

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par karboplatīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Kounisa (*Kounis*) sindromu definē kā jebkādu alerģiskas reakcijas izraisītu akūtu koronāru sindromu, tajā skaitā anafilaktoīdu procesu izraisītu stenta trombozi, tāpēc to var uzskatīt par koronāru sindromu alerģisku/anafilaktisku reakciju gadījumā. Šī sindroma klīniskās izpausmes vienmēr ir saistītas ar subklīniskām, klīniskām, akūtām vai hroniskām alerģiskām reakcijām, kuras pavada kardiālie simptomi.

Kopumā no reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) ziņojumos minētajiem gadījumiem tika atlasīti 8 gadījumi (arī apstiprināti ar Eudravigilance datubāzes datiem), kas tika uzskatīti par atbilstošiem Kounisa sindromam saistībā ar karboplatīna lietošanu.

Piecos no šiem 8 gadījumiem informācija par karboplatīna izraisītu koronārās artērijas vazospazmu tika iegūta no klīnisko gadījumu ziņojumiem publicētajā literatūrā. Divos gadījumos ziņojums ietvēra ieteicamo terminu (IT) “Kounisa sindroms”, vienā gadījumā ziņojums ietvēra IT “koronārā arteriospazma”, un vēl divos gadījumos IT bija “ ar paaugstinātas jutības reakciju saistīta stenokardija”. Divi no literatūrā minētajiem klīniskajiem gadījumiem (*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*) bija sīkāk aprakstīti un ietvēra pierādījumus par iespējamu cēloņsakarību starp Kounisa sindroma rašanos un karboplatīna lietošanu, tajā skaitā akūtam koronāram sindromam raksturīgās EKG izmaiņas. Viena klīniskā gadījuma (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) izvērtējumu apgrūtināja ārstēšana ar vairākām vienlaicīgi lietotām zālēm, savukārt vēl vienā gadījumā (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) nebija pieejami EKG dati. Tomēr abos gadījumos tika uzskatīts, ka novērotās klīniskās izpausmes atbilst Kounisa sindromam saistībā ar karboplatīna lietošanu, pamatojoties uz saistību laikā un diagnostiskajiem kritērijiem. Piektajā klīniskajā gadījumā (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*) ar letālu iznākumu kā jaucējfaktors tika ziņota etopozīda lietošana. Tomēr autori aprakstīja saistību laikā ar karboplatīna lietošanu, un diagnostiskie kritēriji atbilda Kounisa sindromam.

Informācija par pārējiem trim klīniskajiem gadījumiem tika saņemta no veselības aprūpes speciālistiem. Šiem trijiem mazāk dokumentētajiem gadījumiem ir ziņojumu papildinoša vērtība.

Kopumā septiņos gadījumos pacientiem bija kardiāli simptomi saistībā ar paaugstinātas jutības reakcijām/anafilaksi ar saistību laikā, kas atbilda Kounisa sindroma diagnozei un ko apstiprināja EKG izmaiņas (5 gadījumos dokumentēts ST segmenta pacēlums). Informācija par miokarda perfūzijas scintigrāfijas rezultātiem, sirds enzīmu līmeni un koronārās angiogrāfijas rezultātiem netika sistemātiski ziņota.

Lielākajā daļā gadījumu novēroja uzlabošanos pēc ārstēšanas ar nitroglicerīnu un/vai kortikosteroīdiem.

Alerģiskas reakcijas/paaugstināta jutība jau ir norādītas kā zāļu blakusparādības un svarīgs identificēts risks saistībā ar karboplatīna lietošanu. Turklāt publicētajos rakstos par pretaudzēju līdzekļiem un kardiotoxiskāti ir dokumentēts, ka tādi platīna savienojumi kā cisplatīns, karboplatīns un oksaliplatīns, var ierosināt Kounisa sindromu, parasti I tipa un/vai II tipa.

Pamatojoties uz spontānajiem ziņojumiem, literatūru un bioloģisko ticamību, tika secināts, ka ir pamatoti pierādījumi par karboplatīna iedarbības un Kounisa sindroma rašanās cēloņsakarību. Tā kā ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar karboplatīna terapiju un pacientiem ar esošu koronāro sirds slimību vai koronārās sirds slimības riska faktoriem ir augstāks smaga Kounisa sindroma ar progresēšanu līdz miokarda infarktā risks, tiek uzskatīts par svarīgu informēt veselības

aprūpes speciālistus (VAS) un pacientus par pazīmēm un simptomiem, kuriem nepieciešama rūpīga uzraudzība.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par karboplatīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu karboplatīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur karboplatīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Paaugstinātas jutības reakcijas

[...]

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kas progresējušas līdz Kounisa sindromam (akūtas alerģiskas koronāras arteriospazmas, kas var izraisīt miokarda infarktu, skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Sirds funkcijas traucējumi: biežums “Nav zināmi”: **Kounisa sindroms**

Lietošanas instrukcija

4. punkts – Iespējamās blakusparādības

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm pazīmēm un simptomiem, kas var liecināt par nopietnu alerģisku reakciju Un **sāpes krūtīs, kas var liecināt par iespējamu nopietnu alerģisku reakciju, ko sauc par Kounisa sindromu.**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2022. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2022. gada 27. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2023. gada 26. janvāris