

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per midazolam (tutte le forme farmaceutiche e le indicazioni eccetto la soluzione per mucosa orale indicata per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla sindrome di Kounis provenienti da segnalazioni spontanee, inclusi quattro casi che suggeriscono una plausibile relazione temporale con la somministrazione endovenosa di midazolam, e diverse revisioni pubblicate in cui midazolam è citato come uno degli anestetici che possono causare la sindrome di Kounis, il PRAC ritiene quanto meno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra midazolam (tutte le forme farmaceutiche e le indicazioni eccetto la soluzione per mucosa orale indicata per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate) e la sindrome di Kounis.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti midazolam (tutte le forme farmaceutiche e le indicazioni, eccetto la soluzione per mucosa orale indicata per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate) debbano essere aggiornate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su midazolam (tutte le forme farmaceutiche e le indicazioni eccetto la soluzione per mucosa orale indicata per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) midazolam (tutte le forme farmaceutiche e le indicazioni eccetto la soluzione per mucosa orale indicata per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti midazolam (tutte le forme farmaceutiche e le indicazioni eccetto la soluzione per mucosa orale indicata per il trattamento delle crisi convulsive acute e prolungate) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) Patologie cardiache con una frequenza “non nota”:

Sindrome di Kounis*

La nota aggiuntiva deve essere inserita sotto la tabella:

***soprattutto dopo somministrazione parenterale**

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati

Formulazioni orali:

[...]

Disturbi del sistema immunitario:

Reazioni di ipersensibilità e angioedema possono manifestarsi in soggetti sensibili.

È stato osservato dolore toracico come segno di una grave reazione allergica chiamata sindrome di Kounis.

Tutte le altre forme farmaceutiche (eccetto le formulazioni orali):

[...]

Smetta di prendere [nome del prodotto] e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati. Possono essere pericolosi per la vita e potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

- Shock anafilattico (una reazione allergica pericolosa per la vita). I segni possono includere una eruzione cutanea improvvisa, eruzione cutanea pruriginosa o gonfia (orticaria) e gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo. Può anche avere respiro corto, affanno o problemi a respirare, **oppure pelle pallida, polso debole e rapido o sensazione di perdita di coscienza. Può inoltre manifestare dolore toracico, che può essere segno di una reazione allergica potenzialmente grave chiamata sindrome di Kounis.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di aprile 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12/06/2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10/08/2023