

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) karboplatinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Kounisův syndrom je definován jako jakýkoli akutní koronární syndrom zprostředkovaný alergií, včetně trombózy stentu v důsledku anafylaktoidních procesů, proto by mohl být považován za koronární syndrom v rámci alergických/anafylaktických reakcí. Klinické projevy tohoto syndromu jsou vždy spojeny se subklinickými, klinickými, akutními nebo chronickými alergickými reakcemi doprovázenými kardiálními symptomy.

Z případů předložených držiteli rozhodnutí o registraci (MAH) bylo z jejich hodnocení vyselektováno celkem 8 případů (také potvrzeno vyhledáváním provedeným v databázi Eudragilance) a ty byly považovány za podpůrné pro Kounisův syndrom a karboplatinu.

Z těchto 8 případů bylo 5 případů vazospazmu koronárních arterií indukovaného karboplatinou získáno z kazuistik zdokumentovaných v publikované literatuře. Konkrétně dva případy, u kterých byl hlášen preferovaný termín (PT) „Kounisův syndrom“, jeden případ s PT „koronární arteriospasmus“ a dva případy s PT „angina pectoris spojená s hypersenzitivní reakcí“. Mezi těmito případy z literatury byly dobře popsány dva (*Baroni M, et al. Journal of Cardiology Cases 4: e58-e61, No. 1, Aug 2011; Tambe V et al. American Journal of Therapeutics. /Nov/2020; 27*), které poskytly důkazy o možné kauzální souvislosti mezi Kounisovým syndromem a karboplatinou s EKG naznačujícím akutní koronární syndrom. Jeden případ (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) byl popsán jako zkrácený terapií vícero léky a další (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) neposkytoval žádné údaje týkající se EKG. Nicméně oba případy byly na základě časové souvislosti a diagnostických kritérií považovány za možný Kounisův syndrom související s karboplatinou. V pátém případě (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), s fatálními následky, byl hlášen etoposid jako zkrácující faktor. Autoři však popsali časovou souvislost s karboplatinou a diagnostická kritéria přijatelná pro Kounisův syndrom.

Zbývající tři případy byly obdrženy od zdravotnických pracovníků. Tyto tři méně zdokumentované případy jsou v rámci tohoto hodnocení považovány za doplňkové.

Celkově v sedmi případech se u pacientů vyskytly srdeční příznaky v kontextu hypersenzitivity/anafylaxe s časovou souvislostí kompatibilní s diagnózou Kounisova syndromu, což bylo podpořeno i nálezy na EKG (elevace úseku ST zdokumentována v 5 případech). Informace o nálezech ze zobrazení perfuze myokardu, srdečních enzymů a koronarografie nebyly systematicky hlášeny.

Ve většině případů příhody vymizely po léčbě nitroglycerinem a/nebo kortikosteroidy.

Alergické reakce / hypersenzitivita jsou již uvedeny jako nežádoucí účinek a významné identifikované riziko pro karboplatinu. Články týkající se cytostatik a kardiotoxicity navíc dokumentují, že sloučeniny platiny, jako jsou cisplatina, karboplatina a oxaliplatina, mohou vyvolat Kounisův syndrom, typicky variantu typu I a/nebo typu II.

Na základě vyhodnocení spontánních případů, literatury a biologické věrohodnosti se dospělo k závěru, že jsou k dispozici dostatečně podložené důkazy, které naznačují kauzální vztah mezi expozicí karboplatině a rozvojem Kounisova syndromu. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny hypersenzitivní reakce spojené s léčbou karboplatinou a pacienti s již přítomným koronárním onemocněním nebo s rizikovými faktory koronárního onemocnění jsou vystaveni vyššímu riziku závažnějšího Kounisova syndromu s progresí do infarktu myokardu, považuje se za důležité informovat zdravotnické pracovníky a pacienty o známkách a příznacích vyžadujících zvýšenou pozornost.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se karboplatiny skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících karboplatinu zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem karboplatiny nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Má být přidáno následující upozornění:

Hypersenzitivní reakce

[...]

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutní alergický koronární arteriospasmus, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8).

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Srdeční poruchy: frekvence „není známo“: **Kounisův syndrom**

Příbalová informace

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Alergické reakce

Ihned informujte svého lékaře, zaznamenáte-li cokoli z následujících známek a příznaků, které mohou znamenat závažnou alergickou reakci a **bolest na hrudi, která může být známkou potenciálně závažné alergické reakce zvané Kounisův syndrom**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	27. listopadu 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26. ledna 2023