSO CB

ALS2301