

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet karboplatiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kounise sündroomina määratletakse allergiast põhjustatud mis tahes ägedat koronaarsündroomi, sh stendi tromboosi, mis on tekkinud anafülaktoidsete protsesside tagajärjel ning mida võib seetõttu pidada allergiliste/anafülaktoidsete reaktsioonidega seotud koronaarsündroomiks. Sündroomi kliinilist avaldumist seostatakse alati subkliiniliste, kliiniliste, ägedate või krooniliste allergiliste reaktsioonidega, millega kaasnevad südamega seotud sümptomid.

Müügiloa hoidja aruandes esitatud juhtudest valiti kumulatiivselt 8 juhtu (neid kinnitas ka andmebaasist Eudravigilance tehtud päring), mida peeti Kounise sündroomi ja karboplatiini vahelise seose olemasolu toetavaks.

Neist 8 juhust 5 olid avaldatud kirjanduses dokumenteeritud karboplatiini poolt esile kutsutud koronaararteri vasospasmi juhtude kirjeldused. Täpsemalt kasutati teatamisel kahel juhul eelistermit „Kounise sündroom“, ühel juhul eelistermit „koronaararteri spasm“ ja kahel juhul eelistermit „ülitundlikkusreaktsiooniga seotud stenokardia“. Kirjanduses avaldatud juhtudest kaks (*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*) olid hästi kirjeldatud ja sisaldasid tõendeid võimaliku põhjusliku seose kohta Kounise sündroomi ja karboplatiini vahel koos ägedale koronaarsündroomile viitavate EKG-uuringu tulemustega. Ühe juhu puhul (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) kirjeldati, et tõlgendamine oli raskendatud mitme ravimiga ravimise tõttu, ja teise puhul (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) ei esitatud EKG-uuringu andmeid. Siiski peeti mõlemal juhul ajalise seose ja diagnostiliste kriteeriumite tõttu võimalikuks Kounise sündroomi esinemist seoses karboplatiini manustamisega. Viienda, surmaga lõppenud juhu puhul (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, lk 185-188*) teatati tõlgendamist raskendava tegurina etoposiidist. Siiski kirjeldasid autorid ajalist seost karboplatiini kasutamise ja usutavalt Kounise sündroomiga seostatavate diagnostiliste kriteeriumite vahel.

Ülejäänud kolme juhu kohta saadi teated tervishoiutöötajatelt. Nimetatud kolme vähemdokumenteeritud juhtu peetakse käesoleva ülevaate puhul toetavat väärtust omavateks.

Kokkuvõttes esinesid patsientidel seitsmel juhul ülitundlikkuse/anafülaksia kontekstis südamega seotud sümptomid, mis olid ajaliselt seotud ja sobisid Kounise sündroomi diagnoosiga ja mida toetasid ka EKG-uuringu leiud (5 juhul dokumenteeritud ST-segmendi elevatsioon). Müokardi perfusiooni piltiagnostiliste uuringute, südame biomarkerite ja koronaarangiograafia tulemustest süstemaatiliselt ei teatatud.

Enamikel juhtudest taandusid sümptomid pärast ravi nitroglütseriini ja/või kortikosteroididega.

Allergilised reaktsioonid / ülitundlikkus on juba loetletud karboplatiini kõrvaltoimete ja oluliste tuvastatud riskidena. Lisaks dokumenteerivad kasvajakavastaseid aineid ja kardiotoksilisust käsitlevad artiklid, et platiinipõhised ravimid, nt tsisplatiin, karboplatiin ja oksaliplatiin, võivad esile kutsuda Kounise sündroomi, tüüpiliselt selle I ja/või II tüüpi.

Põhinedes spontaansete teadete ning kirjanduse läbivaatusel ja bioloogilisel usutavusel, jõuti järeldusele, et on olemas põhjendatud tõendid, mis viitavad põhjuslikule seosele karboplatiini manustamise ja Kounise sündroomi tekkimise vahel. Kuna on teatatud karboplatiiniga raviga seotud ülitundlikkusreaktsioonidest ja olemasoleva koronaarhaigusega või koronaarhaiguse riskiteguritega patsientidel on suurem risk raskema Kounise sündroomi tekkeks koos viimase progresseerumisega müokardiinfarktiks, peetakse oluliseks teavitada tervishoiutöötajaid hoolikat tähelepanu vajavatest nähtudest ja sümptomitest.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

### **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Karboplatiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et karboplatiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele karboplatiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas)**

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

Lõik 4.4

Tuleb lisada järgmine hoiatus.

Ülitundlikkusreaktsioonid

[...]

**On teatatud sellistest ülitundlikkusreaktsioonidest, mis on progresseerunud Kounise sündroomiks (äge allergiline koronaararteri spasm, mille tagajärjel võib tekkida müokardiinfarkt, vt lõik 4.8).**

Lõik 4.8 – „Kõrvaltoimed“

Südame häired, esinemissagedus „teadmata“: **Kounise sündroom**

### **Pakendi infoleht**

Lõik 4 – „Võimalikud kõrvaltoimed“

### **Allergilised reaktsioonid**

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes järgmine näht või sümptom, mis võib viidata tõsisele allergilisele reaktsioonile ..... Ja **valu rindkeres, mis võib olla võimaliku raske allergilise reaktsiooni – Kounise sündroomi – näht**

**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek oktoobris 2022
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	27. november 2022
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	26. jaanuar 2022