

**Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)  
autorización(es) de comercialización**

## Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para carboplatino, las conclusiones científicas son las siguientes:

El síndrome de Kounis se define como cualquier síndrome coronario agudo de origen alérgico, incluida la trombosis del *stent* como resultado de una anafilaxia, por lo que podría considerarse como un síndrome coronario en el contexto de reacciones alérgicas/anafilácticas. Las manifestaciones clínicas de este síndrome siempre se relacionan con reacciones alérgicas subclínica, clínica, agudas o crónicas además de sintomatología cardíaca.

En conjunto, se seleccionaron 8 de los casos presentados por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) en su revisión (también confirmados a partir de una consulta realizada en la base de datos Eudravigilance) y se consideraron compatibles con la relación entre el síndrome de Kounis y carboplatino.

De los 8 casos, 5 casos de vasoespasmos de arteria coronaria causados por carboplatino se extrajeron de los casos clínicos documentados en la literatura publicada. En particular, dos casos que notificaban el término preferido (TP) “Síndrome de Kounis”, un caso con TP “Arterioespasmo coronario” y dos casos con TP “Angina de pecho relacionada con reacción de hipersensibilidad”. Entre estos casos publicados, dos (*Baroni M, et al. Journal of Cardiology Cases 4: e58-e61, No. 1, ago 2011; Tambe V et al. American Journal of Therapeutics. /Nov/2020; 27*) estaban bien descritos y proporcionaron indicios de una posible relación causal entre el síndrome de Kounis y carboplatino con ECG indicativo de síndrome coronario agudo. Un caso (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) se describió como debido al tratamiento con múltiples fármacos y otro (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) no presentó datos de ECG. No obstante, ambos casos se consideraron posibles síndromes de Kounis relacionados con carboplatino debido a la relación temporal y los criterios diagnósticos. En el quinto caso (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), con desenlace mortal, el etopósido se notificó como factor de confusión. Sin embargo, los autores describieron una relación temporal entre carboplatino y los criterios diagnósticos plausible con el síndrome de Kounis.

Los tres casos restantes se recibieron de profesionales sanitarios. Estos tres casos menos documentados tienen un valor contributivo en esta revisión.

En general, en siete casos los pacientes experimentaron síntomas cardíacos en un contexto de hipersensibilidad/anafilaxia con una relación temporal indicativa de un diagnóstico de síndrome de Kounis, lo que también fue corroborado por los hallazgos del ECG (elevación del segmento ST confirmada en 5 casos). La información sobre los hallazgos de las imágenes de perfusión miocárdica, las enzimas cardíacas y la angiografía coronaria no se notificó de manera sistemática.

En la mayoría de los casos, los acontecimientos remitieron tras el tratamiento con nitroglicerina o corticosteroides.

Las reacciones alérgicas/hipersensibilidad ya se enumeran como RAM y como un riesgo importante identificado para carboplatino. Además, los artículos sobre antineoplásicos y cardiotoxicidad dejan constancia de que los agentes derivados del platino, como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, pueden causar el síndrome de Kounis, generalmente la variante de tipo I o de tipo II.

Según la revisión de casos espontáneos, la literatura médica, y la plausibilidad biológica, se concluye que existen indicios razonables que sugieren una relación causal entre la exposición a carboplatino y la aparición del síndrome de Kounis. Dado que se han notificado reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el tratamiento con carboplatino y que los pacientes con una enfermedad coronaria preexistente o con factores de riesgo de enfermedad coronaria tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de Kounis más grave con evolución a infarto de miocardio, se considera importante informar

a los profesionales sanitarios (PS) y pacientes sobre los signos y síntomas que necesitan una atención cuidadosa.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para carboplatino, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) carboplatino no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen carboplatino y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos, así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización, tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por  
procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto**  
(texto nuevo **subrayado y en negrita**)

## **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Reacciones de hipersensibilidad

[...]

**Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio, ver sección 4.8).**

Sección 4.8 – Reacciones adversas

Trastornos cardiacos: “Frecuencia no conocida”: **Síndrome de Kounis**

## **Prospecto**

Sección 4 – Posibles efectos adversos

### **Reacciones alérgicas**

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes signos y síntomas que pueden indicar una reacción alérgica grave ..... Y **dolor en el pecho que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de octubre 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	27 de noviembre de 2022
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	26 de enero de 2023