

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt karboplatiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kounisin oireyhtymä on määritelmänsä mukaisesti mikä tahansa allergiavälitteinen akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, mukaan lukien anafylaktoidisista tapahtumasarjoista johtuva stenttitromboosi, minkä vuoksi sitä voidaan pitää allergisten/anafylaktisten reaktioiden yhteydessä ilmenevänä sepelvaltimo-oireyhtymänä. Tämän oireyhtymän kliinisiin ilmenemismuotoihin liittyy aina subkliinisiä, kliinisiä, akuutteja tai kroonisia allergisia reaktioita yhdessä sydänoireiden kanssa.

Myyntiluvan haltijoiden tekemässä katsauksessa esitetystä tapauksista valittiin kumulatiivisesti 8 tapausta (jotka myös vahvistettiin EudraVigilance-tietokannasta tehdyllä kyselyllä), ja niiden katsottiin tukevan Kounisin oireyhtymän ja karboplatiinin välistä syy-yhteyttä.

Näistä 8 tapauksesta 5 tapausta, jotka koskivat karboplatiinin aiheuttamaa sepelvaltimon vasospasmia, saatiin julkaistussa kirjallisuudessa dokumentoiduista tapausselostuksista. Kahdessa tapauksessa raporteissa käytettiin nimenomaan suositeltua termiä (preferred term, PT) ”Kounis Syndrome” (Kounisin oireyhtymä), yhdessä tapauksessa suositeltua termiä ”Arteriospasm coronary” (sepelvaltimospasmi) ja kahdessa tapauksessa suositeltua termiä ”Angina pectoris associated with hypersensitivity reaction” (angina pectoris yliherkkyysreaktion yhteydessä). Näistä kirjallisuudesta tunnistetuista tapauksista kaksi (*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*) oli kuvattu hyvin, ja niihin liittyvien sepelvaltimo-oireyhtymään viittaavien EKG-tulosten perusteella saatiin näyttöä Kounisin oireyhtymän ja karboplatiinin mahdollisesta syy-yhteydestä. Kuvauksen mukaan yhteen tapauksista (*Martin R. et al. Pharmacol. 2002;50:429-431*) liittyi monilääkehoidosta johtuvia sekoittavia tekijöitä, ja toisesta tapauksesta (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) ei ollut EKG-tietoja. Ajallisen suhteen ja diagnostisten kriteerien perusteella kumpaakin näistä tapauksista pidettiin kuitenkin mahdollisena karboplatiiniin liittyvänä Kounisin oireyhtymänä. Viidennessä tapauksessa (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), joka johti kuolemaan, raportoitiin sekoittavana tekijänä etoposidi. Tekijöiden mukaan karboplatiiniin liittyvä ajallinen suhde ja diagnostiset kriteerit viittasivat kuitenkin todennäköisesti Kounisin oireyhtymään.

Tieto lopuista kolmesta tapauksesta saatiin terveydenhuollon ammattilaisilta. Näiden kolmen muita vähemmän dokumentoidun tapauksen katsotaan tuovan tähän katsaukseen lisäarvoa.

Kaikkiaan seitsemässä tapauksessa potilailla ilmeni yliherkkyuden/anafylaksian yhteydessä sydänoireita, joiden ajallinen suhde sopi Kounisin oireyhtymän diagnoosiin, jota myös EKG-tulokset tukivat (5 tapauksessa dokumentoitiin ST-välin nousu). Tietoja sydämen perfuusiokuvaukseen, sydänperäisiin entsyymeihin ja koronaariangiografiaan liittyvistä löydöksistä ei raportoitu järjestelmällisesti.

Useimmissa tapauksissa haittavaikutukset menivät ohi nitroglyseriini- ja/tai kortikosteroidihoidon jälkeen.

Allergiset reaktiot / yliherkkyys on jo ilmoitettu karboplatiinin haittavaikutuksiksi ja tunnistettu siihen liittyviksi merkittäviksi riskeiksi. Antineoplastisia aineita ja sydäntoksisuutta koskevissa artikkeleissa todetaan lisäksi, että platinayhdisteet, kuten sisplatiini, karboplatiini ja oksaliplatiini, voivat aiheuttaa Kounisin oireyhtymän, tyypillisesti sen tyyppin I ja/tai tyyppin II variantin.

Spontaaneihin tapauksiin, kirjallisuuteen ja biologiseen todennäköisyyteen perustuvan arvioinnin perusteella on todettu kohtuullisten todisteiden viittaavan karboplatiinille altistumisen ja Kounisin oireyhtymän kehittymisen väliseen syy-yhteyteen. Koska karboplatiinihoitoon liittyviä yliherkkyysreaktioita on raportoitu ja koska potilailla, joilla on aiemmin todettu sepelvaltimotauti tai sepelvaltimotaudin riskitekijöitä, on tavallista suurempi vaikean, sydäninfarktiin johtavan Kounisin

oireyhtymän riski, on tärkeää kertoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille merkeistä ja oireista, jotka vaativat huolellista seuranta.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Karboplatiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että karboplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin karboplatiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Lisätään varoitus seuraavasti:

Yliherkkyysoireyhtymät

[...]

On raportoitu yliherkkyysoireyhtymä, jotka ovat kehittyneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi johtaa sydäninfarktiin, ks. kohta 4.8).

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset:

Sydän: Esiintyvyys tuntematon: **Kounisin oireyhtymä**

Pakkausseloste

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Allergiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, jotka voivat viitata vakavaan allergiseen reaktioon Ja **rintakipua, joka voi olla merkki mahdollisesta vakavasta allergisesta reaktiosta, jota kutsutaan Kounisin oireyhtymäksi**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	27. marraskuuta 2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26. tammikuuta 2023