

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

I. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metopirone, 250 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 250 mg metyraponu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna kapsułka zawiera 0,71 mg etylu parahydroksybenzoesu sodowego i 0,35 mg propylu parahydroksybenzoesu sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Biała lub żółtawobiała, podłużna, nieprzezroczysta, miękka kapsułka żelatynowa z nadrukowanym czerwonym tuszem oznakowaniem „HRA“ po jednej stronie, z lekko żółtawą lepką lub żelową zawartością.

Wielkość kapsułki: długość 18,5 mm; średnica 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga.

W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zastosowania diagnostyczne

(i) Krótki test po podaniu pojedynczej dawki – rozpoznanie niedoboru ACTH

Badanie można wykonać w warunkach ambulatoryjnych. Podczas tego badania oznaczane są stężenia 11- deoksykortyzolu i(lub) ACTH w osoczu po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Metopirone. Pacjent przyjmuje o północy Metopirone w dawce 30 mg/kg mc. (maksymalnie 3 g) wraz z jogurtem lub mlekiem, aby ograniczyć nudności i wymioty.

Dzieci i młodzież:

U dzieci zalecana jest taka sama dawka produktu leczniczego, jak u dorosłych.

Próbka krwi do analizy jest pobierana wcześniej rano (w godzinach 7:30 – 8:00). Należy jak najszybciej zamrozić próbkę osocza. Następnie pacjent otrzymuje profilaktyczną dawkę 50 mg octanu kortyzonu.

Ocena:

Prawidłowe wartości zależą od metody użytej do oznaczenia stężeń ACTH i 11-deoksykortyzolu. Zwiększenie stężenia ACTH w osoczu do co najmniej 44 pmol/l (200 ng/l) lub zwiększenie stężenia 11-deoksykortyzolu do ponad 0,2 μ mol/l (70 μ g/l) zazwyczaj wskazuje na niezmienny zapas ACTH. W ramach środków ostrożności pacjenci z podejrzeniem zaburzeń czynności kory nadnerczy powinni być hospitalizowani przez noc.

(ii) Test po podaniu wielokrotnym – rozpoznanie niedoboru ACTH i diagnostyka różnicująca nadczynności kory nadnerczy w zespole Cushinga.

Pacjent musi być hospitalizowany. Podczas tego badania mierzone są stężenia steroidów w moczu. W pierwszym dniu ustalane są wartości początkowe dla 24 godzin poprzedzających badanie. W drugim dniu produkt leczniczy Metopirone jest podawany w dawce 500-750 mg co 4 godziny przez 24 godziny, łączna dawka wynosi 3,0 – 4,5 g. Działanie jest oceniane w dwóch próbkach z dwóch zbiórek dobowych moczu. Maksymalne działanie produktu leczniczego Metopirone na stężenie steroidów w moczu powinno być osiągnięte w ciągu kolejnej doby.

Dzieci i młodzież:

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży opierają się na ograniczonych danych. U dzieci należy stosować dawkę 15 mg/kg mc., przy minimalnej dawce wynoszącej 250 mg co 4 godziny dla 6 dawek.

Zaleca się, aby pacjenci przyjmowali kapsułki z mlekiem lub po posiłku, aby zminimalizować nudności i wymioty.

Ocena:

Niedobór ACTH:

Jeśli przedni płat przysadki funkcjonuje prawidłowo, produkt leczniczy Metopirone powoduje znaczne zwiększenie zawartości 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS) lub 17 ketosteroidów (17-KGS) w moczu (do co najmniej dwukrotnego stężenia początkowego). Brak reakcji wskazuje na wtórne zaburzenia czynności kory nadnerczy.

Zespół Cushinga:

Nadmierne zwiększenie stężenia 17-OHCS lub 17-KGS w moczu po podaniu produktu leczniczego Metopirone wskazuje na nadmierne wydzielanie ACTH, które doprowadziło do przerostu kory nadnerczy (zespół Cushinga). Taki zwiększenie może wskazywać na brak guza kory nadnerczy wytwarzającego kortyzol autonomicznie.

