

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 Carboplatin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Das Kounis-Syndrom ist definiert als jedes allergisch bedingte akute Koronarsyndrom, einschließlich Stentthrombosen infolge anaphylaktischer Vorgänge, und könnte daher als Koronarsyndrom im Zusammenhang mit allergischen/anaphylaktischen Reaktionen betrachtet werden. Die klinischen Manifestationen dieses Syndroms sind immer mit subklinischen, klinischen, akuten oder chronischen allergischen Reaktionen verbunden, die von einer kardialen Symptomatik begleitet werden.

Aus den von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) in ihrer Überprüfung vorgelegten Fällen wurden 8 Fälle kumulativ ausgewählt (und durch eine Abfrage in der Datenbank Eudravigilance bestätigt), die einen Zusammenhang zwischen dem Kounis-Syndrom und Carboplatin unterstützen.

Von den 8 Fällen wurden 5 Fälle von durch Carboplatin induziertem Koronararterienvasospasmus aus Fallberichten in der veröffentlichten Literatur entnommen. Dazu gehörten zwei Fälle mit der bevorzugten Bezeichnung „Kounis-Syndrom“, ein Fall mit der bevorzugten Bezeichnung „Koronararterienkrampf“ und zwei Fälle mit der bevorzugten Bezeichnung „Angina pectoris in Verbindung mit einer Überempfindlichkeitsreaktion“. Unter diesen Fällen aus der Literatur waren zwei Fälle (*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*) gut beschrieben und lieferten Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen dem Kounis-Syndrom und Carboplatin mit einem EKG-Befund mit Hinweis auf ein akutes Koronarsyndrom. Ein Fall (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) wurde mit Verzerrung durch eine aus mehreren Arzneimitteln bestehende Kombinationstherapie beschrieben und ein weiterer (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) enthielt keine EKG-Daten. Beide Fälle wurden trotzdem aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs und der diagnostischen Kriterien als mögliches Kounis-Syndrom im Zusammenhang mit Carboplatin eingestuft. Im fünften Fall (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), der einen tödlichen Verlauf nahm, wurde Etoposid als verzerrender Faktor angegeben. Die Autoren beschrieben jedoch einen zeitlichen Zusammenhang mit Carboplatin und für ein Kounis-Syndrom plausible diagnostische Kriterien.

Die übrigen drei Fälle wurden von medizinischem Fachpersonal berichtet. Sie sind weniger gut dokumentiert und werden als von ergänzendem Wert für diese Überprüfung eingestuft.

Insgesamt traten in sieben Fällen bei den Patienten kardiale Symptome im Kontext einer Überempfindlichkeitsreaktion/Anaphylaxie auf, die in zeitlichem Zusammenhang standen und mit der Diagnose eines Kounis-Syndroms vereinbar waren. Dies wurde zudem durch EKG-Befunde unterstützt (dokumentierte ST-Streckenhebung in 5 Fällen). Ergebnisse der myokardialen Perfusionsbildgebung, Angaben zu Herzenzymen und Koronarangiografien wurden nicht systematisch berichtet.

In den meisten Fällen klangen die Ereignisse nach einer Therapie mit Nitroglyzerin und/oder Kortikosteroiden ab.

Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen sind bereits als UAW und wichtiges identifiziertes Risiko von Carboplatin aufgeführt. Des Weiteren wird in Artikeln über antineoplastische Wirkstoffe und kardiotoxische Wirkungen berichtet, dass platinbasierte Wirkstoffe wie Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin ein Kounis-Syndrom auslösen können, typischerweise des Typs I und/oder II.

Basierend auf der Überprüfung spontaner Fallberichte, der Literatur und der biologischen Plausibilität wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass hinreichende Anhaltspunkte für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Carboplatin und der Entwicklung des Kounis-

Syndroms vorliegen. Da Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit einer Carboplatin-Therapie gemeldet wurden und bei Patienten mit einer vorbestehenden Koronarerkrankung oder Risikofaktoren für eine Koronarerkrankung ein höheres Risiko für ein schwereres Kounis-Syndrom mit Progression zu einem Myokardinfarkt besteht, wird es als wichtig erachtet, medizinisches Fachpersonal und Patienten über Krankheitszeichen und Symptome zu informieren, die besondere Aufmerksamkeit erfordern.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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 Carboplatin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Carboplatin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Carboplatin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend 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**)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Überempfindlichkeitsreaktionen

[...]

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fortschreiten zu einem Kounis-Syndrom berichtet (akuter allergischer Koronararterienspasmus mit möglichem Myokardinfarkt in der Folge, siehe Abschnitt 4.8).

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Herzerkrankungen: Häufigkeit „Nicht bekannt“: **Kounis-Syndrom**

Packungsbeilage

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Allergische Reaktionen

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome bemerken, die auf eine schwerwiegende allergische Reaktion hinweisen könnten
..... Und **Schmerzen in der Brust, die ein Anzeichen für eine möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktion sein könnten, die als Kounis-Syndrom bezeichnet wird**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. November 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Januar 2023