

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for carboplatin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Kounis syndrom defineres som ethvert allergimedieret akut koronarsyndrom, herunder stenttrombose som følge af anafylaktoide reaktioner, og kan derfor anses for at være et koronarsyndrom i forbindelse med allergiske/anafylaktiske reaktioner. De kliniske manifestationer af dette syndrom er altid forbundet med subkliniske, kliniske, akutte eller kroniske allergiske reaktioner ledsaget af kardial symptomatologi.

Kumulativt er 8 tilfælde blevet udvalgt blandt de tilfælde, som indehaverne af markedsførings-tilladelserne fremlagde i deres gennemgang (også bekræftet med en forespørgsel i Eudravigilance-databasen), og blev anset for at understøtte Kounis syndrom og carboplatin.

Af de 8 tilfælde blev 5 tilfælde med vasospasme i koronararterier induceret af carboplatin fundet i rapporter dokumenteret i publiceret litteratur. Især anvendte 2 rapporter den foretrukne term "Kounis syndrom", 1 rapport anvendte den foretrukne term "koronararteriespasme", og 2 rapporter anvendte den foretrukne term "angina pectoris forbundet med overfølsomhedsreaktion". Blandt disse tilfælde fra litteraturen var 2 (*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*) velbeskrevne, og dokumenterede en mulig årsagssammenhæng mellem Kounis syndrom og carboplatin med EKG, der tyder på akut koronarsyndrom. Et tilfælde (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) blev beskrevet som en *confounder* på grund af samtidig behandling med flere lægemidler, og et andet (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) fremlagde ingen data vedrørende EKG. Ikke desto mindre blev begge tilfælde anset for at kunne være Kounis syndrom relateret til carboplatin ud fra en tidsmæssig sammenhæng og diagnostiske kriterier. I det femte tilfælde (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*) med dødelig udgang, blev etoposid rapporteret som en *confounder*. Forfatterne beskrev dog en tidsmæssig sammenhæng med carboplatin og diagnostiske kriterier, som var plausible ved Kounis syndrom.

De resterende 3 tilfælde blev modtaget fra sundhedspersoner. Disse 3 tilfælde med mindre dokumentation anses for at have værdi som bidrag i denne gennemgang.

Samlet set oplevede patienterne i 7 tilfælde hjertesymptomer i forbindelse med overfølsomhed/anafylaksi med en tidsmæssig sammenhæng, som var forlignelig med diagnosen Kounis syndrom, hvilket også blev understøttet af EKG-fund (ST-segmentforhøjelse dokumenteret i 5 tilfælde). Oplysninger om fund fra myokardieperfusionsbilleddannelse, hjerteenzymmer og koronarangiografi blev ikke systematisk indberettet.

I størstedelen af tilfældene gik hændelserne i sig selv efter behandling med nitroglycerin og/eller kortikosteroider.

Allergiske reaktioner/overfølsomhed er allerede anført som en bivirkning, og som en vigtig identificeret risiko ved carboplatin. Desuden dokumenterer artikler om antineoplastika og kardiotoxicitet, at platiner som f.eks. cisplatin, carboplatin og oxaliplatin kan inducere Kounis syndrom, typisk type I- og/eller type II-varianterne.

På baggrund af gennemgangen af de spontane tilfælde, litteraturen og biologisk plausibilitet er det konklusionen, at der er en sandsynlig årsagssammenhæng mellem eksponering for carboplatin og udvikling af Kounis syndrom. Da der er indberettet overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med carboplatinbehandling, og at patienter med eksisterende koronarsygdom eller med risikofaktorer for koronarsygdom har større risiko for et mere alvorligt tilfælde af Kounis syndrom med progression til myokardieinfarkt, anses det for vigtigt at informere sundhedspersoner og patienterne om de symptomer, som de skal være specielt opmærksomme på.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for carboplatin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder carboplatin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende carboplatin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**)

Produktresumé

Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Overfølsomhedsreaktioner

[...]

Der er blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner med progression til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriospasm, som kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8).

Pkt. 4.8 – Bivirkninger

Hjerte: Hyppighed "Ikke kendt": **Kounis syndrom**

Indlægsseddel

Afsnit 4 – Bivirkninger

Allergiske reaktioner

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever nogen af følgende symptomer, som kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion Og **smarter i brystet, som kan være tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion, som kaldes Kounis syndrom**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde oktober 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	27. november 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. januar 2023