

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a karboplatinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A Kounis-szindróma definíciója szerint allergia által mediált akut coronaria szindróma – beleértve az anaphylactoid folyamatokból eredő stent-thrombosis –, ennél fogva coronaria szindrómának tekinthető allergiás/anaphylaxiás reakció részeként. E szindróma klinikai manifesztációi minden esetben cardialis tünetekkel kísért szubklinikus vagy tünetekkel járó (klinikai), akut vagy krónikus allergiás reakciókkal társulnak.

Összesen olyan 8 esetet választottak ki a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai (MAH-ok) által bemutatott esetek közül az áttekintő közleményben (amelyeket az Eudravigilance adatbázisban futtatott lekéréssel is megerősítettek), amelyeket a Kounis-szindróma és a karboplatin-alkalmazás összefüggése szempontjából alátámasztónak tekintettek.

A közreadott szakirodalomban dokumentált 8 esettanulmányból 5 esetben számoltak be karboplatin indukálta koszorúérgörcsről. Ezek közül kettő esetben a „Kounis-szindróma”, egy esetben a „Coronariaspasmus”, kettő esetben az „Angina pectoris túlérzékenységi reakció következtében” preferált kifejezést (PT) használták a jelentésben. Az említett szakirodalmi esetek közül kettő (*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*) megfelelően dokumentált volt és bizonyítékot szolgáltatott a Kounis-szindróma és a karboplatin közötti lehetséges ok-okozati összefüggésre, akut coronaria szindrómára utaló EKG-lelet mellett. Egy esetben (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) több gyógyszerrel végzett kezelés miatti zavaró hatásról számoltak be, egy további esetben (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) pedig nem mutattak be EKG-adatokat. Az időbeli összefüggés és a diagnosztikai kritériumok alapján azonban mindkét esetet karboplatinnal összefüggő lehetséges Kounis-szindrómának tekintették. Az ötödik, halálos kimenetelű esetben (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*) etopozid szerepelt zavaró tényezőként. A szerzők azonban időbeli összefüggésről számoltak be a karboplatin és a Kounis-szindrómának valószínűsíthető diagnosztikai kritériumok között.

A fennmaradó három eset egészségügyi szakemberektől származott. Ezt a három, kevésbé dokumentált esetet kiegészítésként értékelték ebben az áttekintésben.

Összesen hét esetben a betegeknél cardialis tünetek jelentkeztek túlérzékenység/anaphylaxia kontextusában, a Kounis-szindróma diagnózisának megfelelő időbeli összefüggés szerint, amelyet EKG-leletek (5 esetben dokumentált ST-eleváció) is alátámasztottak. A myocardialis perfúzió képalkotó vizsgálataiból, a szívenzimek vizsgálatából és a coronaria-angiográfiából származó leleteket nem mutatták be szisztematikusan.

Az esetek többségében az események elmúltak nitroglicerinnel és/vagy kortikoszteroidokkal végzett kezelést követően.

Az allergiás reakciók/túlérzékenység már szerepelnek a nemkívánatos gyógyszerhatások felsorolásában, a karboplatin fontos azonosított kockázataként. Továbbá az antineoplasticus készítményekkel és a kardiotoxicitással foglalkozó közleményekben dokumentálták, hogy a platinatartalmú szerek, például a ciszplatin, a karboplatin és az oxaliplatin Kounis-szindrómát válthatnak ki (különös tekintettel annak I. és/vagy II. típusú változatára).

A spontán esetbemutatók, a szakirodalom és a biológiai valószínűség áttekintése alapján levonható következtetés szerint észszerű bizonyíték támasztja alá a karboplatin-expozíció és a Kounis-szindróma kialakulása közötti ok-okozati összefüggés lehetőségét. Beszámoltak a karboplatin-kezeléssel összefüggő túlérzékenységi reakciókról, továbbá a már fennálló coronaria-betegségben szenvedő vagy arra hajlamosító kockázati tényezőkkel érintett betegeknél nagyobb a myocardialis infarctussá

progrediáló, súlyosabb Kounis-szindróma kockázata, ezért fontos az egészségügyi szakemberek (HCP-k) és a betegek tájékoztatása az alapos odafigyelést igénylő jelekről és tünetekről.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A karboplatinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a karboplatin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, karboplatint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve)**

#### **Alkalmazási előírás**

4.4 pont

A következő figyelmeztetést kell beilleszteni:

Túlérzékenységi reakciók

[...]

**Beszámoltak olyan túlérzékenységi reakciókról, amelyek Kounis-szindrómába progreáláltak (akut, allergiás koszorúérgörcs, amelyből kialakulhat myocardialis infarctus, lásd 4.8 pont).**

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: Gyakoriság „nem ismert”: **Kounis-szindróma**

#### **Betegtájékoztató**

4. pont – Lehetséges mellékhatások

#### **Allergiás reakciók**

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő jelek és tünetek bármelyikét tapasztalja, ezek ugyanis súlyos allergiás reakciót jelezhetnek ..... és **mellkasi fájdalom, amely a Kounis-szindrómának nevezett, potenciálisan súlyos allergiás reakció jele lehet.**

**III. melléklet**

**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. októberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022. november 27.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023. január 26.