Zastosowanie lecznicze

Dorośli

W leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa metyraponu może mieścić się w zakresie od 250 do 1500 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. U pacjentów z umiarkowanym zespołem Cushinga leczenie metyraponem można rozpocząć od dawki 750 mg/dobę. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga, gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy.

Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego.

Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Dawkę dobową należy dostosować po kilku dniach mając na celu obniżenie średnich stężeń kortyzolu w osoczu/surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w zbiorce dobowej moczu do prawidłowej wartości docelowej lub do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki metyraponu. Średnie stężenia kortyzolu w surowicy/osoczu można obliczyć na podstawie średnich z 5 lub 6 próbek osocza/surowicy pobranych w ciągu dnia lub na podstawie stężeń kortyzolu otrzymanych przed podaniem porannej dawki. Cotygodniowe monitorowanie stężeń kortyzolu w osoczu/surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu jest konieczne dla umożliwienia dalszego dostosowania dawki w razie konieczności. Okres dobierania dawki wynosi zwykle od 1 do 4 tygodni. Kiedy stężenia kortyzolu są bliskie optymalnym, do obserwacji wystarczą dłuższe odstępy czasowe (zwykle raz w miesiącu lub co 2 miesiące).

Do pełnej blokady kortyzolu za pomocą metyraponu może być dodana terapia zastępcza, polegająca na podawaniu fizjologicznych dawek kortykosteroidów (schemat blokowania i terapii zastępczej). Należy ją rozpocząć, kiedy stężenie kortyzolu w surowicy lub moczu mieści się w prawidłowym zakresie, a dawki metyraponu są zwiększane w celu osiągnięcia pełnego zahamowania wydzielania kortyzolu. W przypadku szybkiego zwiększania dawki lub pacjentów z cyklicznym zespołem Cushinga, można dodać terapię zastępczą fizjologicznymi dawkami kortykosteroidów.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży opierają się na ograniczonych danych. Opisy przypadków wykazały, że nie ma określonych zaleceń dawkowania do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu Cushinga. Dawkę należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o stężenia kortyzolu i tolerancję produktu leczniczego przez pacjenta.

Populacja pacjentów w podeszłym wieku:

Dawkowanie jak u pacjentów dorosłych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania metyraponu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Kliniczne dowody wskazują, że nie są wymagane zalecenia specjalnego dawkowania we wszystkich wskazaniach.

Sposób podawania

Kapsułki należy przyjmować popijając je mlekiem lub wraz z posiłkiem w celu ograniczenia nudności i wymiotów, które mogą powodować gorsze wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

- Objawy pierwotnych zaburzeń czynności kory nadnerczy.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zastosowania diagnostyczne

Użycie testu diagnostycznego z użyciem metyraponu powinno być ograniczone do referencyjnych ośrodków szpitalnych.

Pacjenci z ograniczoną zdolnością wydzielniczą nadnerczy i ciężką niedoczynnością przysadki

Zdolność kory nadnerczy do odpowiedzi na egzogenne ACTH należy wykazać przed zastosowaniem testu z użyciem produktu leczniczego Metopirone, ponieważ Metopirone może powodować ostre zaburzenia czynności nadnerczy u pacjentów z obniżoną zdolnością wydzielniczą nadnerczy oraz u pacjentów z ogólną niedoczynnością przysadki. Badanie należy przeprowadzić w szpitalu wraz ze ścisłą obserwacją pacjenta, w przypadku podejrzenia zaburzeń czynności nadnerczy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby często występuje opóźniona odpowiedź na produkt leczniczy Metopirone w związku z uszkodzeniem wątroby opóźniającym okres półtrwania kortyzolu w osoczu.

