

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto karboplatinės periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Kounis sindromas apibrėžiamas kaip bet koks alergijos sukeltas ūminis vainikinių arterijų sindromas, įskaitant anafilaktoidinių procesų sukeltą stento trombozę, todėl gali būti laikomas vainikinių arterijų sindromu alerginių ir (arba) anafilaksinių reakcijų kontekste. Šio sindromo klinikinės apraiškos visada susijusios su subklinikinėmis, klinikinėmis, ūminėmis ar lėtinėmis alerginėmis reakcijomis, kurias lydi širdies simptomatika.

Iš registruotojų apžvalgoje pateiktų atvejų buvo atrinkti 8 atvejai (taip pat patvirtinta pateikus užklausą „Eudravigilance“ duomenų bazėje), kurie buvo laikomi patvirtinančiais ryšį tarp Kounis sindromo ir karboplatinės.

Iš tų 8 atvejų 5 vainikinių arterijų vazospazmo, sukulto karboplatinės, atvejai buvo paimti iš literatūroje aprašytų atvejų ataskaitų. Dviem atvejais buvo nurodytas rekomenduojamas terminas (RT) „Kounis sindromas“, vienu atveju buvo nurodytas RT „vainikinių arterijų spazmas“ ir dviem atvejais buvo nurodytas RT „krūtinės angina, susijusi su padidėjusio jautrumo reakcija“. Iš šių literatūroje paskelbtų atvejų du (*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*) buvo išsamiai aprašyti ir pateikė duomenų apie galimą priežastinį ryšį tarp Kounis sindromo ir karboplatinės, kai EKG rodė galimą ūminį vainikinių arterijų sindromą. Vienas atvejis (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) buvo apibūdintas kaip galėjęs patirti iškraipiančią gydymo keliais vaistiniais preparatais įtaką, o kitas atvejis (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) nepateikė EKG duomenų. Vis dėlto abu atvejai, atsižvelgiant į chronologinį ryšį ir diagnostinius kriterijus, buvo laikomi galimais Kounis sindromo ryšio su karboplatina atvejais. Penktuoju atveju (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), kuris baigėsi mirtimi, kaip iškraipantysis veiksnys buvo įvardytas etopozidas. Tačiau autoriai aprašė chronologinį ryšį su karboplatina ir diagnostinius kriterijus, kurie gali būti būdingi Kounis sindromui.

Likę trys atvejai buvo gauti iš sveikatos priežiūros specialistų. Šie trys mažiau dokumentuoti atvejai šioje apžvalgoje laikomi turinčiais papildomą reikšmę.

Iš viso septyniais atvejais pacientams širdies simptomai pasireiškė padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaksijos kontekste, o chronologinis ryšys derinosi su Kounis sindromo diagnoze, kurią palaikė ir EKG duomenys (5 atvejais užfiksuotas ST segmento pakilimas). Informacija apie miokardo perfuzijos vaizdinimo, širdies fermentų ir vainikinių arterijų angiografijos rezultatus nebuvo sistemingai pateikta.

Dauguma atvejų po gydymo nitroglicerinu ir (arba) kortikosteroidais reiškiniai išnyko.

Alerginės reakcijos ir (arba) padidėjęs jautrumas jau įtraukti į sąrašą kaip NRV ir kaip svarbi su karboplatina siejama rizika. Be to, straipsniuose apie antineoplastinį ir širdžiai toksinį poveikį rašoma, kad platinos preparatai, pavyzdžiui, cisplatina, karboplatina ir oksaliplatina, gali sukelti Kounis sindromą, paprastai I tipo ir (arba) II tipo variantą.

Remiantis spontaninių atvejų apžvalga, literatūra ir biologiniu tikėtinumu, daroma išvada, kad yra pagrindo kelti prielaidą apie priežastinį ryšį tarp karboplatinės poveikio ir Kounis sindromo išsivystymo. Kadangi buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su gydymu karboplatina, o pacientams, kurie jau serga vainikinių arterijų liga arba turi šios ligos rizikos veiksnių, yra didesnė rizika susirgti sunkesniu Kounis sindromu, pereinančiu į miokardo infarktą, manoma, kad svarbu informuoti sveikatos priežiūros specialistus (SPS) ir pacientus apie požymius ir simptomus, į kuriuos privalu atidžiai atkreipti dėmesį.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl karboplatinės, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra karboplatinės, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karboplatinės, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas šis įspėjimas:

Padidėjusio jautrumo reakcijos

[...]

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios išsivystė į Kounis sindromą (ūminis alerginis vainikinių arterijų spazmas, galintis sukelti miokardo infarktą, žr. 4.8 skyrių).

4.8 skyrius – Nepageidaujamas poveikis

Širdies sutrikimai: Dažnis nežinomas: **Kounis sindromas**

Pakuotės lapelis

4 skyrius – Galimas šalutinis poveikis

Alerginės reakcijos

Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų požymių ir simptomų, galinčių rodyti rimtą alerginę reakciją Ir **krūtinės skausmas, kuris gali būti galimai rimtos alerginės reakcijos, vadinamos Kounis sindromu, požymis**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2022 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022 m. lapkričio 27 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. sausio 26 d.