

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metopirone 250 mg, pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Metopirone-kapseli sisältää 250 mg metyraponia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 0,71 mg natriumetyyliparahydroksibentsoaattia ja 0,35 mg natriumpropyyliparahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli.

Valkoinen tai kellertävän valkoinen, pitkänomainen, läpinäkymätön, pehmeä gelatiinikapseli, johon on punaisella musteella painettu toiselle puolelle ”HRA” ja jonka sisältö on hieman kellertävä, viskoosi tai hyytelömäinen.

Kapselin koko: pituus 18,5 mm, halkaisija 7,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diagnostinen koe ACTH:n puutteen havaitsemiseksi ja ACTH-riippuvaisen Cushingin oireyhtymän erotusdiagnostiikka.

Endogeenista Cushingin oireyhtymää sairastavien potilaiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Diagnostinen käyttö

(i) Lyhyt kerta-annos -koe – ACTH:n puutteen toteaminen

Koe voidaan tehdä avohoidossa. Kokeessa määritetään plasman 11-deoksikortisoli- ja/tai ACTH-pitoisuudet Metopironen kerta-annoksen jälkeen. Potilaalle annetaan 30 mg/kg (korkeintaan 3 g Metopironea) keskiyöllä jogurtin tai maidon kanssa, jotta pahoinvointi ja oksentelu on mahdollisimman vähäistä.

Pediatriset potilaat

Lapsille suositellaan käytettäväksi samaa annosta kuin aikuisille.

Määritykseen käytettävä verinäyte otetaan aikaisin aamulla (klo 7.30–8.00). Plasma jäädytetään niin pian kuin mahdollista. Verinäytteen oton jälkeen potilaalle annetaan profylaktinen 50 mg:n annos kortisoniasetaattia.

Tulkinta:

Normaaliarvot riippuvat menetelmästä, jota käytetään ACTH:n ja 11-deoksikortisolipitoisuuksien määrittämiseen. Normaaliin ACTH:n määrään viittaa yleensä se, että plasman ACTH kohoaa vähintään tasolle 44 pmol/l (200 ng/l) tai 11-deoksikortisoli kohoaa tasolle yli 0,2 mikromol/l (70 mikrog/l). Potilaat, joilla epäillään lisämunuaisen kuoren vajaatoimintaa, tulee varoimenpiteenä ottaa sairaalaan yöksi.

(ii) Usean annoksen koe – ACTH:n puutteen diagnoosi ja lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan erotusdiagnoosi Cushingin oireyhtymässä

Potilaan tulee olla sairaalassa. Kokeessa mitataan virtsan steroidipitoisuuksia. Ensimmäisenä päivänä määritetään perustasot koetta edeltävien 24 tunnin aikana. Toisena päivänä annetaan 500–750 mg Metopironea joka 4. tunti 24 tunnin ajan, jolloin kokonaisannos on 3,0–4,5 g. Vaikutus arvioidaan kahtena perättäisenä päivänä kahdesta 24 tunnin aikana kerätystä virtsanäytteestä. Metopironen maksimaalinen vaikutus virtsan steroideihin saavutetaan yleensä 24 tunnin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Annostusohjeet lapsille perustuvat rajalliseen tietoon. Lapsilla annoksen tulisi olla 15 mg/kg, vähintään 250 mg joka 4. tunti, 6 annosta.

Kapselit suositellaan otettavaksi maidon kanssa tai aterian jälkeen, jotta pahoinvointi ja oksentelu on mahdollisimman vähäistä.

Tulkinta:

ACTH:n puute:

Jos aivolisäkkeen etuosa toimii normaalisti, Metopirone aiheuttaa huomattavan 17-hydroksikortikosteroidien (17-OHCS) tai 17-ketogeenisten steroidien (17-KGS) lisääntymisen virtsassa (vähintään kaksinkertaiseksi lähtötasoihin verrattuna). Vasteen puuttuminen viittaa sekundaariseen lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnanvajakseen.

Cushingin oireyhtymä:

Normaalia suurempi 17-OHCS:n tai 17-KGS:n lisääntyminen virtsassa Metopironen annon jälkeen viittaa ACTH:n ylituotantoon, mikä on johtanut lisämunuaisen kuorikerroksen hyperplasiaan (Cushingin oireyhtymä). Tämän suuruinen lisääntyminen osoittaa, että kyseessä ei ole lisämunuaisen kuorikerroksen kortisolia itsenäisesti tuottava tuumori.

Terapeuttinen käyttö

Aikuiset

Cushingin oireyhtymän hoidossa metyraponin aloitusannos voi vaihdella välillä 250–1500 mg/vrk riippuen hyperkortisolismien vaikeusasteesta ja Cushingin oireyhtymän aiheuttajasta. Metyraponin aloitusannos voi olla 750 mg/vrk potilaille, joilla on kohtalainen Cushingin oireyhtymä. Potilaille, joilla on vaikea Cushingin oireyhtymä, aloitusannokset voivat olla suurempia, enintään 1500 mg/vrk. Pienempiä aloitusannoksia voidaan käyttää, jos kyseessä on lievä Cushingin tauti tai lisämunuaisen adenooma tai hyperplasia. Metyraponiannos sovitetaan yksilöllisesti potilaan tarpeiden ja hoidon siedettävyyden mukaan.

