

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за карбоплатин, научните заключения са, както следва:

Синдромът на Kounis се дефинира като всеки медиран от алергия остър коронарен синдром, включително тромбоза на стент, възникнал в резултат на анафилактични процеси, следователно може да се счита за коронарен синдром в условията на алергични/анафилактични реакции. Клиничните прояви на този синдром винаги са свързани със субклинични, клинични, остри или хронични реакции, придружени от сърдечна симптоматика.

Кумулативно 8 случая са избрани от случаите, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) в техния преглед (също потвърдени от търсене в базата данни на Eudravigilance), и се счита, че подкрепят синдром на Kounis при карбоплатин.

От 8-те случая 5 случая на вазоспазм на коронарната артерия, индуциран от карбоплатин, са получени от съобщенията за случаи, документиран в публикуваната литература. По-конкретно в два случая се съобщава предпочитаният термин (ПТ) „Синдром на Kounis“, един случай с ПТ „Коронарен артериоспазм“ и два случая с ПТ „Стенокардия, свързана с реакция на свръхчувствителност“. От тези случаи в литературата два случая (*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*) са добре описани и предоставят доказателства за възможна причинно-следствена връзка между синдром на Kounis и карбоплатин, като ЕКГ предполага остър коронарен синдром. Един случай (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) е описан като такъв със смущаващ фактор множествена терапия, а при другия (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) липсват ЕКГ данни. Въпреки това и двата случая се считат за възможен синдром на Kounis, свързан с карбоплатин, въз основа на времева връзка и диагностични критерии. При петия случай (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), с летален изход, етопозид се съобщава като смущаващ фактор. Авторите обаче описват времева връзка с карбоплатин и правдоподобни диагностични критерии за синдром на Kounis.

Останалите три случая са получени от медицински специалисти. Тези три случая са по-малко документиран и се считат за такива с допринасяща стойност при този преглед.

Като цяло в седем случая пациентите получават сърдечни симптоми в контекста на свръхчувствителност/анафилаксия с времева връзка, съвместима с диагноза синдром на Kounis, което се подкрепя от ЕКГ находките (елевация на ST-сегмента, документирана в 5 случая). Информация за находките от образно изследване на миокардната перфузия, изследване на сърдечните ензими и коронарна ангиография не е докладвана систематично.

При по-голямата част от случаите събитията отзвучават след лечение с нитроглицерин и/или кортикостероиди.

Алергични реакции/свръхчувствителност вече са описани като НЛР и важен идентифициран риск при карбоплатин. Освен това статии относно антинеопластичност и кардиотоксичност документират, че средствата, съдържащи платина, като цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, може да индуцират синдром на Kounis, обикновено вариант тип I и/или тип II.

Въз основа на прегледа на спонтанни случаи, литературата и биологичната правдоподобност се заключава, че има обосновани доказателства да се предположи причинно-следствена връзка между експозицията на карбоплатин и развитието на синдром на Kounis. Тъй като се съобщава за реакции на свръхчувствителност, свързани с лечението с карбоплатин, и пациентите със съществуващо коронарно заболяване или с рискови фактори за коронарно заболяване са с по-висок риск за по-сериозен синдром на Kounis с прогресия до инфаркт на

миокарда, се счита за важно да се информират медицинските специалисти (МС) и пациентите за признаците и симптомите, изискващи изключително внимание.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за карбоплатин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) карбоплатин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи карбоплатин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4 .4

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва:

Реакции на свръхчувствителност

[...]

Получени са съобщения за реакции на свръхчувствителност с прогресия до синдром на Kounis (остър алергичен коронарен артериоспазъм, които може да доведат до инфаркт на миокарда, вж. точка 4.8).

Точка 4.8 – Нежелани реакции

Сърдечни нарушения: в категория „с неизвестна честота“: **Синдром на Kounis**

Листовка

Точка 4 – Възможни нежелани реакции

Алергични реакции

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако получите някои от следните признаци и симптоми, които може да сочат сериозна алергична реакция **И болка в гърдите, която може да е признак за потенциална сериозна алергична реакция, наречена синдром на Kounis**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	октомври 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	27 ноември 2022 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	26 януари 2023 г.