

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for karboplatin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Kounis-syndromet er definert som et allergimediert akutt koronarsyndrom, inkludert stenttrombose som følge av anafylaktoide prosesser, og kan derfor anses som et koronarsyndrom ved allergiske/anafylaktiske reaksjoner. Kliniske tegn på dette syndromet er alltid forbundet med subkliniske, kliniske, akutte eller kroniske allergiske reaksjoner sammen med hjertesymptomer.

Åtte kumulative tilfeller er valgt fra kasusene presentert av innehaverne av markedsføringstillatelsene i deres gjennomgang (også bekreftet fra en spørring i Eudragilance-databasen), og ble ansett å støtte Kounis syndrom og karboplatin.

Av de åtte tilfellene ble fem av tilfellene med vasospasmer i koronararteriene induert av karboplatin, hentet fra kasusrapporter dokumentert i publisert litteratur. Spesielt to tilfeller rapporterte den foretrukne termen (PT) "Kounis syndrome" (Kounis syndrom), ett tilfelle med PT "arteriospasm coronary" (koronar arteriospasme) og to tilfeller med PT "angina pectoris associated with hypersensitivity reaction" (angina pectoris assosiert med overfølsomhetsreaksjon). Blant kasus fra litteraturen var to av dem (*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*) godt beskrevet og dokumenterte mulig årsakssammenheng mellom Kounis syndrom og karboplatin med EKG, som tydet på akutt koronarsyndrom. Et av kasusene (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) ble beskrevet som konfundert av behandling med flere legemidler, og et annet kasus (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) ga ingen data på EKG. Likevel ble begge tilfeller ansett som mulig Kounis syndrom relatert til karboplatin basert på tidsmessige forhold og diagnostiske kriterier. I det femte kasuset (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, side 185-188*) med fatalt utfall ble etoposid rapportert som en konfunderende faktor. Forfatterne beskrev imidlertid et tidsmessig forhold til karboplatin og diagnostiske kriterier plausible med Kounis syndrom.

De resterende tre kasusene ble mottatt av helsepersonell. Disse tre kasusene, som er dokumentert i mindre grad, anses å være av verdi i denne gjennomgangen.

Totalt sett opplevde pasientene i sju tilfeller hjertesymptomer i form av overfølsomhet/anafylaksi med en tidsmessig sammenheng forenlig med diagnosen Kounis syndrom, noe som også ble støttet av EKG-funn (løft i ST-segmentet dokumentert i fem tilfeller). Informasjon om funn fra røntgenbilder av myokardperfusjon, hjerteenzymmer og koronar angiografi ble ikke rapportert systematisk.

I de fleste tilfellene sluttet hendelsene å inntreffe etter behandling med nitroglyserin og/eller kortikosteroider.

Allergiske reaksjoner/overfølsomhet er allerede oppført som en bivirkning og en viktig identifisert risiko for karboplatin. I artikler om antineoplastiske legemidler og kardiotoxisitet er det dessuten dokumentert at platinumbaserte legemidler, som cisplatin, karboplatin og oksaliplatin, kan induere Kounis syndrom, normalt type I- og/eller type II-variant.

Basert på gjennomgangen av spontane tilfeller, litteraturen og biologisk plausibilitet, konkluderes det med at det er rimelige bevis som tyder på en årsakssammenheng mellom eksponering for karboplatin og utvikling av Kounis syndrom. Siden det er rapportert om overfølsomhetsreaksjoner knyttet til karboplatinbehandling, og siden pasienter med eksisterende koronarsykdom eller risikofaktorer for koronarsykdom har en høyere risiko for et mer alvorlig forløp av Kounis syndrom med progresjon til myokardinfarkt, er det viktig å informere helsepersonell og pasienter om tegn og symptomer som krever ytterligere oppmerksomhet.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for karboplatin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder karboplatin } er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder karboplatin } er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift),**

## **Preparatomtale**

Punkt 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Overfølsomhetsreaksjoner

[...]

**Det har vært rapporter om overfølsomhetsreaksjoner som utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriospasm som kan resultere i myokardinfarkt, se pkt. 4.8).**

Punkt 4.8 – Bivirkninger

Hjertesykdommer: Frekvens "ikke kjent": **Kounis syndrom**

## **Pakningsvedlegg**

Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

### **Allergiske reaksjoner**

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende tegn og symptomer som kan indikere en alvorlig allergisk reaksjon ..... og **brystsmerter som kan være et tegn på en potensielt alvorlig allergisk reaksjon kalt Kounis syndrom**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Oktober 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	27. november 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	26. januar 2023