

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metopirone 250 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Metopirone-kapsel innehåller 250 mg metyrapon.

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel

Vit till gulaktigt vit, avlång, ogenomskinlig, mjuk gelatinkapsel med ” M01” 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

Denna 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 adrenokortikal hyperfunktion 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 bör uppnås inom de följande 24 timmarna.

Pediatrisk 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

Vid behandling av Cushings syndrom kan initialdosen metyrapon variera mellan 250 och 1 500 mg/dag beroende på svårighetsgraden av hyperkortisolism och orsaken till Cushings syndrom. Behandlingen 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 mildt 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 sikten 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 kortisolen 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 en gång i veckan och/eller av de 24-timmars fria kortisolnivåerna 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 läggas till en fullständig kortisolblockering med metyrapon (blockera-och-ersätt regimen). 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

Pediatrisk population:

Dosrekommendationerna för barn baserar sig på begränsade data. Fallrapporter har visat att det inte finns specifika dosrekommendationer för pediatrisk 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 binjureinsufficiens 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 ska endast användas 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 symtom som är associerade med hypokortisolism (t.ex. kraftlöshet, trötthet, anorexi, 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-intervall över 60 ms. Ingen patient hade en ökning av QTcF-intervall 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

Närvaron av hjälpämnen 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, antityreoidea substanser och cyproheptadin kan påverka Metopirone-testets resultat.

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

Förväntade 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 endogen 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 eller 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	
Blodkärll	Hypertoni	Hypotoni*	
Magtarmkanalen	Illamående* Buksmärt* Diarré	Kräkning*	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzym
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).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom: Den kliniska bilden av akut Metopirone-förgiftning karakteriseras av mag-tarmkanalssymtom 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 och 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, test av hypofysär funktion, ATC-kod: V04CD01

Metopirone verkar genom att inhibera adrenokortikosteroidsyntesen. 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 medelvärde för den maximala plasmakoncentrationen 3,7 $\mu\text{g/ml}$ och sjunker till 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 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 dubbelt så lång tid för metyrapol att elimineras från plasma än för metyrapon.

Eliminering: Metyrapons halveringstid i plasma är cirka 2 timmar efter oral administrering. Sjuttio två 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 och 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 råttor, hundar och icke-humana primater av hankön och påverkar steroidgenesis i ovariala granulosa- och tekaceller hos honråttor. 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 icke-kliniska studier som utförts för att undersöka Metopirones carcinogena 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 innehållande 50 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49271

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-06-05/2019-04-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-29