

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para carboplatina, as conclusões científicas são as seguintes:

A síndrome de Kounis é definida como qualquer síndrome coronária aguda mediada por alergia, incluindo trombose do stent resultante de processos anafilactoides e, por conseguinte, pode ser considerada uma síndrome coronária no contexto das reações alérgicas/anafiláticas. As manifestações clínicas desta síndrome estão sempre associadas a reações alérgicas subclínicas, clínicas, agudas ou crónicas acompanhadas de sintomatologia cardíaca.

Foram selecionados 8 casos cumulativamente dos casos apresentados pelos Titulares da Autorização de Introdução do Mercado (AIM) na sua revisão (também confirmado por uma pesquisa realizada na base de dados do sistema Eudravigilance) e foram considerados como dando apoio à síndrome de Kounis e carboplatina.

Dos 8 casos, foram extraídos 5 casos de vasospasmo arterial coronário induzido pela carboplatina de relatos de caso documentados na literatura publicada. Em particular, dois casos referiam o termo preferido (TP) “síndrome de Kounis”, um caso o TP “arteriospasmo coronário” e dois casos o TP “angina de peito associada a reação de hipersensibilidade”. Entre estes casos da literatura, dois (*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*) estavam bem descritos e forneceram evidências de uma possível associação causal entre a síndrome de Kounis e a carboplatina, com ECG sugestivo de síndrome coronária aguda. Um caso (*Martin R. et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002;50:429-431*) foi descrito como tendo confundimento por tratamento com múltiplos fármacos e outro (*Mark A. et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology*) não apresentou dados de ECG. Mesmo assim, ambos os casos foram considerados como sendo possíveis síndromes de Kounis relacionadas com a carboplatina, com base na relação temporal e em critérios de diagnóstico. No quinto caso (*Shuichi Y et al. Journal of Japanese Circulation Journal, 1996, vol 1996, Pgs 185-188*), com desfecho fatal, o etoposido foi indicado como fator de confundimento. Contudo, os autores descreveram uma relação temporal com a carboplatina e critérios de diagnóstico plausíveis com a síndrome de Kounis.

Os restantes três casos foram recebidos de profissionais de saúde. Estes três casos menos documentados são considerados como tendo um valor contributivo nesta revisão.

Globalmente, em sete casos, os doentes apresentavam sintomas cardíacos num contexto de hipersensibilidade/anafilaxia com uma relação temporal compatível com um diagnóstico de síndrome de Kounis, que também era suportado por achados do ECG (elevação do segmento QT documentada em 5 casos). As informações sobre achados de imagiologia de perfusão do miocárdio, enzimas cardíacas e angiografia coronária não foram notificadas sistematicamente.

Para a maioria dos casos, os acontecimentos resolveram-se após o tratamento com nitroglicerina e/ou corticosteroides.

As reações alérgicas/hipersensibilidade já se encontram listadas como RAM e como um importante risco identificado para a carboplatina. Além disso, artigos sobre antineoplásicos e cardiotoxicidade documentam que os agentes à base de platina, tais como cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, podem induzir a síndrome de Kounis, habitualmente as variantes de tipo I e/ou tipo II.

Com base na revisão de notificações espontâneas, da literatura e plausibilidade biológica, conclui-se que existem evidências razoáveis para se sugerir uma relação causal entre a exposição à carboplatina e o desenvolvimento de síndrome de Kounis. Uma vez que têm sido notificadas reações de hipersensibilidade associadas à terapêutica com carboplatina e os doentes com uma doença coronária preexistente ou com fatores de risco para doença coronária apresentam um risco acrescido para síndrome de Kounis mais grave com progressão para enfarte do miocárdio, considera-se ser importante informar os profissionais de saúde e os doentes acerca dos sinais e sintomas que necessitam de uma atenção mais cuidadosa.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a carboplatina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) carboplatina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm carboplatina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência com a seguinte redação:

Reações de hipersensibilidade

[...]

Existem notificações de reações de hipersensibilidade que progrediram para síndrome de Kounis (arteriospasma coronário alérgico agudo que pode resultar em enfarte do miocárdio, ver secção 4.8).

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Cardiopatias: Frequência “Desconhecido”: **síndrome de Kounis**

Folheto Informativo

Secção 4 – Efeitos indesejáveis possíveis

Reações alérgicas

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas que podem indicar uma reação alérgica grave E **dor no peito que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave chamada síndrome de Kounis**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

| | |
|--|------------------------------------|
| Adoção da posição do CMDh: | Reunião do CMDh de outubro de 2022 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição: | 27 de novembro de 2022 |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 26 de janeiro de 2023 |