Tavallinen ylläpitoannos vaihtelee välillä 500–6000 mg/vrk. Annos annetaan jaettuna kolmeen tai neljään

osa-annokseen.

Vuorokausiannosta sovitaan muutaman päivän kuluttua siten, että plasman/seerumin kortisolipitoisuuksien keskiarvo ja/tai virtsan 24 tunnin vapaan kortisolin pitoisuus alenevat normaalitasolle, tai kunnes saavutetaan suurin siedetty metyraponiannos. Seerumin/plasman kortisolipitoisuuden keskiarvo voidaan laskea 5–6:sta päivän aikana otetusta plasma/seeruminäytteestä tai juuri ennen aamuannosta saaduista kortisolipitoisuuksista. Plasman/seerumin kortisolitasojen ja/tai virtsan 24 tunnin vapaan kortisolin tasojen määrittäminen on tarpeen kerran viikossa, jotta tiedetään, tarvitaanko annoksen sovitamista edelleen. Annoksen sovitamiseen kuluu tavallisesti 1–4 viikkoa. Kun kortisolipitoisuudet ovat optimaalisella tasolla, seuranta voidaan harventaa (yleensä kerran kuussa tai kahden kuukauden välein).

Fysiologinen kortikosteroidikorvaushoito voidaan yhdistää metyraponin aiheuttamaan täydelliseen kortisolin erityksen estämiseen (salpaus- ja korvaushoito). Tämä tulisi aloittaa, kun seerumin tai virtsan kortisoli on normaalitasolla ja metyraponiannoksia suurennetaan, jotta saadaan aikaan täydellinen kortisolin erityksen estyminen. Jos annosta suurennetaan nopeasti tai hoidetaan syklistä Cushingin oireyhtymää sairastavia potilaita, hoitoon voidaan liittää fysiologinen kortikosteroidin korvaushoito.

Erytvisryhmät

Pediatriset potilaat:

Lasten annostusohjeet perustuvat rajalliseen tietoon. Tapausselostuksissa ei ole käytetty erityisiä annostusohjeita hoidettaessa Cushingin oireyhtymää lapsilla. Annos täytyy sovitaa yksilöllisesti kortisolipitoisuuksien ja siedettävyyden mukaan.

Iäkkäät:

Sama annos kuin aikuisille. Tieto metyraponin käytöstä iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) on vähäistä. Kliinisen näytön perusteella ei tarvita erityisiä annostusohjeita missään käyttöaiheessa.

Antotapa

Kapselit tulee ottaa maidon kanssa tai aterian jälkeen, jotta voidaan vähentää heikentyneeseen imeytymiseen mahdollisesti johtavaa pahoinvointia ja oksentelua.

4.3 Vasta-aiheet

- Ilmeinen primaari lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diagnostinen käyttö

Metyraponin diagnostinen käyttö tulisi rajoittaa asianmukaisiin sairaaloihin.

Potilaat, joilla on alentunut lisämunuaisen erityskyky ja vakava hypopituitarismi

Lisämunuaisen kuorikerroksen kyky vastata eksogeeniseen ACTH:n tulisi osoittaa ennen Metopirone-testin tekemistä, koska Metopirone voi aiheuttaa akuutin lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan potilailla, joilla lisämunuaisen erityskyky on alentunut, sekä potilailla, joilla on laaja-alainen aivolisäkkeen vajaatoiminta. Koe on suoritettava sairaalassa potilasta tarkoin seuraten, jos epäillään lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla on usein viivästynyt vaste Metopironelle, koska maksavaurio pidentää plasman kortisolin eliminaation puoliintumisaikaa.

Potilaat, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta tai jotka käyttävät hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliiniin vaikuttavia lääkkeitä

Kilpirauhasen vajaatoiminnassa virtsan steroidipitoisuus voi kohota Metopirone-testissä hyvin hitaasti tai ei lainkaan. Ennen Metopirone-kokeen suorittamista aivolisäkkeen tai lisämunuaisen kuorikerroksen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää (ks. kohta 4.5). Jos lisämunuaisen kuorikerroksen tai aivolisäkkeen etuosan toiminta on heikentynyt enemmän kuin kokeen tulokset osoittavat, Metopirone voi saada aikaan ohimenevän lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan. Se voidaan korjata nopeasti antamalla kortikosteroideja asianmukaisina annoksina.

Terapeuttinen käyttö

Hypokortisolismi

Valmistetta käytetään vain alan specialistin valvonnassa, jolla on asianmukaiset mahdollisuudet seurata kliinisiä ja biokemiallisia vasteita. Metopirone-hoito aiheuttaa nopean kortisolipitoisuuksien alenemisen ja mahdollisesti kortisolin puutteen / lisämunuaisen kuorikerroksen laman. Sen vuoksi on välttämätöntä seurata potilasta ja kertoa hänelle kortisolin puutteen oireista ja löydöksistä (esim. heikotus, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, hyperkalemia, hyponatremia, hypoglykemia). Jos kortisolin puute on todettu, väliaikaisesti annettava steroidikorvaushoito (glukokortikoidikorvaushoito) ja/tai Metopirone-annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Mittausmenetelmät

Plasman/seerumin ja virtsan kortisolipitoisuuksien määrittämiseen suositellaan luotettavia määrittämenetelmiä, joilla ei ole ristireaktioita steroidien esiasteiden kanssa, kuten spesifinen immunologinen mittausmenetelmä tai nestekromatografia-massaspektrometria (LC-MS/MS), jotta tarkka metyraponiannoksen määrittäminen on mahdollista.

