

Amsterdam, 11 October 2023
EMA/CMDh/447247/2023
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00010312/202301

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): omega-3-acid ethyl esters

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 1 June 2023.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 02 October 2023.

Oral explanation at CMDh was held by marketing authorisation holder BASF on 11 October 2023.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of sections 4.4 and 4.8 of the SmPC to add a warning and the adverse reaction atrial fibrillation with a frequency common. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic, of Liechtenstein and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

Further to the above-mentioned amendments to be introduced to the product information, a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) and Communication plan to have been agreed by PRAC and CMDh and are included in Appendix II.

To the extent that other medicinal products containing omega-3-acid ethyl esters not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Omega-3-Säurenethylester wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der Literatur und aus spontanen Berichten zum Risiko für Vorhofflimmern hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Omega-3-Säurenethylester und Vorhofflimmern zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Omega-3-Säurenethylester enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach der Verabschiedung der PRAC-Empfehlung:

- Der Zulassungsinhaber BASF stimmte der angenommenen PRAC-Empfehlung nicht vollständig zu und legte der CMDh weitere Informationen schriftlich und in einer mündlichen Erklärung vor, um seinen Einwand gegen die Berechnung der Häufigkeit von Vorhofflimmern als "häufig" auf der Grundlage der Metaanalyse randomisierter klinischer Studien, der Notwendigkeit der Kommunikation mittels RHB und der PSUR-Frequenzänderung von 3 Jahren auf 1 Jahr zu untermauern.
- Der Zulassungsinhaber SPA legte schriftliche Stellungnahmen vor, in denen er die Berechnung der Häufigkeit von Vorhofflimmern als "häufig" auf der Grundlage einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien beanstandete.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung, der vom Zulassungsinhaber BASF schriftlich und mündlich übermittelten Informationen sowie der schriftlichen Stellungnahmen des Zulassungsinhabers SPA nach Annahme der PRAC-Empfehlung stimmt die CMDh den allgemeinen Schlussfolgerungen und Empfehlungsgründen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Omega-3-Säurenethylester der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Omega-3-Säurenethylester enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Zulassung(en) zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen randomisierter kontrollierter klinischer Studien zeigten ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit Omega-3-Säurenethylester behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo. Das beobachtete Risiko ist bei einer Dosis von 4 g/Tag am höchsten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn sich Vorhofflimmern entwickelt, sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte im Rahmen des SOC hinzugefügt werden: Herzerkrankungen mit einer Häufigkeit **häufig**
Vorhofflimmern

Packungsbeilage

2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn:

- Sie Herzprobleme haben oder hatten

- Sie Benommenheit, Asthenie, Herzklopfen oder Atemnot entwickeln, da dies Symptome eines unregelmäßigen und oft sehr schnellen Herzrhythmus (Vorhofflimmern) sein können.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger, schneller Herzrhythmus

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	25. November 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	24. Januar 2024