Pacjenci z niedoczynnością tarczycy lub przyjmujący leki wpływające na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową

W przypadku niedoczynności tarczycy, stężenia steroidów w moczu w odpowiedzi na produkt leczniczy Metopirone mogą zwiększać się bardzo wolno albo w ogóle mogą się nie zwiększać. Przed przeprowadzeniem badania z produktem leczniczym Metopirone, należy odstawić leki wpływające na czynność przysadki lub kory nadnerczy (patrz punkt 4.5). Jeśli czynność kory nadnerczy lub przedniego płata przysadki jest silniej zaburzona niż wskazują wyniki badania, wówczas produkt leczniczy Metopirone może wywołać przemijającą niewydolność kory nadnerczy. Można szybko korygować taki stan, podając odpowiednie dawki kortykosteroidów.

Zastosowanie lecznicze**Hipokortyzolizm**

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarzy specjalistów, w placówce dysponującej odpowiednim zapleczem umożliwiającym monitorowanie odpowiedzi klinicznej i działania biochemicznego produktu. Leczenie produktem leczniczym Metopirone prowadzi do szybkiego zmniejszenia stężenia krążącego kortyzolu i potencjalnie do hipokortyzolizmu/hipoadrenalizmu. Dlatego niezbędne jest monitorowanie pacjentów i poinformowanie ich w zakresie rozpoznawania objawów i oznak związanych z hipokortyzolizmem (np. osłabienie, męczliwość, jadłowstręt, nudności, wymioty, niedociśnienie, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku udokumentowanego hipokortyzolizmu może być konieczne krótkotrwałe podawanie terapii zastępczej egzogennym steroidem (glikokortykosteroid) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Metopirone.

Metody analityczne

W celu umożliwienia dobrania dokładnej dawki metyraponu do pomiaru stężenia kortyzolu w osoczu/surowicy i w moczu zaleca się stosowanie wiarygodnej metody oznaczania bez reakcji krzyżowych z prekursorami steroidów, takiej jak swoisty test immunologiczny lub spektrometria masowa chromatografii cieczowej (LC-MS/MS).

Pacjenci z ciężkim zespołem Cushinga

Udowodniono, że ciężki zespół Cushinga zwiększa ryzyko zakażeń oportunistycznych takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* z powodu immunosupresji i przeciwzapalnego skutku hiperkortyzolizmu. Ogólnie rzecz biorąc, u takich pacjentów należy spodziewać się infekcji i należy postępować ostrożnie. Można rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia profilaktycznego.

Nadciśnienie tętnicze

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Metopirone może powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezoksykortykosteronu.

Hipokaliemia

Hipokaliemia może wystąpić u pacjentów z zespołem Cushinga oraz podczas leczenia produktem leczniczym Metopirone. Należy sprawdzić poziom potasu przed rozpoczęciem leczenia i monitorować go okresowo podczas leczenia.

Każdy za niski poziom potasu przed podaniem produktu leczniczego Metopirone i (lub) podczas leczenia, należy wyrównać.

Wydłużenie odstępu QTc

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z zespołem Cushinga leczonych metyraponem (PROMPT, prospektywne badanie otwarte prowadzone na jednej grupie, obejmujące dane dotyczące bezpieczeństwa dla 50 pacjentów), u trzech pacjentów wystąpiło bezobjawowe wydłużenie odstępu QTcF powyżej 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF powyżej 480 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF powyżej 480 ms.

Metyrapon należy stosować ostrożnie u pacjentów z istotnymi istniejącymi wcześniej chorobami serca i (lub) zaburzeniami elektrolitowymi. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Metopirone wystąpią objawy zaburzeń rytmu serca, zaleca się monitorować EKG jak i elektrolity.

Substancje pomocnicze

Obecność etylu parahydroksybenzoesu sodowego (E215) i propylu parahydroksybenzoesu sodowego (E217) może powodować reakcje uczuleniowe, które mogą występować z opóźnieniem. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje metyraponu są częściowo nieznane i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas rozpoczynania i przerywania leczenia innymi produktami leczniczymi. Jeśli obserwowane są zmiany działania i/lub profilu bezpieczeństwa metyraponu lub jednocześnie stosowanego leku, należy podjąć odpowiednie działanie.