Potilaat, joilla on vaikea Cushingin oireyhtymä

Vaikean Cushingin oireyhtymän tiedetään lisäävän opportunististen infektioiden, kuten *Pneumocystis jirovecii*-pneumonian, riskiä hyperkortisolismiin immuunivastetta heikentävän ja tulehdusta ehkäisevän vaikutuksen vuoksi. Näillä potilailla infektioiden ilmaantumisesta on yleisesti pidettävä odotettavana, joten huolellinen seuranta on tarpeen. Sopivan ennaltaehkäisevän hoidon aloittamista voidaan harkita.

Hypertensio

Pitkäaikainen Metopirone-hoito voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista deoksikortikosteronin liiallisen erittymisen seurauksena.

Hypokalemia

Cushingin oireyhtymää sairastavilla potilailla ja Metopirone-hoidon aikana voi ilmetä hypokalemiaa. Kaliumpitoisuus on tarkistettava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Ennen Metopirone-hoitoa ja/tai hoidon aikana todettava hypokalemia pitää korjata.

QTc-ajan pidentyminen

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui metyraponihoitoa saavia Cushingin oireyhtymää sairastavia potilaita (PROMPT, prospektiivinen yksihaarainen avoin tutkimus, jonka turvallisuutta koskevassa tietoaineistossa oli 50 potilaan tiedot), kolmella potilaalla QTcF-aika pidentyi yli 60 millisekuntia ilman oireita. QTcF-aika ei pidentynyt yhdelläkään potilaalla yli 480 millisekuntia.

Metyraponia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ennestään oleellisia sydänsairauksia ja/tai elektrolyyttihäiriöitä. Jos Metopirone-hoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöitä, suositellaan EKG:n

ja elektrolyyttien seurantaa.

Apuaineet

Apuaineina käytetyt natriumetyyliiparahydroksibentsoaatti (E215) ja natriumpropyyliiparahydroksibentsoaatti (E217) voivat aiheuttaa allergisia, mahdollisesti viivästyneitä, reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyraponin interaktiopotentiaalia ei täysin tunneta, ja siksi on syytä noudattaa varovaisuutta, kun aloitetaan tai lopetetaan muiden lääkkeiden käyttö. Jos metyraponin tai muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden tehossa ja/tai turvallisuudessa havaitaan muutoksia, tulee ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Havaitut yhteisvaikutukset

Diagnostisessa käytössä havaittuja: Epilepsialääkkeet (esim. fenytoiini, barbituraatit), masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet (esim. amitriptyliini, klooripromatsiini, alpratsolaami), hypotalamus-aivolisäkeaksiin vaikuttavat hormonit, kortikosteroidit, kilpirauhasen liikatoiminnan lääkkeet ja syproheptadiini voivat vaikuttaa Metopirone-kokeen tuloksiin.

Jos näiden lääkkeiden käyttöä ei voi keskeyttää, Metopirone-kokeen tekemisen tarpeellisuus tulee arvioida uudelleen.

Mahdolliset yhteisvaikutukset

Metopirone voi lisätä parasetamolin (asetaminofeeni) toksisuutta ihmisillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja metyraponin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Metopironen käyttöä ei suositella diagnostisena testinä eikä endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon raskaana oleville naisille, ellei sen käytöstä mahdollisesti saatava hyöty ole mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi (missä tapauksessa verenpainetta tulee seurata ja kohonnut verenpaine hoitaa asianmukaisesti komplikaatioiden, kuten raskausmyrkytyksen, välttämiseksi), eikä myöskään naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Metyraponin on osoitettu läpäisevän sekä eläinten että ihmisen istukan. Näin ollen, jos Metopirone-hoitoa tarvitaan raskausaikana, vastasyntyneen kortisoli- ja elektrolyyttipitoisuuksia on seurattava syntymähetkellä ja viikko sen jälkeen tai siihen saakka, kun pitoisuudet korjaantuvat. Näin lasta voidaan seurata mahdollisen lisämunuaisten vajaatoiminnan riskin varalta (kohdussa altistuneilla vastasyntyneillä on harvoin raportoitu ohimeneviä pieniä kortisolipitoisuuksia). Glukokortikoidikorvaushoito voi olla tarpeen.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa metyraponin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Metopirone-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Metyraponin vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisillä ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Eläimillä metyraponilla on osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia spermatogeneesiin ja munasolujen follikkeleiden

kehitykseen; asianmukaisia hedelmällisyystutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metopironella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Metopirone voi aiheuttaa huimausta ja sedaatiota, eikä potilaiden pidä ajaa tai käyttää koneita ennen kuin nämä vaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuutta koskevat tiedot on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista julkaistusta kirjallisuudesta ja PROMPT-tutkimuksesta (prospektiivinen yksihaarainen avoin tutkimus, jonka turvallisuutta koskevassa tietoaaineistossa oli 50 potilaan tiedot). Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin ja käyttäen MedDRAn suositeltuja termejä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Elinjärjestelmäluokan yleisyys / Suositeltu termi		
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia, anemia, trombosytopenia
Umpieritys	Lisämunuaisten vajaatoiminta*		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu*	Hypokalemia	
Hermosto	Päänsärky* Huimaus*	Sedaatio	
Verisuonisto	Hypertensio	Hypotensio*	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi* Vatsakipu* Ripuli	Oksentelu*	
Maksa ja sappi			Suurentunut maksaentsyymipitoisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien ihottuma, kutina ja nokkosihottuma	Hirsutismi** Akne	Alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Lihaskipu	
Infektiot			<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia Perifeerinen edeema		

