

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor carboplatine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het Kounis-syndroom wordt gedefinieerd als een allergie-gemedieerd acuut coronair syndroom, waaronder trombose in stent als gevolg van anafylactoïde processen, en kan daarom worden beschouwd als coronair syndroom in de setting van allergische/anafylactische reacties. De klinische verschijnselen van dit syndroom hangen altijd samen met subklinische, klinische, acute of chronische allergische reacties, gepaard gaand met cardiale symptomatologie.

Cumulatief werden 8 gevallen geselecteerd uit de gevallen die door de vergunninghouders in hun review werden gepresenteerd (ook bevestigd aan de hand van een zoekopdracht die werd uitgevoerd in de *Eudravigilance*-database) en die werden beschouwd als ondersteunend voor het Kounis-syndroom en carboplatine.

Van de 8 gevallen werden 5 gevallen van coronair vasospasme geïnduceerd door carboplatine aangetroffen in casusrapporten gedocumenteerd in gepubliceerde literatuur. Om precies te zijn twee gevallen met melding van de voorkeursterm (PT, *preferred term*) “Kounis-syndroom”, één geval met de PT “kransslagaderspasme” en twee gevallen met de PT “angina pectoris geassocieerd met overgevoeligheidsreactie”. Twee van deze gevallen uit de literatuur (*Baroni M, et al. Journal of Cardiology Cases 4: e58-e61, nr. 1, aug 2011; Tambe V et al. American Journal of Therapeutics. /nov/2020; 27*) werden goed beschreven en leverden aanwijzingen voor een mogelijk causaal verband tussen Kounis-syndroom en carboplatine met een ECG dat wijst op acuut coronair syndroom. Eén geval (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) werd beschreven als verstoord door therapie met meerdere geneesmiddelen en in een ander geval (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) werden geen ECG-gegevens aangeleverd. Niettemin werden beide gevallen beschouwd als mogelijk aan carboplatine gerelateerd Kounis-syndroom, op grond van een temporeel verband en diagnostische criteria. In het vijfde geval (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), met fatale afloop, werd etoposide als versturende factor gemeld. De auteurs beschreven echter een temporeel verband met carboplatine en diagnostische criteria passend bij Kounis-syndroom.

De overige drie gevallen werden ontvangen van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze drie minder gedocumenteerde gevallen worden beschouwd als bijdragende waarde in deze review.

In totaal ervoeren de patiënten in zeven gevallen cardiale symptomen in een context van overgevoeligheid/anafylaxie met een temporeel verband, passend bij een diagnose van Kounis-syndroom, hetgeen ook werd ondersteund door bevindingen op het ECG (ST-segmentstijging gedocumenteerd in 5 gevallen). Informatie over bevindingen op myocardperfusie-beeldvorming, cardiale enzymen en coronairangiografie werden niet systematisch gemeld.

In de meeste gevallen verdwenen de voorvallen na behandeling met nitroglycerine en/of corticosteroiden.

Allergische reacties/overgevoeligheid worden al vermeld als bijwerking en groot vastgesteld risico voor carboplatine. Bovendien documenteren artikelen over antineoplastische middelen en cardiotoxiciteit dat platinamiddelen, zoals cisplatine, carboplatine en oxaliplatine, Kounis-syndroom kunnen induceren, meestal de type I- en/of de type II-variant.

Gebaseerd op de review van spontane gevallen, de literatuur en biologische aannemelijkheid, wordt geconcludeerd dat er redelijke aanwijzingen zijn voor een causaal verband tussen blootstelling aan carboplatine en het ontstaan van Kounis-syndroom. Aangezien overgevoeligheidsreacties die verband houden met behandeling met carboplatine werden gemeld en patiënten met een reeds bestaande kransslagaderaandoening of met risicofactoren voor een kransslagaderaandoening een hoger risico hebben op ernstiger Kounis-syndroom met progressie naar myocardinfarct, wordt het belangrijk

geacht om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te informeren over verschijnselen en symptomen waarvoor zorgvuldige aandacht nodig is.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor carboplatine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) carboplatine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die carboplatine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Overgevoeligheidsreacties

[...]

Er zijn meldingen ontvangen van overgevoeligheidsreacties die overgingen in Kounis-syndroom (acuut allergisch kransslagaderspasme dat kan leiden tot myocardinfarct, zie rubriek 4.8).

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Hartaandoeningen: Frequentie ‘niet bekend’: **Kounis-syndroom**

Bijsluiter

Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Allergische reacties

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende verschijnselen en symptomen ervaart die kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie En **borstkaspijn, hetgeen een verschijnsel kan zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie die Kounis-syndroom wordt genoemd**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 november 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 januari 2023