

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för karboplatin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Kounis syndrom definieras som alla typer av allergimedierade akuta koronarsyndrom, inklusive stenttrombos orsakad av anafylaktoida processer, och kan därmed betraktas som ett koronarsyndrom i samband med allergiska/anafylaktiska reaktioner. De kliniska manifestationerna av detta syndrom är alltid associerade med subkliniska, kliniska, akuta eller kroniska allergiska reaktioner åtföljda av hjärtsymtom.

Sammanlagt har 8 fall valts ut av fallen som innehavarna av godkännande för försäljning presenterade i sin granskning (även bekräftade av sökning i Eudravigilance-databasen) och ansågs stödja ett samband mellan Kounis syndrom och karboplatin.

Av dessa 8 fall hämtades 5 fall av kranskärlskrämp inducerad av karboplatin från fallrapporter i publicerad litteratur. Det var framför allt två fall som rapporterade den föredragna termen ”Kounis syndrom”, ett fall med den föredragna termen ”koronar arteriospasm” och två fall med den föredragna termen ”kärlkrämp associerad med överkänslighetsreaktion”. Bland dessa fall i litteraturen var två (*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*) väl beskrivna och tillhandahöll evidens för ett möjligt orsakssamband mellan Kounis syndrom och karboplatin med EKG som tyder på akut koronarsyndrom. I ett fall (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) beskrevs multimedcinering som en störfaktor och ett annat (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) presenterade inga data om EKG. Båda fallen ansågs ändå kunna vara Kounis syndrom kopplat till karboplatin, baserat på det tidsmässiga sambandet och diagnoskriterierna. I det femte fallet (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), med dödlig utgång, rapporterades etoposid som störfaktor. Författarna beskrev dock ett tidsmässigt samband med karboplatin och diagnoskriterier som är sannolika vid Kounis syndrom.

De återstående tre fallen rapporterades av sjukvårdspersonal. Dessa tre fall, som är mindre dokumenterade, anses ge stödande information i denna granskning.

I totalt sju fall upplevde patienterna hjärtsymtom i samband med överkänslighet/anafylaxi och med ett tidsmässigt samband som är förenligt med en diagnos på Kounis syndrom, vilken också stöds av EKG-fynd (ST-höjning dokumenterad i 5 fall). Information om fynden från bilddiagnostik av myokardperfusion, hjärtenzymhalter och koronarangiografi rapporterades inte systematiskt.

I majoriteten av fallen gick biverkningarna över efter behandling med nitroglycerin och/eller kortikosteroider.

Allergiska reaktioner/överkänslighet är redan listade som läkemedelsbiverkningar och en viktig identifierad risk för karboplatin. Vidare dokumenterar artiklar om cancerläkemedel och kardiotoxicitet att platinapreparat, såsom cisplatin, karboplatin och oxaliplatin, kan inducera Kounis syndrom, vanligtvis av typ I och/eller typ II.

Baserat på granskningen av spontanrapporterade fall, litteraturen och biologisk sannolikhet dras slutsatsen att det finns rimlig evidens som tyder på ett orsakssamband mellan exponering för karboplatin och utveckling av Kounis syndrom. Då överkänslighetsreaktioner kopplade till behandling med karboplatin har rapporterats och patienter med befintlig kranskärlssjukdom eller med riskfaktorer för kranskärlssjukdom löper högre risk för allvarligare Kounis syndrom med progression till hjärtinfarkt, anses det viktigt att informera sjukvårdspersonal och patienter om tecken och symtom som kräver särskild uppmärksamhet.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för karboplatin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller karboplatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller karboplatin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**)

Produktresumé

Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Överkänslighetsreaktioner

[...]

Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har progredierat till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Hjärtsjukdomar: Frekvens ”Ingen känd frekvens”: **Kounis syndrom**

Bipacksedel

Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar

Allergiska reaktioner

Tala genast om för din läkare om du upplever något av följande tecken eller symtom som kan tyda på en allvarlig allergisk reaktion Och **bröstsmärta som kan vara ett tecken på en potentiellt allvarlig allergisk reaktion som kallas Kounis syndrom**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	27 november 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26 januari 2023