* Pääasiassa titrausjakson / annoksen suurentamisen aikana

** Raportoidut tapaukset ilmenivät PROMPT-tutkimuksessa 12–36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset: Akuutin Metopirone-myrkytyksen kliinisiä oireita ovat ruoansulatuselimistön oireet ja akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta.

Laboratoriolöydökset: hyponatremia, hypokloremia ja hyperkalemia. Insuliinilla tai oraalilla diabeteslääkkeillä hoidettujen potilaiden akuutit myrkytysoireet ja -löydökset voivat olla tavallista vaikeampia tai poikkeavia.

Hoito: Spesifistä antidoottia ei ole. Välitön hoito on välttämätöntä metyraponyyliannostuksen hoidossa; potilaat on lähetettävä kiireellisesti sairaalaan saamaan välitöntä hoitoa. Aktiivihiihoitoa voidaan harkita, jos yliannostuksen ottamisesta on alle 1 tunti. Yleisten toimenpiteiden lisäksi tulisi antaa välittömästi suuri annos hydrokortisonia yhdessä laskimoon annetun suolaliuoksen ja glukoosin kanssa. Tämä tulee toistaa tarvittaessa potilaan kliinisen tilan mukaan. Muutaman päivän ajan tulee seurata verenpainetta ja elektrolyyttitasapainoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset aineet, aivolisäkkeen toimintakokeet, ATC-koodi: V04CD01

Metopirone vaikuttaa estämällä lisämunuaisen kortikosteroidien synteesiä. Se vähentää kortisolin ja kortikosteronin tuotantoa estämällä 11 β -hydroksylaatiota lisämunuaisen kuorikerroksessa. Kortisolin voimakkaan estävän palautemekanismin poistaminen saa aikaan kortikotropiinin (ACTH) tuotannon lisääntymisen aivolisäkkeessä. Jatkuva kortisolin ja kortikosteronin tuotantoon osallistuvien entsyymien esto saa aikaan niiden välittömien esiasteiden, 11-deoksikortisolin ja deoksikortikosteronin, lisämunuais erityyksen huomattavan lisääntymisen. 11-deoksikortisoli ja deoksikortikosteroni ovat heikkoja ACTH:n vapautumisen estäjiä ja niiden steroidien pitoisuudet kohoavat vastaavasti plasmassa ja niiden metaboliittien pitoisuudet virtsassa. Kyseiset metaboliitit voidaan määrittää helposti mittaamalla virtsan 17-hydroksikortikosteroidit (17-OHCS) tai 17-ketogeeniset steroidit (17-KGS). Metopironea käytetään diagnostisena kokeena näiden vaikutusten takia, jolloin plasman 11-deoksikortisoli ja virtsan 17-OHCS mitataan aivolisäkkeen ACTH-vasteen osoittamiseksi. Metopirone voi lisäksi estää aldosteronin tuotantoa, mikä johtaa lievään natriureesiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu metyraponi imeytyy nopeasti ja eliminoituu nopeasti plasmasta.

Imeytyminen

Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tavallisesti tunnin kuluttua oraalisesta annosta.

Jakautuminen

750 mg:n annoksen jälkeen huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa on 3,7 mikrog/ml, mikä alenee pitoisuuteen 0,5 mikrog/ml 4 tuntia annon jälkeen.

Biotransformaatio

Metyrapoli, metyraponin pelkistynyt muoto, on pääasiallinen aktiivinen metaboliitti. Kahdeksan tuntia suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen metyraponin suhde metyrapoliin plasmassa on 1:1,5. Metyrapoli eliminoituu plasmasta noin kaksikertaa hitaammin kuin metyraponi.

