

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per carboplatino, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La sindrome di Kounis è definita come qualsiasi sindrome coronarica acuta di natura allergica, inclusa la trombosi dello stent derivante da processi anafilattoidi; pertanto, potrebbe essere considerata come una sindrome coronarica nel contesto di reazioni allergiche/anafilattiche. Le manifestazioni cliniche di questa sindrome sono sempre associate a reazioni allergiche subcliniche, cliniche, acute o croniche accompagnate da una sintomatologia cardiaca.

Complessivamente sono stati selezionati 8 casi tra quelli presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nella loro revisione (confermati anche da un'indagine condotta nel database EudraVigilance), ritenuti indicativi della relazione tra sindrome di Kounis e carboplatino.

Degli 8 casi selezionati, 5 casi di vasospasmo coronarico indotto da carboplatino sono stati recuperati da casi clinici documentati e pubblicati in letteratura. In particolare, due casi riportavano il termine preferito (PT) "Sindrome di Kounis", un caso presentava il PT "arteriospasmo coronarico" e due casi riportavano il PT "Angina pectoris associata a reazione da ipersensibilità". Tra questi casi in letteratura, due (*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*) sono stati ben descritti e hanno fornito evidenza di una possibile relazione di causalità tra la sindrome di Kounis e il carboplatino, con ECG suggestivo della presenza di una sindrome coronarica acuta. In un caso (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) la terapia multifarmaco è stata descritta come fattore confondente; in un altro (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) non sono stati presentati i dati sull'ECG. Tuttavia, sulla base della relazione temporale e dei criteri diagnostici, entrambi i casi sono stati considerati come una possibile sindrome di Kounis correlata al carboplatino. Nel quinto caso (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), che ha avuto esito fatale, l'etoposide è stato segnalato come fattore confondente. Tuttavia, gli autori hanno descritto una relazione temporale con il carboplatino e criteri diagnostici plausibili per la sindrome di Kounis.

I restanti tre casi sono stati segnalati da operatori sanitari. Si ritiene che questi tre casi meno documentati forniscano un contributo a questa revisione.

Complessivamente, in sette casi i pazienti hanno manifestato sintomi cardiaci in un contesto di ipersensibilità/anafilassi con una relazione temporale compatibile con una diagnosi di sindrome di Kounis, supportata anche dai risultati dell'ECG (sopraslivellamento del tratto ST documentato in 5 casi). Le informazioni sui risultati dell'esame di imaging perfusionale miocardico, degli enzimi cardiaci e dell'angiografia coronarica non sono state riportate in modo sistematico.

Nella maggior parte dei casi, gli eventi si sono risolti in seguito al trattamento con nitroglicerina e/o corticosteroidi.

Le reazioni allergiche/da ipersensibilità sono già elencate come reazione avversa da farmaci (ADR) e come importante rischio identificato per il carboplatino. Inoltre, articoli riguardanti gli antineoplastici e la cardiotoxicità riportano che gli agenti platino-derivati, come cisplatino, carboplatino e oxaliplatino, possono indurre la sindrome di Kounis, tipicamente nell'variante di tipo I e/o di tipo II.

Sulla base della revisione dei casi spontanei, della letteratura e della plausibilità biologica, si conclude che esistono evidenze ragionevoli che suggeriscono una relazione di causalità tra l'esposizione al carboplatino e lo sviluppo della sindrome di Kounis. Poiché sono state segnalate reazioni da ipersensibilità legate alla terapia con carboplatino e i pazienti con una malattia coronarica preesistente o con fattori di rischio per la malattia coronarica presentano un maggior rischio di sviluppare una

sindrome di Kounis più grave con progressione a infarto miocardico, si ritiene importante informare gli operatori sanitari e i pazienti riguardo a segni e sintomi che richiedono una particolare attenzione.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su carboplatino il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente carboplatino sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti carboplatino fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto)**

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta l'avvertenza seguente:

Reazioni da ipersensibilità

[...]

**Sono stati segnalati casi di reazioni da ipersensibilità progredite fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico allergico acuto che può provocare infarto del miocardio, vedere paragrafo 4.8).**

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

Patologie cardiache: Frequenza “Non nota”: **Sindrome di Kounis**

## **Foglio illustrativo**

Paragrafo 4 – Possibili effetti indesiderati

### **Reazioni allergiche**

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi che possono indicare una reazione allergica grave ..... E **dolore al torace che può indicare una reazione allergica potenzialmente grave chiamata sindrome di Kounis.**

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27/11/2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26/01/2023