

## **Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal carboplatin, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Is-sindrome ta' Kounis huwa definit bħala sindrome koronarju akut medjat minn allergija, inkluża trombożi tal-istent li tirriżulta minn proċessi anafilattojdi, għalhekk jista' jiġi kkunsidrat bħala sindrome koronarju fil-kuntest ta' reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi. Il-manifestazzjonijiet kliniċi ta' dan is-sindrome huma dejjem assoċjati ma' reazzjonijiet allergiċi subkliniċi, kliniċi, akuti jew kroniċi, akkumpanjati minn sintomatologija kardijaka.

Kumulattivament, intgħażlu 8 każijiet mill-każijiet ippreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) fir-reviżjoni tagħhom (ikkonfermati wkoll minn mistoqsija li saret fil-bażi tad-*data* tal-EudraVigilance) u kienu kkunsidrati li jostnu s-sindrome ta' Kounis u carboplatin.

Mit-8 każijiet, instabu 5 każijiet ta' vażospazmu fl-arterji koronarji kkaġunat minn carboplatin minn rapporti tal-każijiet iddokumentati fil-letteratura ppubblikata. B'mod partikolari, żewġ każijiet irrappurtaw it-terminu preferut (PT, *preferred term*) "Sindrome ta' Kounis", każ wieħed bil-PT "Spazmu fl-arterji koronarji" u żewġ każijiet bil-PT "Angina pectoris assoċjata ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva". Fost dawn il-każijiet mil-letteratura, tnejn (*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*) kienu deskritti tajjeb u pprovdew evidenza ta' assoċjazzjoni kawżali possibbli bejn is-sindrome ta' Kounis u carboplatin b'ECG li tissuggerixxi sindrome koronarju akut. Każ wieħed (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) kien deskritt bħala mfixkel minn terapija b'aktar minn mediċina waħda u iehor (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) ma pprezenta l-ebda *data* dwar l-ECG. Minkejja dan, iż-żewġ każijiet kienu kkunsidrati bħala sindrome ta' Kounis possibbli relatat ma' carboplatin abbażi ta' relazzjoni temporali u kriterji dijanjostiċi. Fil-hames każ (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), b'riżultat fatali, etoposide kien irrappurtat bħala fattur ta' konfużjoni. Madankollu, l-awturi ddeskrivew relazzjoni temporali ma' carboplatin u kriterji dijanjostiċi plawżibbli mas-sindrome ta' Kounis.

It-tliet każijiet l-oħra waslu mingħand professjonisti tal-kura tas-saħħa. Dawn it-tliet każijiet inqas iddokumentati huma kkunsidrati li għandhom valur ta' kontribuzzjoni f'din ir-reviżjoni.

B'mod ġenerali, f'seba' każijiet il-pazjenti esperjenzaw sintomi kardijaċi fil-kuntest ta' sensittività eċċessiva/anafilassi b'relazzjoni temporali kompatibbli ma' dijanjosi tas-sindrome ta' Kounis, li kienu appoġġjati wkoll minn sejbiet tal-ECG (elevazzjoni tas-segment ST iddokumentata f'5 każijiet). Informazzjoni dwar is-sejbiet minn immaġni ta' perfużjoni mijokardjali, enzimi kardijaċi u anġjografija koronarja ma kinitx irrappurtata b'mod sistemiku.

Għall-maġġoranza tal-każijiet, l-avvenimenti għaddew wara t-trattament b'nitroglycerine u/jew kortikosteroidi.

Reazzjonijiet allergiċi/sensittività eċċessiva huma diġà elenkati bħala ADR u riskju identifikat importanti għal carboplatin. Barra minn dan, l-artikli dwar l-antineoplastiċi u l-kardjotossicità jiddokumentaw li s-sustanzi tal-platinu, bħal cisplatin, carboplatin u oxaliplatin, jistgħu jinduċu s-sindrome ta' Kounis, tipikament il-varjant tat-tip I u/jew tat-tip II.

Abbażi tar-reviżjoni ta' każijiet spontani, il-letteratura, u l-plawżibbiltà bijoloġika, huwa konkluż li hemm evidenza raġonevoli li tissuggerixxi relazzjoni kawżali bejn l-esponiment għal carboplatin u l-iżvilupp tas-sindrome ta' Kounis. Peress li ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva marbuta mat-terapija b'carboplatin u pazjenti b'mard koronarju li kien jeżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju għal mard koronarju huma f'riskju oġġla ta' sindrome ta' Kounis aktar sever bi progressjoni għal infart mijokardjali, huwa meqjus importanti li wieħed jinforma lill-professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (HCPs) u lill-pazjenti dwar sinjali u sintomi li jeħtieġu attenzjoni mill-qrib.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

### **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal carboplatin is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom carboplatin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom carboplatin huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa)**

### **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

Sezzjoni 4.4

Għandha tiġi miżjuda twissija kif ġej:

Reazzjonijiet ta' Sensittività Eċċessiva

[...]

**Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li pprogressaw għal sindrome ta' Kounis (spazmu fl-arterji koronarji allergiku akut li jista' jirriżulta f'infart mijokardjali, ara sezzjoni 4.8).**

Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa:

Disturbi fil-qalb: Frekwenza 'Mhux magħruf': **Sindrome ta' Kounis**

### **Fuljett ta' Tagħrif**

Sezzjoni 4 – Effetti sekondarji possibbli

### **Reazzjonijiet allergiċi**

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn is-sinjali u s-sintomi li ġejjin li jistgħu jindikaw reazzjoni allergika serja ..... U **wgħih fis-sider li jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allergika potenzjalment serja msejha sindrome ta' Kounis**

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

|   |                              |
|---|------------------------------|
| Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:  | Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2022 |
| Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:                                    | 27 ta' Novembru 2022         |
| Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq): | 26 ta' Jannar 2023           |