

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Midazolam (alle pharmazeutischen Formen und Anwendungsgebiete mit Ausnahme der Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Aufgrund der verfügbaren Daten zum Kounis-Syndrom aus Spontanberichten, darunter vier Fälle, die einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von intravenösem Midazolam vermuten lassen, sowie mehreren veröffentlichten Übersichtsarbeiten, in denen Midazolam als eines der Anästhetika erwähnt wird, die das Kounis-Syndrom auslösen können, hält der PRAC es für möglich, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Midazolam (alle pharmazeutischen Formen und Anwendungsgebiete mit Ausnahme der Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen) und dem Kounis-Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Produkten, die Midazolam (alle pharmazeutischen Formen und Anwendungsgebiete mit Ausnahme der Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen) enthalten, dementsprechend anzupassen sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Midazolam (alle pharmazeutischen Formen und Anwendungsgebiete mit Ausnahme der Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Midazolam (alle pharmazeutischen Formen und Anwendungsgebiete mit Ausnahme der Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Midazolam (alle pharmazeutischen Formen und Anwendungsgebiete mit Ausnahme der Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

#### **Kounis-Syndrom\***

Unter der Tabelle sollte folgender zusätzlicher Hinweis hinzugefügt werden:

#### **\*insbesondere nach parenteraler Anwendung**

### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Darreichungsformen zum Einnehmen:

[...]

Erkrankungen des Immunsystems:

Bei anfälligen Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen und Schwellungen auftreten.

**Brustschmerzen wurden als Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion namens Kounis-Syndrom beobachtet.**

Alle anderen pharmazeutischen Darreichungsformen (mit Ausnahme von Darreichungsformen zum Einnehmen):

[...]

Die Anwendung von [Produktname] muss beendet werden und Sie müssen sich umgehend mit einem Arzt in Verbindung setzen, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken. Diese können lebensbedrohlich sein und Notfallmaßnahmen erfordern:

- Anaphylaktischer Schock (eine lebensbedrohliche allergische Reaktion). Die Anzeichen hierfür können einen plötzlichen Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht und ein Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperregionen umfassen (Angioödem). Es können ebenso Kurzatmigkeit, Keuchen oder Atemnot **oder blasse Haut, schwacher und schneller Puls oder das Gefühl einer eintretenden Ohnmacht** auftreten. **Zusätzlich können bei Ihnen Brustschmerzen auftreten, die ein Anzeichen für eine möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktion namens Kounis-Syndrom sein können.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. Juni 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. August 2023