

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την καρβοπλατίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Το σύνδρομο Κούνη (Kounis syndrome) ορίζεται ως ένα επαγόμενο από αλλεργία οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το οποίο περιλαμβάνει θρόμβωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) η οποία προκαλείται από αναφυλακτοειδείς διεργασίες, συνεπώς θα μπορούσε να θεωρηθεί στεφανιαίο σύνδρομο στο πλαίσιο αλλεργικών/αναφυλακτικών αντιδράσεων. Οι κλινικές εκδηλώσεις αυτού του συνδρόμου σχετίζονται πάντοτε με υποκλινικές, κλινικές, οξείες ή χρόνιες αλλεργικές αντιδράσεις που συνοδεύονται από καρδιακή συμπτωματολογία.

Αθροιστικά 8 περιστατικά έχουν επιλεγθεί από τα περιστατικά που παρουσιάστηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) στην έκθεσή τους (επίσης επιβεβαιώθηκαν από ένα αίτημα που διεκπεραιώθηκε στη βάση δεδομένων Eudravigilance) και θεωρήθηκαν ως υποστηρικτικά του συνδρόμου Κούνη και της καρβοπλατίνης.

Από τα 8 περιστατικά, 5 περιστατικά αγγειόσπασμου της στεφανιαίας αρτηρίας που προκλήθηκε από την καρβοπλατίνη ανακτήθηκαν από αναφορές περιστατικών που έχουν τεκμηριωθεί στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Ειδικότερα, δύο περιστατικά στα οποία αναφέρθηκε ο προτιμώμενος όρος «Σύνδρομο Κούνη», ένα περιστατικό με τον προτιμώμενο όρο «στεφανιαίος αρτηριόσπασμος» και δύο περιστατικά με τον προτιμώμενο όρο «Στηθάγγη σχετιζόμενη με αντίδραση υπερευαισθησίας». Μεταξύ αυτών των περιστατικών στη βιβλιογραφία, δύο (*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*) ήταν καλώς περιγραφόμενα και παρείχαν ενδείξεις πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του συνδρόμου Κούνη και της καρβοπλατίνης με ηλεκτροκαρδιογράφημα που υποδείκνυε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σε ένα περιστατικό (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) υπήρχε συγχυτική επίδραση από τη θεραπεία με πολλαπλά φάρμακα και ένα άλλο (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) δεν παρουσίασε καθόλου δεδομένα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Ωστόσο, και τα δύο περιστατικά θεωρήθηκαν ως πιθανό σύνδρομο Κούνη σχετιζόμενο με την καρβοπλατίνη με βάση τη χρονική σχέση και τα διαγνωστικά κριτήρια. Στο πέμπτο περιστατικό (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), το οποίο είχε θανατηφόρο έκβαση, ως συγχυτικός παράγοντας αναφέρθηκε η ετοποσιδίη. Ωστόσο, οι συντάκτες περιέγραψαν μια χρονική σχέση με την καρβοπλατίνη και διαγνωστικά κριτήρια που εύλογα συνάδουν με σύνδρομο Κούνη.

Τα υπόλοιπα τρία περιστατικά λήφθηκαν από επαγγελματίες υγείας. Αυτά τα τρία, λιγότερο τεκμηριωμένα, περιστατικά θεωρούνται ότι έχουν συμβάλει σε αυτήν την έκθεση.

Συνολικά, σε επτά περιστατικά οι ασθενείς παρουσίασαν καρδιακά συμπτώματα στο πλαίσιο υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας με χρονική σχέση συμβατή με διάγνωση συνδρόμου Κούνη, το οποίο υποστηρίχθηκε επίσης από ευρήματα σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (τεκμηριώθηκε ανάσπαση του τμήματος ST σε 5 περιστατικά). Πληροφορίες σχετικά με τα ευρήματα σε απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου, εξέταση καρδιακών ενζύμων και στεφανιογραφία δεν αναφέρθηκαν συστηματικά.

Για την πλειονότητα των περιστατικών, τα συμβάντα υποχώρησαν μετά από θεραπεία με νιτρογλυκερίνη ή/και κορτικοστεροειδή.

Οι αλλεργικές αντιδράσεις/η υπερευαισθησία έχουν ήδη καταγραφεί ως ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο και σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος για την καρβοπλατίνη. Επιπλέον, άρθρα αναφορικά με την αντινεοπλασματική θεραπεία και την καρδιοτοξικότητα τεκμηριώνουν ότι οι παράγοντες πλατίνης, όπως η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη και η οξαλιπλατίνη, μπορούν να προκαλέσουν σύνδρομο Κούνη, συνήθως παραλλαγή τύπου I ή/και τύπου II.

Με βάση την ανασκόπηση των αυθόρμητων περιστατικών, της βιβλιογραφίας και της βιολογικής ευλογοφάνειας (biological plausibility), συνάγεται το συμπέρασμα ότι υπάρχουν εύλογα στοιχεία που

υποδηλώνουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της έκθεσης στην καρβοπλατίνη και της ανάπτυξης του συνδρόμου Κούνη. Δεδομένου ότι έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας που συνδέονται με τη θεραπεία με καρβοπλατίνη και οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο ή με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο βαρύτερης μορφής συνδρόμου Κούνη με εξέλιξη σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, θεωρείται σημαντικό να ενημερωθούν οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς σχετικά με σημεία και συμπτώματα που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

#### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την καρβοπλατίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καρβοπλατίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρβοπλατίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή)**

## **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

[...]

**Έγουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες εξελίχθηκαν σε σύνδρομο Κούνη (οξύς αλλεργικός σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών, που μπορεί να καταλήξει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, βλ. παράγραφο 4.8).**

Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιακές διαταραχές: Συχνότητα «Μη γνωστές»: **Σύνδρομο Κούνη (Kounis syndrome)**

## **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

Παράγραφος 4 – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

### **Αλλεργικές αντιδράσεις**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα που ενδέχεται να υποδεικνύουν σοβαρή αλλεργική αντίδραση ..... Και **πόνος στον θώρακα που μπορεί να είναι σημείο μιας δυνητικά σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, που ονομάζεται σύνδρομο Κούνη**

### **Παράρτημα III**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Οκτωβρίου 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	27 Νοεμβρίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	26 Ιανουαρίου 2023