Obserwowane interakcje

Dotyczy użycia jako środka diagnostycznego: leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina, barbiturany), leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki (np. amitryptylina, chloropromazyna, alprazolam), hormony działające na oś podwzgórzowo-przysadkową, kortykosteroidy, leki przeciwtarczycowe i cyproheptadyna mogą wpływać na wyniki badania z użyciem produktu Metopirone.

Jeśli nie można odstawić tych leków, należy ponownie rozważyć potrzebę przeprowadzenia badania z użyciem produktu leczniczego Metopirone.

Przewidywane interakcje

Produkt leczniczy Metopirone może nasilać działanie toksyczne paracetamolu (acetaminofen) u ludzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania metyraponu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Metopirone nie jest zalecany w badaniu diagnostycznym lub w leczeniu endogenego zespołu Cushinga do stosowania w okresie ciąży, chyba, że potencjalna korzyść ze stosowania dla kobiety przeważa nad ryzykiem dla płodu (w takim przypadku należy monitorować ciśnienie krwi i odpowiednio leczyć nadciśnienie, w celu uniknięcia komplikacji, takich jak stan przedrzucawkowy), oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Wykazano, że u zwierząt i ludzi, metyrapon przenika przez łożysko. W związku z tym, jeśli konieczne jest podanie produktu leczniczego Metopirone w czasie ciąży, należy monitorować poziom kortyzolu i

elektrolitów u noworodka bezpośrednio po i tydzień po urodzeniu, lub monitorować te poziomy do czasu rozwiązania, w celu monitorowania potencjalnego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy (zgłaszano rzadkie przypadki przemijającego niskiego poziomu kortyzolu u noworodków narażonych na działanie produktu leczniczego w macicy). Może być konieczne zastąpienie glikokortykoidów.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania metyraponu do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem leczniczym Metopirone należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.4).

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych wpływu metyraponu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metyrapon wywiera niekorzystny wpływ na spermatogenezę i rozwój pęcherzyków w jajnikach, jednak nie przeprowadzono formalnych badań wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Metopirone wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ produkt leczniczy Metopirone może powodować zawroty głowy i sedację, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia takich objawów.

4.8 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, z opublikowanego piśmiennictwa oraz z badania PROMPT (prospektywne badanie otwarte prowadzone na jednej grupie, obejmujące dane dotyczące bezpieczeństwa dla 50 pacjentów). Działania niepożądane (Tabela 1) podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów (ang. System Organ Class - SOC)	Częstość SOC / Zalecany termin		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewydolność nadnerczy*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*	Hipokalemia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Zawroty głowy*	Sedacja	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Obniżenie ciśnienia tętniczego*	

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności* Bóle brzucha* Biegunka	Wymioty*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, świąd i pokrzywka	Hirsutyzm** Trądzik	Nadmierne wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bóle mięśniowe	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie Obrzęki obwodowe		

*Głównie w okresie stopniowania/zwiększania dawki

**Zgłoszone przypadki wystąpiły w badaniu PROMPT po leczeniu trwającym od 12 do 36 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe: Kliniczny obraz ostrego zatrucia produktem leczniczym Metopirone charakteryzuje się objawami żołądkowo-jelitowymi i ostrymi zaburzeniami czynności kory nadnerczy.

Wyniki laboratoryjne: hiponatremia, hipochloremia i hiperkalemia. U pacjentów w trakcie insulinoaterapii lub przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego zatrucia produktem leczniczym Metopirone mogą ulec nasileniu lub zmianom.

