

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant carboplatine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le syndrome de Kounis est défini comme tout syndrome coronarien aigu d'origine allergique, y compris la thrombose de stent résultant de processus anaphylactoïdes, et pourrait donc être considéré comme un syndrome coronarien dans le cadre de réactions allergiques/anaphylactiques. Les manifestations cliniques de ce syndrome sont toujours associées à des réactions allergiques subcliniques, cliniques, aiguës ou chroniques accompagnées d'une symptomatologie cardiaque.

Au total, 8 cas ont été sélectionnés parmi les cas présentés par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (Titulaire d'AMM) dans leur revue (également confirmés par une recherche effectuée dans la base de données Eudravigilance) et ont été considérés comme établissant un lien entre le syndrome de Kounis et carboplatine.

Sur les 8 cas, 5 cas de vasospasme coronarien induit par carboplatine ont été extraits de rapports de cas documentés dans la littérature publiée. En particulier, deux cas rapportant le terme préférentiel (TP) « Syndrome de Kounis », un cas rapportant le TP « Artériospasme coronaire » et deux cas rapportant le TP « Angine de poitrine associée à une réaction d'hypersensibilité ». Parmi ces cas de la littérature, deux (*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*) ont été bien décrits et ont apporté la preuve d'un éventuel lien de causalité entre le syndrome de Kounis et carboplatine avec un ECG évocateur d'un syndrome coronarien aigu. Un cas (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) a été décrit comme étant biaisé par la polychimiothérapie et un autre (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) n'a présenté aucune donnée sur l'ECG. Néanmoins, les deux cas ont été considérés comme un possible syndrome de Kounis lié au carboplatine sur la base de la relation temporelle et des critères diagnostiques. Dans le cinquième cas (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), d'issue fatale, l'étoposide a été rapporté comme facteur de confusion. Cependant, les auteurs ont décrit une relation temporelle avec carboplatine et des critères diagnostiques plausibles avec le syndrome de Kounis.

Les trois autres cas proviennent de professionnels de la santé. Ces trois cas moins documentés sont considérés comme ayant une valeur contributive dans cette revue.

Au total, dans sept cas, les patients ont présenté des symptômes cardiaques dans un contexte d'hypersensibilité/anaphylaxie avec une relation temporelle compatible avec un diagnostic de syndrome de Kounis, qui a également été étayé par des résultats d'ECG (sus-décalage du segment ST documenté dans 5 cas). Les informations concernant les résultats de l'imagerie de perfusion myocardique, des enzymes cardiaques et de la coronarographie n'ont pas été systématiquement rapportées.

Dans la majorité des cas, les événements se sont résolus après un traitement par nitroglycérine et/ou corticostéroïdes.

Les réactions allergiques/d'hypersensibilité sont déjà répertoriées comme effets indésirables et constituent un risque important identifié pour carboplatine. En outre, les articles concernant les antinéoplasiques et la cardiotoxicité révèlent que les agents à base de platine, tels que cisplatine, carboplatine et oxaliplatine, peuvent induire un syndrome de Kounis, généralement de type I et/ou de type II.

Sur la base de l'examen des cas issus de notifications spontanées, de la littérature et de la plausibilité biologique, il est conclu qu'il existe des preuves raisonnables permettant de suggérer un lien de causalité entre l'exposition au carboplatine et le développement d'un syndrome de Kounis. Étant donné que des réactions d'hypersensibilité liées au traitement par carboplatine ont été rapportées et que les patients atteints d'une maladie coronarienne préexistante ou présentant des facteurs de risque de maladie coronarienne sont plus exposés au risque de syndrome de Kounis plus sévère avec

évolution vers l'infarctus du myocarde, il est primordial d'informer les professionnels de la santé et les patients sur les signes et symptômes nécessitant une attention particulière.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au carboplatine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant carboplatine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant carboplatine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**,

## **Résumé des caractéristiques du produit**

Rubrique 4.4

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

Réactions d'hypersensibilité

[...]

**Des cas de réactions d'hypersensibilité ayant évolué vers un syndrome de Kounis (spasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportés.**

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

Affections cardiaques : « fréquence indéterminée » : **syndrome de Kounis**

## **Notice**

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels

### **Réactions allergiques**

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants qui peuvent indiquer une réaction allergique grave ..... Et **une douleur thoracique qui peut être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave appelée syndrome de Kounis**

**Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'octobre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	27 novembre 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	26 janvier 2023