

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor midazolam (alle farmaceutische vormen en indicaties behalve oromucosale oplossing geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met het oog op de beschikbare gegevens over Kounis-syndroom uit spontane meldingen, waaronder vier gevallen die duiden op een plausibel temporeel verband met intraveneuze toediening van midazolam en meerdere publicaties waarin midazolam wordt genoemd als een van de anestetica die Kounis-syndroom kunnen veroorzaken, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen midazolam (alle farmaceutische vormen en indicaties behalve oromucosale oplossing geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen) en Kounis-syndroom ten minste een redelijke mogelijkheid is.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die midazolam (alle farmaceutische vormen en indicaties behalve oromucosale oplossing geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen) bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor midazolam (alle farmaceutische vormen en indicaties behalve oromucosale oplossing geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) midazolam (alle farmaceutische vormen en indicaties behalve oromucosale oplossing geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die midazolam (alle farmaceutische vormen en indicaties behalve oromucosale oplossing geïndiceerd voor de behandeling van langdurige, acute, convulsieve aanvallen) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

### Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen met een frequentie niet bekend:

#### Kounis-syndroom\*

De extra voetnoot dient onder de tabel te worden vermeld:

#### \* in het bijzonder na parenterale toediening

#### Bijsluiter

- Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

#### Orale formuleringen:

[...]

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Bij vatbare personen kunnen overgevoelighedsreacties en angio-oedeem optreden.

**Pijn op de borst als een teken van een ernstige allergische reactie die het Kounis-syndroom wordt genoemd, is waargenomen.**

#### Alle overige farmaceutische vormen (behalve orale formuleringen):

[...]

Stop met het gebruik van [productnaam] en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt. Deze kunnen levensbedreigend zijn en het kan zijn dat u dringende medische behandeling nodig heeft:

- Een ernstige allergische reactie (anafylactische shock). De symptomen kunnen bestaan uit plotselinge huiduitslag, uitslag met jeuk of bulten (galbulten) en zwelling van het gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam (angio-oedeem). Kortademigheid, piepende ademhaling en ademhalingsproblemen, **of een bleke huid, een zwakke en snelle hartslag, of een gevoel van verlies van bewustzijn** kunnen ook optreden. **Daarnaast kunt u last krijgen van pijn op de borst, die een teken kan zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie die het Kounis-syndroom wordt genoemd.**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:   | April 2023, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:  | 12 juni 2023                          |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 10 augustus 2023                      |