

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre karboplatinu sú vedecké závery nasledovné:

Kounisov syndróm je definovaný ako akýkoľvek alergiou sprostredkovaný akútny koronárny syndróm, vrátane trombózy stentu v dôsledku anafylaktoidných procesov, preto by sa mohol považovať za koronárny syndróm pri alergických/anafylaktických reakciách. Klinické prejavy tohto syndrómu sa vždy spájajú so subklinickými, klinickými, akútnymi alebo chronickými alergickými reakciami, ktoré sprevádza srdcová symptomatológia.

Z prípadov, ktoré prezentovali držitelia rozhodnutí o registrácii (MAHs) vo svojom posudku, sa celkovo vybralo 8 prípadov (overené aj vyhľadávaním uskutočňovaným v databáze EudraVigilance) a tieto sa považovali za podporujúce Kounisov syndróm a karboplatinu.

Z týchto 8 prípadov sa 5 prípadov koronárneho arteriálneho vazospazmu indukovaného karboplatinou získalo z prípadových hlásení zdokumentovaných v publikovanej literatúre. Konkrétne, dva prípady hlásiace preferovaný výraz (PV) „Kounisov syndróm“, jeden prípad s PV „koronárny arteriospazmus“ a dva prípady s PV „angina pectoris spojená s hypersenzitívnou reakciou“. Z týchto prípadov z literatúry boli dva (*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*) dobre opísané a poskytovali dôkaz o možnej príčinnej súvislosti medzi Kounisovým syndrómom a karboplatinou s EKG naznačujúcim akútny koronárny syndróm. Jeden prípad (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) bol opísaný ako zneprehľadnený liečbou viacerými liekmi a ďalší prípad (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) neprezentoval žiadne údaje o EKG. Napriek tomu sa oba prípady považovali za možný Kounisov syndróm súvisiaci s karboplatinou na základe časovej súvislosti a diagnostických kritérií. V piatom prípade (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), vedúcom k úmrtiu, bol hlásený etopozid ako zneprehľadňujúci faktor. Autori však opísali časovú súvislosť s karboplatinou a diagnostické kritériá svedčiace o Kounisovom syndróme.

Zvyšné tri prípady sa získali od zdravotníckych pracovníkov. Tieto tri prípady boli menej dokumentované a v tomto posudku sa považujú za prípady majúce podpornú hodnotu.

Celkovo sa v siedmich prípadoch u pacientov objavili kardiologické príznaky v kontexte hypersenzitivity/anafylaxie s časovou súvislosťou kompatibilnou s diagnózou Kounisovho syndrómu, ktorá bola podporená aj nálezmi na EKG (elevácia segmentu ST dokumentovaná v 5 prípadoch). Informácie o nálezoch z myokardových perfúzných snímok, srdcových enzýmov a koronárnej angiografie sa nehlásili systematicky.

Vo väčšine prípadov došlo k zotaveniu z príhod po liečbe nitroglycerínom a/alebo kortikosteroidmi.

Alergické reakcie/hypersenzitivita sa už uvádzajú ako nežiaduce liekové reakcie a ako dôležité identifikované riziko pre karboplatinu. Okrem toho, články týkajúce sa antineoplasticity a kardiotoxicity dokumentujú, že platinové látky, ako sú cisplatina, karboplatina a oxaliplatina, môžu indukovať Kounisov syndróm, typicky variant I. typu a/alebo II. typu.

Na základe posúdenia spontánnych prípadov, literatúry a biologickej vierohodnosti sa dospelo k záveru, že existujú opodstatnené dôkazy, ktoré naznačujú príčinnú súvislosť medzi expozíciou karboplatiny a vývojom Kounisovho syndrómu. Keďže boli hlásené hypersenzitívne reakcie spojené s liečbou karboplatinou a pacienti s už prítomným koronárnym ochorením alebo s rizikovými faktormi pre koronárne ochorenie majú vyššie riziko závažnejšieho Kounisovho syndrómu s progresiou k infarktu myokardu, považuje sa za dôležité informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov o prejavoch a príznakoch, ktoré vyžadujú dôkladnú pozornosť.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre karboplatinu je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich karboplatinu je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce karboplatinu, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Hypersenzitívne reakcie

[...]

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie, ktoré progredovali na Kounisov syndróm (akútny alergický koronárny arteriospazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: frekvencia „Neznáme“: **Kounisov syndróm**

Písomná informácia pre používateľa

Časť 4 – Možné vedľajšie účinky

Alergické reakcie

Oznámte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov a príznakov, ktoré môžu naznačovať závažnú alergickú reakciu a **bolesť na hrudi, ktorá môže byť prejavom potenciálne závažnej alergickej reakcie nazývanej Kounisov syndróm**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v októbri 2022
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	27. novembra 2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	26. januára 2022