Eliminaatio

Suun kautta otetun metyraponin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. 72 tuntia ensimmäisen päivittäisen 4,5 g:n Metopirone-annoksen (750 mg joka 4. tunti) jälkeen 5,3 % kokonaisannoksesta oli erittynyt virtsaan metyraponina (9,2 % vapaana ja 90,8 % konjugoituneena glukuronihappoon), ja 38,5 % metyrapolina, pääasiallisena aktiivisena metaboliittina (8,1 % vapaana ja 91,9 % konjugoituneena glukuronihappoon).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metopironen (metyraponi) tavanomaisten kerta-annosten ja toistuvien annosten toksisuustutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Metyraponi ei ollut mutageeninen tai genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-koejärjestelyissä. Metopironella ei ole tehty teratogeenisuuden ja postnataalisen kehityksen arviointiin riittäviä lisääntymistutkimuksia eläimillä. Metyraponi estää testosteronin tuotantoa jyrssiöiden, koirien ja kädellisten uroksilla, ja vaikuttaa rotan munasarjojen granuloosa- ja teekasolujen steroidogeneesiin. Näitä muutoksia ei nähty eläimillä, joille annettiin sekä metyraponia että kortikosteronia, ja niiden arvioitiin sen vuoksi johtuvan metyraponin kortikosteronin synteesiä estävästä vaikutuksesta. Uroskoirille 40 vrk ja langureille 30 vrk annettu metyraponi aiheutti huomattavaa spermatogonisolujen, spermatoosyyttien ja siittiöiden katoa. Nuorilla hiirillä (30 vrk:n ikäisiä), joita oli hoidettu metyraponilla 21 vrk, havaittiin alikehittynyt kohtu ja surkastuneita tertiäjärisiä follikkeleita munasarjoissa. Näiden löydösten merkitys Cushingin oireyhtymää sairastaville potilaille ei ole toistaiseksi selvä. Kaniinitutkimuksessa metyraponin on osoitettu läpäisevän istukan. Tällä hetkellä ei ole saatavilla prekliinisiä Metopironen karsinogeenista potentiaalia selvittäviä tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyylivanilliini

Liivate

Glyseroli

Makrogoli 400

Makrogoli 4000

P-metoksisetofenoni

Natriumetyyliparahydroksibentsoaatti (E215)

Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217)

Titaanidioksidi (E171)

Puhdistettu vesi

Painomuste (punainen):

Karmiini (E120)
Alumiinikloridiheksahydraatti
Natriumhydroksidi
Hypromelloosi
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Avaamisen jälkeen: 2 kuukautta

6.4 Säilytys

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on turvasinetillinen kierrekorkki. Pakkauskoko: 50 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31918

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metopirone 250 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Metopirone-kapsel innehåller 250 mg metyrapon.

Hjälpämnen med känd effekt

En kapsel innehåller 0,71 mg natriumetylparahydroxibensoat och 0,35 mg natriumpropylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

Vit till gulaktigt vit, avlång, ogenomskinlig, mjuk gelatinkapsel med "HRA" tryckt med röd textfärg på ena sidan och ett svagt gulaktigt visköst till geléaktigt innehåll.

Kapselstorlek: längd 18,5 mm, diameter 7,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Används som ett diagnostiskt test för ACTH-insufficiens och för differentialdiagnos av ACTH-beroende Cushings syndrom.

För behandling av patienter med endogent Cushings syndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Diagnostiska användningsområden

(i) Kort singeldostest - diagnos av ACTH-insufficiens

Testet kan utföras på ambulatorisk basis. I detta test bestäms 11-desoxikortisol- och/eller ACTH-nivåerna i plasma efter en singeldos av Metopirone. Patienten ges 30 mg/kg (maximalt 3 g Metopirone) vid midnatt med yoghurt eller mjölk för att minimera illamående och kräkningar.

Pediatrisk population

Samma dos som för vuxna rekommenderas för barn.

Blodproven för analysen tas tidigt på morgonen (kl. 7.30 – 8.00). Plasman ska frysas in så snart som möjligt. Patienten ges sedan en profylaktisk dos på 50 mg kortisonacetat.

Bedömning:

Normala värden är beroende av metoden som används för att bestämma ACTH- och 11-desoxikortisolnivåerna. En intakt ACTH-reserv kännetecknas i allmänhet av en ökning av ACTH i plasma till åtminstone 44 pmol/l (200 ng/l) eller en ökning av 11-desoxikortisol till över 0,2 µmol/l (70 µg/l). Patienter med misstänkt binjurebarkssvikt ska läggas in på sjukhus som en försiktighetsåtgärd.

(ii) Flerdostest – diagnos av ACTH-insufficiens och differentialdiagnos av hyperfunktion av binjurebark vid Cushings syndrom.

Patienten måste läggas in på sjukhus. I detta test mäts steroidnivåerna i urin. Första dagen bestäms utgångsvärdena för de 24 timmar som föregår testet. Andra dagen administreras 500-750 mg Metopirone var fjärde timme i 24 timmar, vilket ger en total dos på 3,0-4,5 g. Effekten bedöms i två på varandra följande 24-timmars urinprover. Den maximala effekten av Metopirone på steroidvärdena i urin uppnås oftast inom följande 24 timmar.

Pediatrik population

Dosrekommendationerna för pediatrik population baserar sig på begränsade uppgifter. Hos barn ska dosen vara 15 mg/kg kroppsvikt med en minimum dos på 250 mg var fjärde timme i 6 doser.

Det rekommenderas att kapslarna tas tillsammans med mjölk eller efter en måltid för att minimera illamående och kräkningar.

Bedömning:

ACTH-brist:

Om den främre hypofysen fungerar normalt ger Metopirone upphov till en markerad ökning av 17-hydroxikortikosteroiderna (17-OHCS) eller 17-ketosteroiderna (17-KGS) i urinen (till åtminstone två gånger utgångsvärdena). Brist på svar tyder på sekundär binjurebarkssvikt.

Cushings syndrom:

En överdriven ökning av 17-OHCS eller 17-KGS i urinen efter administrering av Metopirone tyder på överproduktion av ACTH vilket har lett till binjurebarkshyperplasi (Cushings syndrom). En sådan ökning kan tas som en antydning på att det inte förekommer någon binjurebarkstumör som självständigt producerar kortisol.

