

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 Metyrapon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Basierend auf der kumulativen Überprüfung von Berichten hämatologischer Nebenwirkungen in der Sicherheitsdatenbank und die im Rahmen dieses PSURs zur Überprüfung eingereicht wurden, gab es eingeschränkte Informationen über Ereignisse von Knochenmarkversagen, während Zytopenieereignisse für 3 Blutzelllinien im Zusammenhang mit der Anwendung von Metyrapon berichtet wurden. Daher empfiehlt der PRAC, den Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu aktualisieren, um die Nebenwirkung "Knochenmarkversagen" durch "Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie" zu ersetzen (die Häufigkeit ist weiterhin nicht bekannt), was die berichteten hämatologischen Fälle besser beschreibt.

Basierend auf der Überprüfung von PSUR-Daten im Kontext von Fällen einer Metyrapon-Überdosis ist der PRAC der Ansicht, dass eine Aktualisierung des Abschnitts 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt ist, um die veralteten Informationen über die allgemeine Behandlung einer Überdosierung mittels Magenspülung und forciertem Erbrechen zu berichtigen, da diese Maßnahmen in den aktuellen Behandlungsrichtlinien für das routinemäßige Management von Vergiftungen nicht empfohlen werden.

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 Metyrapon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Metyrapon enthält/enhalten, 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 Metyrapon 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/n Nebenwirkung/en ist/sind unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit der Häufigkeit nicht bekannt zu überarbeiten:

Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie

Knochenmarkversagen

Packungsbeilage

Abschnitt 4

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- ~~Knochenmarkversagen (tritt bei Personen auf, die zu wenig rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen oder Blutplättchen produzieren.~~ **Abnahme der Menge an roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen im Blut.** Zu den Symptomen gehören: länger als normal anhaltende Blutungen oder Blutergüsse, Zahnfleisch-, Nasen- oder Hautblutung und anhaltende Müdigkeit, Kurzatmigkeit, ständig wiederkehrende Erkältungen).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.9

Die folgenden Informationen sollten unter der Zwischenüberschrift Behandlung überarbeitet werden:

Behandlung: Es gibt kein spezifisches Antidot. ~~Um die Resorption des Arzneimittels zu vermindern, sollte eine Magenspülung (nur bei schwerer Intoxikation und nur wenn die Maßnahme kurz nach der Einnahme erfolgen kann) durchgeführt und Erbrechen ausgelöst werden.~~ **Eine sofortige Behandlung ist beim Management einer Überdosis von Metyrapon unbedingt notwendig. Die Patienten müssen dringend ins Krankenhaus überwiesen werden, um sofort medizinische Hilfe zu erhalten. Eine Behandlung mit Aktivkohle kann in Betracht gezogen werden, wenn die Überdosis innerhalb von 1 Stunde eingenommen wurde.** Zusätzlich zu den allgemeinen Maßnahmen ist sofort eine hohe Dosis Hydrocortison zusammen mit i.v. Gabe von Kochsalz und Glucose zu verabreichen. Je nach klinischem Zustand des Patienten sind diese Maßnahmen bei Bedarf zu wiederholen. Der Blutdruck und das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht sollten einige Tage lang überwacht werden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge von Metopiron eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, oder begeben Sie sich in die nächstgelegene Notaufnahme, wenn Sie zu viele Kapseln eingenommen haben. Möglicherweise

treten Übelkeit, Magenschmerzen und/oder Durchfall bei Ihnen auf. Es kann auch sein, dass Ihnen schwindlig wird, dass Sie müde werden, Kopfschmerzen bekommen, zu schwitzen beginnen und dass Ihr Blutdruck steigt. Möglicherweise ~~muss Ihr Mageninhalt entleert~~ **müssen Sie Aktivkohle nehmen** und Hydrocortison ~~verabreicht werden~~ **erhalten**.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13.04.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12.06.2019