

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for midazolam (alle lægemiddelformer og indikationer, undtagen mundhulevæske, opløsning, til behandling af langvarige, akutte krampeanfald) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ud fra de tilgængelige data om Kounis syndrom fra spontane rapporter, herunder fire tilfælde med en plausibel tidsmæssig sammenhæng med intravenøst midazolam og adskillige offentliggjorte gennemgange, hvor midazolam nævnes som et af de anæstetika, der kan forårsage Kounis syndrom, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem midazolam (alle lægemiddelformer og indikationer, undtagen mundhulevæske, opløsning, til behandling af langvarige, akutte krampeanfald) og Kounis syndrom i det mindste er en rimelig mulighed.

PRAC konkluderer, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder midazolam (alle lægemiddelformer og indikationer, undtagen mundhulevæske, opløsning, til behandling af langvarige, akutte, krampeanfald), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for midazolam (alle lægemiddelformer og indikationer, undtagen mundhulevæske, opløsning, til behandling af langvarige, akutte krampeanfald) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder midazolam (alle lægemiddelformer og indikationer, undtagen mundhulevæske, opløsning, til behandling af langvarige, akutte krampeanfald) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende midazolam (alle lægemiddelformer og indikationer, undtagen mundhulevæske, opløsning, til behandling af langvarige, akutte krampeanfald) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Hjerte" med hyppigheden ikke kendt:

Kounis syndrom*

Den tilføjede note indsættes under tabellen:

*** navnlig efter parenteral administration**

Indlægsseddel

- Punkt 4: Bivirkninger

Orale formuleringer:

[...]

Immunsystemet:

Overfølsomhedsreaktioner og angioødem (hævelser i underhud og slimhinder) kan forekomme hos følsomme individer.

Der er set brystmerter som tegn på en alvorlig allergisk reaktion, der kaldes Kounis syndrom.

Alle andre lægemiddelformer (undtagen orale formuleringer):

[...]

Stop med at bruge [produktnavn], og søg straks læge, hvis du bemærker nogle af følgende bivirkninger. De kan være livstruende, og du kan have brug for akut lægehjælp:

- En livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk chok). Symptomerne kan inkludere et pludseligt udslæt, kløe eller bulende udslæt (nældefeber) og hævelser i ansigtet, læber, tunge eller andre dele af kroppen. Du kan også få åndenød, hvæsende vejrtrækning eller problemer med vejrtrækningen, **bleg hud, svag eller hurtig puls eller bevidsthedstab.** **Desuden kan du opleve brystmerter, der kan være tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion, der kaldes Kounis syndrom.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde april 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. juni 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. august 2023