

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le midazolam (toutes formes pharmaceutiques et indications confondues, à l'exception de la solution buccale indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le syndrome de Kounis issues de notifications spontanées, incluant quatre cas suggérant une relation temporelle plausible avec l'administration intraveineuse de midazolam, et de plusieurs revues publiées mentionnant que le midazolam est l'un des anesthésiques qui pourrait provoquer le syndrome de Kounis, le PRAC considère qu'une relation causale entre le midazolam (toutes formes pharmaceutiques et indications confondues, à l'exception de la solution buccale indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées) et le syndrome de Kounis est au minimum une possibilité raisonnable.

Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du midazolam (toutes formes pharmaceutiques et indications confondues, à l'exception de la solution buccale indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées) doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au midazolam (toutes formes pharmaceutiques et indications confondues, à l'exception de la solution buccale indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du midazolam (toutes formes pharmaceutiques et indications confondues, à l'exception de la solution buccale indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du midazolam (toutes formes pharmaceutiques et indications confondues, à l'exception de la solution buccale indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé ~~est barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques » avec la fréquence « fréquence indéterminée » :

Syndrome de Kounis*

La note supplémentaire doit être ajoutée sous le tableau :

***en particulier après administration parentérale**

Notice

- Rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Formulations orales :

[...]

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité et un angioedème peuvent survenir chez les personnes sensibles.

Une douleur thoracique, signe d'une réaction allergique grave appelée syndrome de Kounis, a été observée.

Toutes les autres formes pharmaceutiques (à l'exception des formulations orales) :

[...]

Arrêtez de prendre [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants. Ils peuvent mettre votre vie en danger et nécessiter un traitement médical d'urgence :

- Choc anaphylactique (une réaction allergique mettant en jeu le pronostic vital). Les signes peuvent être une éruption cutanée d'apparition brutale, des démangeaisons ou des boutons (urticaire), et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps. Vous pourriez également présenter un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, **ou encore une peau pâle, un pouls faible et rapide, ou une sensation de perte de connaissance. En outre, vous pourriez ressentir une douleur thoracique qui peut être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave appelée syndrome de Kounis.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'avril 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	12/06/2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	10/08/2023