

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir karbóplatin eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Kounis heilkenni er skilgreint sem hvaða bráða ofnæmismiðlaða kransæðaheilkenni sem er, sem felst meðal annars í segamyndun í stoðneti af völdum bráðaofnæmislíkra viðbragða og því er hægt að líta á það sem kransæðaheilkenni þegar til staðar eru ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbrögð. Klínísk einkenni þessa heilkennis eru alltaf í tengslum við einkennalaus, eða einkennajákvæð, bráð eða langvinn ofnæmisviðbrögð ásamt einkennum í hjarta.

Samanlagt voru 8 tilvik valin úr þeim tilvikum sem markaðsleyfishafar hafa kynnt í endurskoðun sinni (einnig staðfest í kjölfar athugunar í gagnagrunni Lyfjastofnunar Evrópu (Eudravigilance database) og voru talin styðja samband Kounis heilkennis og karbóplatin.

Meðal þessara 8 tilvika voru 5 tilvik æðakrampa í kransæð af völdum karbóplatin fengin úr atvikaskýrslum sem studdar voru útgefnum heimildum. Einkum var í tveimur tilvikum tilkynnt um kjörheitið „Kounis heilkenni“, í einu tilviki um kjörheitið „slagæðarkrampi í kransæð“ og í tveimur tilvikum um kjörheitið „hjartaöng í tengslum við ofnæmisviðbrögð“. Meðal þessara tilvika í útgefnum heimildum var tveimur (*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*) vel lýst og staðfestu þau hugsanleg orsakatengsl á milli Kounis heilkennis og karbóplatin með hjartalínuriti sem benti til bráðs kransæðaheilkennis. Einu tilviki (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) var lýst sem truflun vegna fjöllyfjameðferðar og í öðru (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) voru engar upplýsingar um hjartalínurit. Samt sem áður voru bæði tilvikin talin hugsanlega vera Kounis heilkenni sem tengdist notkun karbóplatin byggð á tímaháðum tengslum og greiningarviðmiðum. Í fimmta tilvikinu (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, bls. 185-188*), sem var banvænt, var greint frá því að etópósíð væri gruggunarþáttur. Hins vegar lýstu höfundar tímaháðum tengslum við karbóplatin og greiningarviðmiðum sem sennilegt var að tengdust Kounis heilkenni.

Tilkynningar um hin tilvikin þrjú bárust frá heilbrigðisstarfsmönnum. Þessum þremur tilvikum fylgdu minni upplýsingar en þau eru talin styðja þessa endurskoðun.

Á heildina litið, fengu sjúklingar í sjö tilvikum einkenni í hjarta í tengslum við ofnæmi/bráðaofnæmi með tímaháð tengsl sem samræmast greiningu Kounis heilkennis, sem einnig er studd niðurstöðum úr hjartalínuriti (ST hækkun staðfest í 5 tilvikum). Upplýsingar um niðurstöður úr gegnflæðismyndun á hjarta, um hjartaensím og kransæðarmyndun voru ekki tilkynntar kerfisbundið.

Meirihluti tilvika leystist í kjölfar meðferðar með nitróglýseríni og/eða barksterum.

Ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbrögð eru þegar talin upp sem aukaverkanir og mikilvægir staðfestir áhættuþættir fyrir karbóplatin. Ennfremur kemur fram í greinum um krabbameinslyf og eiturverkun á hjarta að platinulyf, eins og cisplatin, karbóplatin og oxaliplatin, geti valdið Kounis heilkenni, einkum tegund I og/eða tegund II afbrigði.

Byggt á endurskoðun á tilkynntum tilvikum, útgefnum heimildum og líffræðilegum sennileika, er niðurstaðan að fyrir hendi séu trúverðugar vísbendingar um orsakatengsl á milli karbóplatin útsetningar og þróunar Kounis heilkennis. Vegna þess að greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í tengslum við meðferð með karbóplatin og að sjúklingar með fyrirbyggjandi kransæðasjúkdóm eru í meiri hættu að fá alvarlegra Kounis heilkenni sem versnar og leiðir til hjartadreps, er talið mikilvægt að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga um teikn og einkenni sem krefjast þess að vandlega sé fylgst með þeim.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

**Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir karbóplatín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda karbóplatín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda karbóplatín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður)**

## **Samantekt á eiginleikum lyfs**

Kafla 4.4

Bæta skal við eftirfarandi viðvörðun:

Ofnæmisviðbrögð

[...]

**Fram hafa komið tilkynningar um ofnæmisviðbrögð sem þróuðust í Kounis heilkenni (bráðan ofnæmis slagæðarkrampa í kransæðum sem getur leitt til hjartadreps, sjá kafla 4.8).**

Kafla 4.8 – Aukaverkanir

Hjarta: Tíðni ekki þekkt: **Kounis heilkenni**

**Fylgiseðill**

Kafla 4 – Hugsanlegar aukaverkanir

## **Ofnæmisviðbrögð**

Láttu lækninn tafarlaust vita ef fram koma einhver af eftirfarandi merkjum og einkennum sem benda til alvarlegra ofnæmisviðbragða ..... og **verkur fyrir brjósti sem getur verið merki um hugsanlega alvarleg ofnæmisviðbrögð sem kallast Kounis heilkenni**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2022
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	27. nóvember 2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	26. janúar 2023