Leczenie: Brak swoistego antidotum. W leczeniu przedawkowania metyraponu niezwykle ważne jest natychmiastowe rozpoczęcie postępowania - pacjenta należy pilnie odesłać do szpitala, aby natychmiast otrzymał pomoc medyczną. Jeśli przedawkowanie nastąpiło w ciągu godziny, można rozważyć leczenie węglem aktywnym. Oprócz ogólnego leczenia należy niezwłocznie podać dużą dawkę hydrokortyzonu wraz z dożylnym podaniem roztworu soli fizjologicznej i glukozy. Jeśli

to konieczne, należy powtarzać te działania zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Przez kilka dni należy kontrolować ciśnienie tętnicze oraz równowagę wodno-elektrolitową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki, kod ATC: V04CD01

Produkt leczniczy Metopirone działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza wytwarzanie kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11 β -hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie wytwarzania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do wytwarzania kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu. Obecność tych metabolitów można w łatwy sposób stwierdzić poprzez wykonanie pomiaru 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS) lub 17 ketosteroidów (17-KGS) w moczu. Produkt leczniczy Metopirone jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezoksykortyzolu w osoczu i 17-OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metyrapon jest szybko wchłaniany i eliminowany z osocza po podaniu doustnym.

Wchłanianie: Maksymalne stężenie w osoczu jest zwykle osiągnięte po jednej godzinie po podaniu doustnym.

Dystrybucja: Po podaniu dawki 750 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi 3,7 $\mu\text{g/ml}$ i zmniejsza się do 0,5 $\mu\text{g/ml}$ cztery godziny po podaniu.

Metabolizm: Metyrapol, zredukowana postać metyraponu, jest głównym czynnym metabolitem. Osiem godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej stosunek metyraponu do metyrapolu w osoczu wynosi 1:1,5. Czas eliminacji metyrapolu z osocza jest dwukrotnie dłuższy niż w przypadku metyraponu.

Eliminacja: Okres półtrwania metyraponu w osoczu po podaniu doustnym wynosi około dwóch godzin. Siedemdziesiąt dwie godziny po podaniu pierwszej dawki dobowej wynoszącej 4,5 g produktu Metopirone (750 mg co 4 godziny), 5,3 % łącznej dawki jest usuwane w moczu w postaci metyraponu (9,2 % w postaci wolnej, a 90,8 % w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym), oraz 38,5 % w postaci metyrapolu, głównego czynnego metabolitu (8,1 % w postaci wolnej, a 91,9 % w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne dotyczące produktu leczniczego Metopirone (metyrapon) wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Metyrapon nie wykazał działania mutagennego ani genotoksycznego w badaniach *in vitro* i *in vivo* na organizmach testowych. Nie przeprowadzono odpowiednich badań wpływu produktu leczniczego Metopirone na reprodukcję na zwierzętach

doświadczalnych w celu oceny teratogenności i rozwoju pourodzeniowego. Metyrapon hamuje syntezę testosteronu u samców gryzoni, psów i zwierząt naczelnych oraz wpływa na wytwarzanie steroidów w warstwie ziarnistej jajników i komórek tekalnych samic szczurów. Takie działania były zniesione u zwierząt otrzymujących metyrapon w skojarzeniu z kortykosteronem i w związku z tym były przypisane hamującemu wpływowi metyraponu na syntezę kortykosteronu. Podawanie metyraponu samcom psów i langurów odpowiednio przez 40 lub 30 dni powodowało znaczną utratę spermatogonii, spermatocytów i plemników. Młode myszy (w wieku 30 dni), którym metyrapon podawano przez 21 dni, wykazywały niedorozwój macic oraz atretyczne pęcherzyki trzeciorzędowe w jajnikach. Znaczenie tych odkryć dla pacjentów z zespołem Cushinga pozostaje obecnie niejasne. W badaniu na królikach wykazano, że metyrapon przenika przez łożysko. Obecnie brak dostępnych danych z badań nieklinicznych prowadzonych w celu poznania możliwego działania rakotwórczego produktu leczniczego Metopirone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etylowanilina
Żelatyna
Glicerol
Makrogol 400
Makrogol 4000
p-Metoksyacetofenon
Etylu parahydroksybenzoesan sodowy (E215)
Propylu parahydroksybenzoesan sodowy (E217)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona

Tusz do nadruku (czerwony):

Kwas karminowy (E120)
Glinu chlorek sześciowodny
Sodu wodorotlenek
Hypromeloza
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu: 2 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z membraną gwarancyjną zawierającą 50 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21994

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO