

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za karboplatin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Kounisov sindrom je opredeljen kot vsak alergijsko posredovan akutni koronarni sindrom, vključno s trombozo žilne opornice, ki je posledica anafilaktoidnih procesov, zato ga je mogoče šteti za koronarni sindrom v sklopu alergijskih/anafilaktičnih reakcij. Klinični znaki tega sindroma so vedno povezani s subkliničnimi, kliničnimi, akutnimi ali kroničnimi alergijskimi reakcijami, ki jih spremlja srčna simptomatika.

Kumulativno so od primerov, ki so jih v svojem pregledu predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, izbrali 8 primerov (ki so jih potrdili tudi z iskanjem po zbirki podatkov Eudravigilance), za katere so presodili, da podpirajo Kounisov sindrom in karboplatin.

Od teh 8 primerov je 5 primerov vazospazma koronarnih arterij, ki ga je sprožil karboplatin, izhajalo iz kliničnih primerov, dokumentiranih v objavljeni literaturi. Konkretno so v 2 primerih poročali o priporočenem izrazu (PT – *preferred term*) "Kounisov sindrom", 1 primeru s PT "koronarni arteriospazem" in 2 primerih s PT "angina pectoris, povezana s preobčutljivostno reakcijo". Med temi primeri iz literature sta bila 2 (*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*) zelo dobro opisana in sta zagotovila dokaze o možni vzročni povezavi med Kounisovim sindromom in karboplatinom z EKG, ki je kazal na akutni koronarni sindrom. Za 1 primer (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) so opisali, da so obstajali moteči dejavniki zaradi zdravljenja z več zdravili, v drugem (*Mark A. et al, American Journal of Obstetrics and Gynecology*) pa niso predstavili podatkov o EKG. Kljub temu so na podlagi časovne povezave in diagnostičnih meril v obeh primerih presodili, da gre za morebitni Kounisov sindrom, povezan s karboplatinom. V petem primeru (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), ki se je končal s smrtnim izidom, so poročali, da je bil moteči dejavnik etopozid. Kljub temu so avtorji opisovali časovno povezavo s karboplatinom in diagnostična merila, ki verjetno ustrezajo Kounisovemu sindromu.

Preostale tri primere so prejeli od zdravstvenih delavcev. Ocenili so, da imajo ti trije manj dokumentirani primeri v tem pregledu prispevno vrednost.

Skupaj so se v 7 primerih pri bolnikih v sklopu preobčutljivosti/anafilaksije pojavili srčni simptomi s časovno povezavo, združljivo z diagnozo Kounisovega sindroma, kar so podprli tudi izsledki na EKG (dvig spojnice ST, ki so ga dokumentirali v 5 primerih). O informacijah glede izsledkov slikanja miokardne perfuzije, vrednosti srčnih encimov in koronarne angiografije niso sistematično poročali.

V večini primerov so učinki izzveneli po zdravljenju z nitroglicerinom in/ali kortikosteroidi.

Alergijske reakcije/preobčutljivost so že navedene kot neželeni učinki zdravila in pomembno ugotovljeno tveganje pri karboplatinu. Članki o zdravilih z delovanjem na novotvorbe in kardiotsičnosti navajajo, da učinkovine na osnovi platine, kot so cisplatin, karboplatin in oksaliplatin, lahko sprožijo Kounisov sindrom, praviloma varianto tipa I in/ali tipa II.

Na podlagi pregleda spontanega primerov, literature in biološke verjetnosti so zaključili, da obstajajo razumni dokazi, ki kažejo na vzročno povezavo med izpostavljenostjo karboplatinu in pojavom Kounisovega sindroma. Ker so že poročali o preobčutljivostnih reakcijah, povezanih z zdravljenjem s karboplatinom, in ker pri bolnikih z obstoječo koronarno boleznijo ali z dejavniki tveganja za koronarno bolezen obstaja večje tveganje za hujšo obliko Kounisovega sindroma z napredovanjem do miokardnega infarkta, so presodili, da je pomembno zdravstvene delavce in bolnike seznaniti z znaki in simptomi, pri katerih je potrebna posebna pozornost.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za karboplatin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) karboplatin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo karboplatin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko)**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Preobčutljivostne reakcije

[...]

**Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale v Kounisov sindrom (akutni alergijski koronarni arteriospazem, ki lahko privede do miokardnega infarkta; glejte poglavje 4.8).**

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Srčne bolezni: Pogostnost "neznana": **Kounisov sindrom**

#### **Navodilo za uporabo**

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

#### **Alergijske reakcije**

Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo naslednji znaki in simptomi, ki lahko kažejo na resno alergijsko reakcijo ..... in **bolečina v prsnem košu, ki je lahko znak potencialno resne alergijske reakcije, imenovane Kounisov sindrom**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	27. november 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	26. januar 2023