Terapeutisk användning

Vuxna

För behandlingen av Cushings syndrom kan initialdosen metyrapon variera mellan 250 och 1 500 mg/dag beroende på svårighetsgraden av hyperkortisolism och orsaken till Cushings syndrom.

Metyrapon kan inledas med doser på 750 mg/dag för patienter med måttligt Cushings syndrom. För patienter med svårt Cushings syndrom kan den inledande dosen vara högre, upp till 1 500 mg/dag. Lägre startdoser kan användas i fall av mild Cushings syndrom eller binjureadenom eller hyperplasi. Dosen metyrapon ska justeras på individuell basis enligt patientens behov och beroende på tolerabilitet.

Den vanliga underhållsdosen varierar mellan 500 och 6 000 mg/dag. Dosen ska ges uppdelad på tre eller fyra doser.

Den dagliga dosen ska justeras efter ett par dagar med siktet inställt på att sänka medelnivåerna på plasma/serum kortisol och/eller de 24 timmars fria kortisolnivåerna i urin till normala målvärden eller tills

den maximala tolererade dosen metyrapon uppnås. Medelnivåerna för serum/plasma kortisolet kan beräknas från medeltalet för 5 till 6 plasma/serum prover som erhållits under en dag eller från kortisolnivåerna som erhållits precis före morgondosen. Övervakning av kortisolnivåerna i plasma/serum och/eller av de 24-timmars fria kortisolnivåerna en gång i veckan i urin är nödvändiga för att vid behov kunna utföra vidare dosjusteringar. Dosjusteringsperioden är vanligtvis 1 till 4 veckor. När kortisolnivåerna är nära de optimala nivåerna är längre perioder (i allmänhet en gång i månaden eller varannan månad) tillräckliga för övervakningen.

En fysiologisk ersättningsbehandling med kortikosteroid kan kombineras med en fullständig kortisolblockering orsakad av metyrapon (blockera-och-ersätt regim). Denna ska inledas när kortisolet i serum eller urin är inom normalområdet och metyrapondoserna ökas för att uppnå fullständig hämning av kortisolutsöndringen. I fall av en snabb doseskalering eller för patienter med cykliskt Cushings syndrom kan en fysiologisk ersättningsbehandling av kortikosteroid tilläggas.

Speciella populationer

Pediatrik population:

Dosrekommendationerna för barn baserar sig på begränsade data. I fallrapporter har det inte använts specifika dosrekommendationer för pediatrik användning vid behandlingen av Cushings syndrom. Dosen ska justeras på en individuell basis som en funktion av kortisolnivåerna och tolerabilitet.

Äldre:

Dos som för vuxna. Det finns begränsad information om användningen av metyrapon hos äldre (≥ 65 år ålder). Klinisk evidens tyder på att det inte behövs någon speciell dosrekommendation vid någon av indikationerna.

Administreringssätt

Kapslarna ska tas tillsammans med mjölk eller efter en måltid för att minimera illamående och kräkningar vilket kan leda till försämrad absorption.

4.3 Kontraindikationer

- Manifesterad primär binjurebarkssvikt.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Diagnostiska användningsområden

Diagnostiskt test med metyrapon ska begränsas till remissjukhuscentra.

Patienter med minskad binjuresekretionskapacitet och allvarlig hypopituitarism

Binjurebarkens förmåga att svara på exogent ACTH ska påvisas innan Metopirone används som ett test då Metopirone kan inducera akut binjurebarksinsufficiens hos såväl patienter med nedsatt binjuresekretionsförmåga som patienter med total hypofysinsufficiens. Testet ska utföras på sjukhus med noggrann uppföljning i fall av misstänkt binjurebarkssvikt.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med levercirros visar ofta ett fördröjt svar på Metopirone på grund av att leverskada försenar kortisolets elimineringshalveringstid i plasma.

Patienter med hypotyroidism eller som tar läkemedel som påverkar hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln.

I fall av nedsatt funktion i sköldkörteln kan steroidnivåerna i urin stiga mycket långsamt eller inte alls som svar på Metopirone. Innan Metopirone-testet utförs ska läkemedel som påverkar hypofys- eller binjurebarksfunktionen sättas ut (se avsnitt 4.5). Om binjurebarksfunktionen eller den främre hypofysens funktion är gravare nedsatt än vad resultaten från testet antyder kan Metopirone utlösa övergående binjurebarkssvikt. Detta kan snabbt korrigeras genom att ge lämpliga doser kortikosteroider.

Terapeutisk användning

Hypokortisolism

Produkten används endast under överinseende av specialister som har tillgång till lämpliga resurser för övervakning av kliniska och biokemiska svar. Behandling med Metopirone leder till en snabb sänkning av nivåerna av cirkulerande kortisol och potentiellt till hypokortisolism/hypoadrenalism. Det är därför nödvändigt att övervaka och lära patienterna känna igen de tecken och symptom som är associerade med hypokortisolism (t.ex. kraflöshet, trötthet, aptitlöshet, illamående, kräkning, hypotoni, hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi). Vid dokumenterad hypokortisolism kan det vara nödvändigt att tillfälligt sätta in exogen steroid-(glukokortikoid)-ersättning och/eller sänka dosen eller avbryta behandlingen med Metopirone.

