

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących karboplatyny, wnioski naukowe są następujące:

Zespół Kounisa definiowany jest jako ostry zespół wieńcowy o podłożu alergicznym, włączając w to wynikającą z reakcji anafilaktycznych zakrzepicę w stencie, dlatego może być uważany za zespół wieńcowy na tle reakcji alergicznych (anafilaktycznych). Objawy kliniczne tego zespołu zawsze są powiązane z subklinicznymi, klinicznymi, ostrymi lub przewlekłymi reakcjami alergicznymi z jednoczesnymi objawami kardiologicznymi.

Spośród przypadków przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne w dokonanych przez nich przeglądach (potwierdzonych również na podstawie kwerendy przeprowadzonej w bazie danych EudraVigilance) wybrano łącznie 8 przypadków przemawiających za występowaniem związku między stosowaniem karboplatyny a zespołem Kounisa.

Spośród 8 przypadków skurczu tętnicy wieńcowej wywołanego przez karboplatynę 5 pochodziło z opisów przypadków udokumentowanych w opublikowanym piśmiennictwie. W szczególności, w dwóch przypadkach zgłoszenie zawierało preferowany termin (PT) „zespół Kounisa”, w jednym przypadku PT „skurcz tętnicy wieńcowej”, a w dwóch przypadkach PT „dławica piersiowa związana z reakcją nadwrażliwości”. Spośród omawianych przypadków pochodzących z piśmiennictwa dwa przypadki (M. Baroni i wsp., *Journal of Cardiology Cases* 4, e58–e61, nr 1, sierpień 2011; V. Tambe i wsp., *American Journal of Therapeutics*, listopad 2020, 27) były dobrze opisane i dostarczyły one dowodu na możliwość związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem karboplatyny a zespołem Kounisa, przedstawiając wynik badania EKG świadczący o ostrym zespole wieńcowym. Jeden przypadek (R. Martin i wsp., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2002, 50, 429–431) opisano jako zakłócony terapią wielolekową, a w innym (A. Mark i wsp., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*) nie przedstawiono zapisu EKG. Niemniej jednak, na podstawie związku czasowego i kryteriów diagnostycznych, oba przypadki uznano za prawdopodobny zespół Kounisa związany ze stosowaniem karboplatyny. W piątym przypadku (Y. Shuich i wsp., *Journal of Japanese Circulation Society*, rocznik 1996, str. 185–188), zakończonym zgonem, zgłoszono, że czynnikiem zakłócającym był etopozyd. Autorzy opisali jednak związek czasowy ze stosowaniem karboplatyny oraz kryteria diagnostyczne uprawdopodobniające zespół Kounisa.

Pozostałe trzy przypadki zgłosił fachowy personel medyczny. Przypadki te, w mniejszym stopniu udokumentowane, uznaje się w niniejszym przeglądzie za mające wartość uzupełniającą.

Ogółem w siedmiu przypadkach pacjenci mieli objawy kardiologiczne na tle nadwrażliwości lub anafilaksji związane czasowo z rozpoznaniem zespołu Kounisa, co zostało również poparte zapisem EKG (uniesienie odcinka ST udokumentowane w 5 przypadkach). Nie zgłaszano systematycznie informacji dotyczących wyników obrazowania perfuzji mięśnia sercowego, oznaczania aktywności enzymów sercowych i koronarografii.

W większości przypadków skutki zdarzeń niepożądanych ustąpiły po wdrożeniu leczenia nitrogliceryną i (lub) kortykosteroidami.

Reakcje alergiczne (nadwrażliwości) zostały już wymienione jako działania niepożądane oraz istotne zidentyfikowane ryzyko związane ze stosowaniem karboplatyny. Ponadto w artykułach dotyczących leków przeciwnowotworowych i kardiotoxyczności udokumentowano, że produkty lecznicze zawierające związki platyny, cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna, mogą wywoływać zespół Kounisa, zazwyczaj typu I i (lub) typu II.

Na podstawie przeglądu danych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych i piśmiennictwa oraz wiarygodności biologicznej stwierdzono, że są racjonalne dowody świadczące o związku przyczynowo-skutkowym między narażeniem na działanie karboplatyny a rozwojem zespołu Kounisa. Ponieważ zgłaszano reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem karboplatyny, a pacjenci z występującą wcześniej chorobą wieńcową lub czynnikami ryzyka choroby wieńcowej są bardziej

narażeni na ciężką postać zespołu Kounisa, z progresją prowadzącą do zawału mięśnia sercowego, uważa się, że ważne jest informowanie zarówno fachowego personelu medycznego, jak i pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych, na które należy zwrócić szczególną uwagę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących karboplatyny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną karboplatynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające karboplatynę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Należy dodać poniższe ostrzeżenie:

Reakcje nadwrażliwości

[...]

Notowano przypadki reakcji nadwrażliwości, prowadzące do zespołu Kounisa (ostrego skurczu tętnic wieńcowych w przebiegu reakcji alergicznej, co może spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Punkt 4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia serca

„Częstość nieznana”: **zespół Kounisa**

Ulotka dla pacjenta

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Reakcje alergiczne

Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów mogących wskazywać na ciężką reakcję alergiczną oraz **ból w klatce piersiowej, mogący być objawem potencjalnie ciężkiej reakcji alergicznej o nazwie zespół Kounisa**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	27. listopada 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	26. stycznia 2023 r.