

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 la métyrapone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base de la revue cumulative des effets indésirables hématologiques rapportés dans la base de données de pharmacovigilance, et soumis pour analyse dans le cadre de ce PSUR, seules des informations limitées sont disponibles sur les cas d'insuffisance médullaire, alors que des cas de cytopénie dans trois lignées sanguines ont été rapportés en association avec la métyrapone. Par conséquent, le PRAC recommande une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP afin de remplacer l'effet indésirable « insuffisance médullaire » par « leucopénie, anémie, thrombocytopénie » (la fréquence restant indéterminée), ce qui permet de mieux décrire les cas hématologiques rapportés.

Sur la base de la revue des données du PSUR en relation avec des cas de surdosage de métyrapone, le PRAC considère qu'une mise à jour de la rubrique 4.9 du RCP est justifiée pour amender les informations caduques concernant le traitement général du surdosage par lavage gastrique et vomissements provoqués, ces mesures n'étant plus recommandées dans les directives thérapeutiques actuelles relatives à la prise en charge en routine d'une intoxication.

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 à la métyrapone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la métyrapone 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 seule évaluation sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la métyrapone 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 Etats 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

- Section 4.8

Le ou les effets indésirables suivants doivent être mis à jour dans la classe de systèmes d'organes (SOC) « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec une fréquence indéterminée :

leucopénie, anémie, thrombocytopénie

~~insuffisance médullaire~~

Notice

Section 4

Certains effets indésirables peuvent être graves :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- ~~Insuffisance médullaire (survient en cas de production de~~ **Diminution de la quantité de** globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes ~~en quantité insuffisante~~ **dans le sang,** les symptômes peuvent se manifester par : des saignements ou bleus (ecchymoses) qui durent plus longtemps que d'habitude, des saignements des gencives, du nez ou de la peau et un sentiment de fatigue ressenti la majeure partie du temps, un essoufflement, des rhumes récidivants).

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.9

Les informations suivantes doivent être mises à jour sous le sous-titre « Conduite à tenir » :

Conduite à tenir : Il n'existe pas d'antidote spécifique. ~~Un lavage gastrique (uniquement en cas d'intoxication grave et s'il peut être pratiqué peu après l'ingestion) et des vomissements provoqués doivent être utilisés pour diminuer l'absorption du médicament.~~ **La mise en place sans délai d'un traitement est essentielle dans la prise en charge du surdosage par la métyrapone. Les patients doivent être adressés en urgence à l'hôpital pour des soins médicaux immédiats. Un traitement par charbon activé peut être envisagé si le surdosage est survenu depuis moins d'une heure.** En plus des mesures générales, une dose élevée d'hydrocortisone doit être administrée immédiatement avec une perfusion IV de sérum physiologique et de glucose. Ce traitement doit être répété autant de fois que nécessaire selon l'état clinique du patient. La tension artérielle et l'équilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés pendant quelques jours.

Notice

- Section 3

Si vous avez pris plus de METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg, capsule molle que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de capsules, informez votre médecin ou infirmier/ère immédiatement ou allez au service des urgences le plus proche. Vous pourrez présenter des nausées et des douleurs d'estomac

et/ou une diarrhée. Vous pourrez également présenter des vertiges, une fatigue, des maux de tête, des sueurs et une augmentation de votre tension artérielle. ~~Un lavage gastrique pourra être nécessaire de même que l'administration d'~~**Il pourra être nécessaire de vous administrer du charbon activé et de l'**hydrocortisone.

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 de Février 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	13 avril 2019
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) :	12 juin 2019