Analysmetoder

En pålitlig analysmetod utan korsreaktivitet med prekursorer till steroider rekommenderas för att möjliggöra riktig justering av metyrapondosen, såsom en specifik immunanalys eller en vätskekromatografi-masspektrometri (LC-MS/MS)-metod, för att mäta kortisolnivåer i plasma/serum och urin.

Patienter med svårt Cushings syndrom

Svårt Cushings syndrom är känt för att öka risken för opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni på grund av immunsuppression och antiinflammatorisk effekt av hyperkortisolism. I allmänhet är infektion att förvänta hos sådana patienter och noggrann hantering rekommenderas. Insättning av lämplig profylaktisk behandling kan övervägas.

Hypertoni

Långtidsbehandling med Metopirone kan orsaka hypertoni som resultat av överdriven utsöndring av desoxikortikosteron.

Hypokalemi

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med Cushings syndrom och under behandling med Metopirone. Kaliumnivåerna ska kontrolleras innan behandlingen påbörjas och övervakas regelbundet under behandlingen.

Eventuell hypokalemi före administrering av Metopirone och/eller under behandlingen ska korrigeras.

QTc-förlängning

I en klinisk studie utförd på patienter med Cushings syndrom behandlade med metyrapon (PROMPT, prospektiv enarmad, öppen studie, 50 patienter inkluderade i säkerhetspopulationen) hade tre patienter en asymtomatisk ökning av QTcF-intervallet över 60 ms. Ingen patient hade en ökning av QTcF-intervallet över 480 ms.

Metyrapon ska användas med försiktighet till patienter med relevanta redan existerande hjärtsjukdomar och/eller elektrolytrubbningar. Om tecken på hjärtarytmi uppträder under behandling med Metopirone rekommenderas övervakning av EKG och elektrolyter.

Hjälpämnen

Hjälpämnena natriumetylparahydroxibensoat (E215) och natriumpropylparahydroxibensoat (E217) kan ge upphov till allergiska reaktioner som kan vara fördröjda.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metyrapons interaktionspotential är delvis okänd och därför rekommenderas försiktighet då behandlingen med andra läkemedel inleds eller avslutas. Om förändringar i metyrapons effekt och/eller säkerhetsprofil eller det samtidiga läkemedlet syns ska lämpliga åtgärder vidtas.

Observerade interaktioner

I relation till användning som diagnostiskt hjälpmedel: Antikonvulsiva läkemedel (t.ex. fenytoin, barbiturater), antidepressiva och neuroleptika (t.ex. amitriptylin, klorpromazin, alprazolam), hormoner som påverkar hypotalamus-hypofys-axeln, kortikosteroider, antityreoida substanser och cyproheptadin kan påverka Metopirone-testets resultat.

Om dessa läkemedel inte kan utsättas ska nödvändigheten av att utföra testet med Metopirone övervägas.

Eventuella interaktioner

Metopirone kan förstärka paracetamols (acetaminofen) toxicitet hos människa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av metyrapon hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Metopirone rekommenderas inte under graviditeten när det används som ett diagnostiskt test eller för vård av endogent Cushings syndrom om inte den potentiella nyttan överväger riskerna (i detta fall ska blodtrycket övervakas och hypertoni skötas på lämpligt sätt för att undvika komplikationer såsom preeklampsi) och inte för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Transplacentär passage av metyrapon har visats hos djur och människa. Om Metopirone är nödvändigt under graviditet, ska därför kortisol- och elektrolytnivåer hos nyfödda övervakas vid födseln och veckan efter eller fram till att tillståndet gått över, för att övervaka den potentiella risken för binjureinsufficiens (sällsynta fall av övergående lågt kortisol har rapporterats hos nyfödda exponerade *in utero*). Glukokortikoidersättning kan behövas.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om metyrapon utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amningen ska avbrytas under behandling med Metopirone.

Fertilitet

Metyrapons effekt på human fertilitet har inte undersökts i kliniska studier. Hos djur har metyrapon visat sig ha skadliga effekter på spermatogenes och ovariell follikulär utveckling; inga formella fertilitetsstudier har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metopirone har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då Metopirone kan orsaka yrsel och dåsighet ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner innan dessa effekter har gått över.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsdata kommer från spontana rapporter och publicerad litteratur samt PROMPT-studien (en prospektiv enarmad, öppen studie med 50 patienter inkluderade i säkerhetspopulationen). Biverkningarna är listade i Tabell 1 efter MedDRA-systemets klassificering av organsystem och föredragna termer enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvensklassificering av organsystem/föredragen term		
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, anemi, trombocytopeni
Endokrina systemet	Binjureinsufficiens*		
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit*	Hypokalemi	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* Yrsel*	Dåsighet	
Blodkärl	Hypertoni	Hypotoni*	
Magtarmkanalen	Illamående* Buksmärt* Diarré	Kräkning*	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzzymer
Hud och subkutan vävnad	Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, klåda och urtikaria	Hirsutism** Akne	Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Myalgi	
Infektioner och infestationer			<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Astenitillstånd Perifert ödem		

* Huvudsakligen under titreringsperiod/dosökning

** Rapporterade fall inträffade i PROMPT-studien efter en behandlingstid på 12 till 36 veckor

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonalen uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom: Den kliniska bilden av akut Metopirone-förgiftning karakteriseras av mag-tarmkanal symtom och akut binjurebarkssvikt.

