

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru carboplatină, concluziile științifice sunt următoarele:

Sindromul Kounis este definit ca un sindrom coronarian acut mediat alergic, inclusiv tromboză de stent care apare din procese anafilactoide, prin urmare ar putea fi considerat ca un sindrom coronarian în condițiile unor reacții alergice/anafilactice. Manifestările clinice ale acestui sindrom sunt întotdeauna asociate cu reacții alergice subclinice, clinice, acute sau cronice, însoțite de simptomatologie cardiacă.

Au fost selectate cumulativ 8 cazuri dintre cele prezentate de către deținătorii autorizației de punere pe piață (DAPP) în evaluarea lor (confirmate, de asemenea, dintr-o căutare efectuată în baza de date Eudravigilance) și au fost considerate ca susținând sindromul Kounis și carboplatina.

Din cele 8 cazuri, au fost regăsite 5 cazuri de vasospasm al arterei coronare indus de carboplatină din raportări de cazuri documentate în literatura publicată. În special, două cazuri au raportat termenul preferat (TP) „Sindromul Kounis”, un caz cu TP „Arteriospasm coronarian” și două cazuri cu TP „Angină pectorală asociată cu reacție de hipersensibilitate”. Dintre aceste cazuri din literatură, două (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) au fost descrise corespunzător și au furnizat dovezi ale posibilei asocieri cauzale între sindromul Kounis și carboplatină, cu ECG sugestivă pentru sindromul coronarian acut. Un caz (Martin R. et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002;50:429-431) a fost descris ca fiind confuz din cauza tratamentului plurimedamentos și un altul (Mark A. et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*) nu a prezentat date de la ECG. Cu toate acestea, ambele cazuri au fost considerate posibile sindroame Kounis legate de carboplatină, pe baza legăturii temporale și a criteriilor de diagnostic. În cel de-al cincilea caz (Shuichi Y et al. *Journal of Japanese Circulation Journal*, 1996, vol 1996, Pgs 185-188), cu rezultat letal, etopozida a fost raportată drept factor de confuzie. Totuși, autorii au descris o legătură temporală cu carboplatina și criteriile de diagnostic plauzibile pentru sindromul Kounis.

Celelalte trei cazuri au fost primite de la profesioniști din domeniul sănătății. Aceste trei cazuri mai puțin documentate sunt considerate ca având o valoare de contribuție la această evaluare.

În general, în șapte cazuri pacienții au prezentat simptome cardiace într-un context hipersensibilitate/anafilaxie cu o legătură temporală compatibilă cu un diagnostic de sindrom Kounis, care a fost, de asemenea, susținută de constatările ECG (supradenivelarea segmentului ST documentată în 5 cazuri). Informațiile despre constatările de la imagistica perfuziei miocardice, enzimele cardiace și angiografia coronariană nu au fost raportate sistematic.

Pentru majoritatea cazurilor, evenimentele s-au rezolvat urmând tratamentul cu nitroglicerină și/sau corticosteroizi.

Reacțiile alergice/de hipersensibilitate sunt deja enumerate ca RA și risc important identificat pentru carboplatină. În plus, articolele referitoare la antineoplazice și cardiotoxicitate documentează faptul că agenții cu platină, cum sunt cisplatină, carboplatină și oxaliplatină, pot induce sindromul Kounis, în mod tipic variantele tip I și/sau tip II.

Pe baza analizei cazurilor spontane, a literaturii și a plauzibilității biologice, s-a concluzionat că există dovezi rezonabile pentru a sugera o legătură cauzală între expunerea la carboplatină și dezvoltarea sindromului Kounis. Deoarece au fost raportate reacții de hipersensibilitate legate de tratamentul cu carboplatină și pacienții cu boală coronariană preexistentă sau cu factori de risc pentru boală coronariană au un risc mai mare de a dezvolta o formă mai severă a sindromului Kounis cu progresie spre infarct miocardic, se consideră important ca profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să fie informați despre semnele și simptomele care necesită atenție sporită.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru carboplatină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin carboplatină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin carboplatină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele  
autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament**  
(textul nou este **subliniat și îngroșat**)

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Reacții de hipersensibilitate

[...]

**Au existat raportări ale reacțiilor de hipersensibilitate care au progresat către sindromul Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut care poate duce la infarct miocardic, vezi pct. 4.8).**

Pct. 4.8 – Reacții adverse

Tulburări cardiace: Frecvență „cu frecvență necunoscută”: **sindromul Kounis**

### **Prospect**

Pct. 4 – Reacții adverse posibile

#### **Reacții alergice**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele semne și simptome care ar putea indica o reacție alergică gravă ..... și **durere în piept care poate fi un semn al unei potențiale reacții alergice grave numite sindrom Kounis**

### **Anexa III**

#### **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh octombrie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	27 noiembrie 2022
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	26 ianuarie 2023