

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za karboplatin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Kounisov sindrom se definira kao bilo koji akutni koronarni sindrom posredovan alergijskom reakcijom, uključujući trombozu stenta uzrokovanu anafilaktoidnim procesima, te se stoga može smatrati koronarnim sindromom u okolnostima alergijskih/anafilaktičkih reakcija. Kliničke slike ovog sindroma uvijek se povezuju sa supkliničkim, kliničkim, akutnim ili kroničnim alergijskim reakcijama popraćenim skupom srčanih simptoma.

Kumulativno je 8 slučajeva odabrano među slučajevima koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet predstavili u svojoj ocjeni (što je potvrđeno i iz upita provedenog u bazi podataka *Eudravigilance*) te se za njih smatra da potkrepljuju povezanost Kounisova sindroma i karboplatina.

Od tih 8 slučajeva, 5 slučajeva vazospazma koronarnih arterija kojeg je uzrokovao karboplatin preuzeto je iz prijava slučajeva dokumentiranih u objavljenoj literaturi. U dva slučaja prijavljen je preporučeni pojam „Kounisov sindrom“, u jednom slučaju prijavljen je preporučeni pojam „spazam koronarne arterije“ a u dva slučaja prijavljen je preporučeni pojam „angina pectoris povezana s reakcijom preosjetljivosti“. Među navedenim slučajevima iz literature, dva slučaja (*Baroni M, i sur., Journal of Cardiology Cases 4: e58-e61, No. 1, Aug 2011; Tambe V i sur. American Journal of Therapeutics. /Nov/2020; 27*) bila su dobro opisana i dala dokaz za moguću uzročno-posljedičnu povezanost između Kounisovog sindroma i karboplatina s EKG-om koji upućuje na akutni koronarni sindrom. Kod jednog slučaja (*Martin R. i sur., Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) opisan je utjecaj zbunjujućih čimbenika terapije s više lijekova, dok se kod drugog slučaja (*Mark A. i sur., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) nisu pokazali nikakvi podaci na EKG-u. Unatoč tome, oba slučaja smatrala su se mogućim Kounisovim sindromom povezanim s primjenom karboplatina na osnovi vremenske povezanosti i dijagnostičkih kriterija. U petom slučaju (*Shuichi Y i sur., Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, stranice 185-188*) sa smrtnim ishodom, etopozid je prijavljen kao zbunjujući čimbenik. Međutim, autori su opisali vremensku povezanost s primjenom karboplatina i dijagnostičke kriterije koji mogu odgovarati Kounisovu sindromu.

Preostala tri slučaja prijavili su zdravstveni radnici. Navedena tri slučaja bila su manje dokumentirana, ali su doprinijela ovoj ocjeni.

Ukupno gledano, u sedam slučajeva su se u bolesnika pojavili srčani simptomi u kontekstu preosjetljivosti/anafilaksije s vremenskom povezanosti koja odgovara dijagnozi Kounisovog sindroma, a koju su poduprli i nalazi EKG-a (elevacija ST segmenta dokumentirana u 5 slučajeva). Informacije o nalazima oslikavanja perfuzije miokarda, srčanih enzima i koronarne angiografije nisu se sistematično prijavljivale.

U većini slučajeva događaji su se povukli nakon liječenja nitroglicerinom i/ili kortikosteroidima.

Alergijske reakcije/preosjetljivost su već navedene kao nuspojave i važan su poznat rizik primjene karboplatina. Osim toga, članci koji su se odnosili na antineoplastični lijek i kardiotoksičnost dokazuju da lijekovi koji sadrže platinu, kao što su cisplatin, karboplatin i oksaliplatin, mogu izazvati Kounisov sindrom, uglavnom varijantu tipa I i/ili tipa II.

Na temelju ocjene spontano prijavljenih slučajeva, literature i biološke vjerojatnosti, zaključeno je da postoji razuman dokaz koji upućuje na uzročno-posljedičnu vezu između izloženosti karboplatinu i razvoja Kounisovog sindroma. S obzirom da su prijavljene reakcije preosjetljivosti povezane s terapijom karboplatinom i da su bolesnici s postojećom koronarnom bolešću ili čimbenicima rizika za razvoj koronarne bolesti izloženi većem riziku od razvoja težeg oblika Kounisovog sindroma koji može napredovati do infarkta miokarda, smatra se važnim obavijestiti zdravstvene radnike i bolesnike o znakovima i simptomima koji zahtijevaju osobitu pozornost.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za karboplatin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) karboplatin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže karboplatin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Reakcije preosjetljivosti

[...]

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se razvile u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

Dio 4.8 – Nuspojave

Srčani poremećaji: „nepoznata“ učestalost: **Kounisov sindrom**

Uputa o lijeku

Dio 4. – Moguće nuspojave

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova i simptoma koji mogu upućivati na ozbiljnu alergijsku reakciju I **bol u prsnom košu koja može biti znak potencijalno ozbiljne alergijske reakcije poznate pod nazivom Kounisov sindrom**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	27. studenog 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	26. siječnja 2023.