Laboratorieresultat: hyponatremi, hypokloremi och hyperkalemi. Hos patienter som behandlas med insulin eller orala antidiabetika kan tecknen och symtomen på akut förgiftning med Metopirone försvåras eller modifieras.

Behandling: Det finns ingen specifik antidot. Omedelbar behandling är viktig i handläggningen av en metyraponöverdos; patienten ska akut remitteras till sjukhus för omedelbart medicinskt omhändertagande. Behandling med aktivt kol kan övervägas, om överdosen intagits högst 1 timme tidigare. Förutom de allmänna åtgärderna ska en stor dos hydrokortison omedelbart administreras tillsammans med intravenös saltlösning och glukos. Detta ska upprepas enligt behov i enlighet med patientens kliniska tillstånd. Under några dagar ska blodtrycket och vätske- och elektrolytbalansen övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiskt medel, medel för hypofysfunktionsprov, ATC-kod: V04CD01

Metopirone verkar genom att inhibera kortikosteroidsyntesen i binjuren. Det minskar produktionen av kortisol och kortikosteron genom att inhibera 11 β -hydroxyleringsreaktionen i binjurebarken. Avlägsnandet av den starka inhibitoriska feedbackmekanismen som kortisol utövar resulterar i en ökning av hypofysens produktion av binjurebarkshormon (ACTH). Fortsatt blockering av de enzymatiska stegen som leder till produktion av kortisol och kortikosteron ger en markerad ökning av sekretionen av binjurebarkens direkta prekursorer, 11-desoxikortisol och desoxikortikosteron, vilka är svaga hämmare av ACTH-utsöndringen, och en motsvarande ökning i plasmanivåerna av dessa steroider och deras metaboliter i urinen. Dessa metaboliter kan enkelt bestämmas genom att mäta 17-hydroxykortikosteroider (17-OHCS) eller 17-ketosteroider (17-KGS) i urin. Metopirone används som ett diagnostiskt test på basen av dessa egenskaper med 11-desoxikortisol i plasma och 17-OHCS i urin mätt som ett index av hypofysens ACTH-svar. Metopirone kan också undertrycka biosyntes av aldosteron, vilket inducerar mild natriures.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metyrapon absorberas och elimineras snabbt från plasma efter oral administrering.

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer uppnås vanligtvis en timme efter oral administrering.

Distribution

Efter administrering av 750 mg är medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen 3,7 µg/ml och sjunker till 0,5 µg/ml 4 timmar efter administreringen.

Metabolism

Metyrapol, den reducerade formen av metyrapon, är den viktigaste aktiva metaboliten. Åtta timmar efter en enkel oral dos är förhållandet mellan metyrapon och metyrapol i plasma 1: 1,5. Det tar cirka dubbelt så lång tid för metyrapol att elimineras från plasma än för metyrapon.

Eliminering

Metyrapons halveringstid för eliminering i plasma är cirka 2 timmar, efter oral administrering. Sjuttiofyra timmar efter den första dagliga dosen på 4,5 g Metopirone (750 mg var fjärde timme) utsöndrades 5,3 % av den totala dosen i urinen som metyrapon (9,2 % i fri form och 90,8 % konjugerat med glukuronsyra) och 38,5 % i form av metyrapol, den främsta aktiva metaboliten, (8,1 % i fri form och 91,9 % konjugerat med glukuronsyra).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter om Metopirone (metyrapon) visar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella toxicitetsstudier med enkel eller upprepad dos. Metyrapon var inte mutagent eller genotoxiskt i *in vitro* och *in vivo* testsystem. Djurstudier med Metopirone vad gäller reproduktion är otillräckliga för utvärdering av teratogenicitet och postnatal utveckling. Metyrapon inhiberar testosteronsyntesen hos gnagare, hundar och icke-humana primater av hankön och påverkar steroidgenes i ovariala granulosa- och tekaceller hos råttor. Dessa effekter eliminerades hos djur som samtidigt administrerades med metyrapon och kortikosteron och kunde därför anses bero på metyraponhämning av kortikosteronsyntesen. Behandling av hundar och hulmaner av hankön i respektive 40 eller 30 dagar orsakade en märkbar förlust av spermatogoner, spermatocyter och spermatozoer. Unga möss (30 dagar gamla) som behandlats med metyrapon i 20 dagar visade såväl underutvecklade uteri som atretiska tertiära folliklar i ovariet. Relevansen av dessa resultat för patienterna med Cushings syndrom är för närvarande inte tydlig. I en studie med kaniner har metyrapon visat sig gå över i placenta. För närvarande finns det inte några tillgängliga prekliniska studier som utförts för att undersöka Metopirones karcinogena potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylvanillin
Gelatin
Glycerol
Makrogol 400
Makrogol 4000
P-metoxiacetofenon
Natriumetylparahydroxibensoat (E215)
Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Trycksvärta (Röd):

Karminsyra (E120)
Aluminiumkloridhexahydrat
Natriumhydroxid
Hypromellos

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande: 2 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med garantiförseglad skruvkork.

Förpackningsstorlek: 50 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31918

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.05.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 23.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.06.2022