

8. september 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Metopirone, bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 29041

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Metopirone

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Metopirone kapsel indeholder 250 mg metyrapon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 0,71 mg natriumethylparahydroxybenzoat og 0,35 mg natriumpropylparahydroxybenzoat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Hvid til gullig-hvid, aflang, uigennemsigtig, blød gelatinekapsel med “HRA” trykt i rødt blæk på den ene side og med svagt gulligt, viskost/gele-lignende indhold.

Kapselstørrelse: længde 18,5 mm, diameter 7,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Som diagnostisk test ved ACTH-insufficiens og til differentialdiagnose af ACTH-afhængig Cushings syndrom.

Til behandling af patienter med endogent Cushings syndrom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**DOSERING**

***Diagnostiske anvendelser***

**(i) Kort enkeltdosistest – diagnosticering af ACTH-insufficiens**

Denne test kan udføres ambulant. Ved testen fastlægges plasma 11-desoxykortisol og/eller ACTH-niveauerne efter en enkelt dosis Metopirone. Patienten får 30 mg/kg (maksimalt 3 g Metopirone) ved midnat sammen med yoghurt eller mælk, der skal minimere kvalme og opkastning.

Pædiatrisk population

Den samme dosis som til voksne anbefales til børn.

Blodprøven til analysen tages tidligt om morgenen (kl. 7:30-8:00). Plasmaet skal nedfryses så hurtigt som muligt. Derefter får patienten en profylaktisk dosis på 50 mg kortisonacetat.

Evaluering

De normale værdier vil afhænge af den metode, der bruges til at fastlægge ACTH- og 11-desoxykortisol-niveauerne. En intakt ACTH-reserve ses generelt ved en stigning i plasma-ACTH til mindst 44 pmol/l (200 ng/l) eller ved en stigning i 11-desoxykortisol til over 0,2 µmol/l (70 µg/l). Patienter med formodet adrenokortikal insufficiens skal som en sikkerhedsforanstaltning indlægges på hospitalet til næste dag.

**(ii) Multidosistest – diagnosticering af ACTH-insufficiens og differentialdiagnosticering af adrenokortikal hyperfunktion ved Cushings syndrom.**

Patienten skal indlægges på hospitalet. I denne test måles steroidniveauerne i urin. Den første dag fastlægges baselineværdierne for de sidste 24 timer inden testen. Den næste dag administreres 500‑750 mg Metopirone hver 4. time i 24 timer, så der opnås en dosis på i alt 3,0‑4,5 g. Effekten evalueres med to urinprøver i træk inden for 24 timer. Den maksimale effekt af Metopirone på steroidniveauet i urin bør være nået inden for de efterfølgende 24 timer.

Pædiatrisk population

Anbefalinger til dosering til den pædiatriske population er baseret på begrænsede data. Doseringen til børn bør være 15 mg/kg legemsvægt med en minimumsdosis på 250 mg hver 4. time i 6 doser.

Det anbefales, at patienterne tager kapslerne sammen med mælk eller efter et måltid for at minimere kvalme og opkastning.

Evaluering

*ACTH-insufficiens*

Hvis hypofyseforlappen fungerer normalt, giver Metopirone en udtalt stigning i 17‑hydroxykortikosteroider (17-OHCS) eller 17-ketogensteroider (17-KGS) i urinen (til mindst det dobbelte af baselineniveauerne). Manglende respons er tegn på sekundær adrenokortikal insufficiens.

*Cushings syndrom*

En kraftig stigning i 17–OHCS eller 17–KGS i urinen efter administration af Metopirone er tegn på overproduktion af ACTH, der har ført til adrenokortikal hyperplasi (Cushings syndrom). En sådan stigning kan ses som indikation på, at der ikke er nogen adrenokortikal tumor, der producerer kortisol uafhængigt.

***Terapeutisk anvendelse***

Voksne

Til behandling af Cushings syndrom kan initialdosen af metyrapon variere fra 250 til 1.500 mg/dag afhængigt af, hvor alvorlig hyperkortisolismen er og af årsagen til Cushings syndrom. Metyrapon kan initieres ved doser på 750 mg/dag til patienter med moderat Cushings syndrom. Til patienter med alvorligt Cushings syndrom kan initialdosis være højere – op til 1.500 mg/dag. Der kan benyttes lavere initialdoser i tilfælde af mild Cushings syndrom eller adrenalt adenom eller hyperplasi. Doseringen af metyrapon skal justeres individuelt, så patientens behov opfyldes, og afhængigt af tolerabilitet.

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis varierer mellem 500 og 6.000 mg/dag. Dosis skal gives i tre eller fire inddelte doser.

Den daglige dosis bør justeres efter få dage med det formål at sænke de gennemsnitlige kortisolniveauer i plasma/serum og/eller døgnniveauerne af fri kortisol i urin til en normal målværdi, eller indtil den maksimalt tålte dosis metyrapon er nået. De gennemsnitlige kortisolniveauer i serum/plasma kan beregnes ud fra gennemsnittet af 5 til 6 plasma-/serumprøver, der er indsamlet i løbet af en dag, eller ud fra de kortisolniveauer, der er indsamlet umiddelbart inden morgendosen. Monitorering én gang om ugen af kortisolniveauerne i plasma/serum og/eller døgnniveauerne af fri kortisol i urin er nødvendigt inden eventuelle yderligere dosisjusteringer. Dosisjusteringsperioden er normalt 1-4 uger. Når kortisolniveauerne nærmer sig de optimale niveauer, er længere intervaller (generelt én gang om måneden eller hver 2. måned) mellem monitoreringerne tilstrækkelige.

En fysiologisk substitutionsbehandling med kortikosteroider kan tilføjes en komplet kortisolblokade med metyrapon (blokér/erstat-behandling). Dette bør startes, når kortisolniveauet i serum eller urin er inden for det normale område, og doserne af metyrapon forhøjes for at opnå komplet undertrykkelse af udskillelsen af kortisol. Der kan tilføjes en fysiologisk substitutionsbehandling med kortikosteroider i tilfælde af hurtig eskalering af dosis eller for patienter med cyklisk Cushings syndrom.

Specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Anbefalinger til dosering til den pædiatriske population er baseret på begrænsede data. Case reports har vist, at der ikke er nogen specifik anbefaling til dosering til den pædiatriske population i behandlingen af Cushings syndrom. Dosis bør justeres individuelt som en funktion af kortisolniveauerne og tolerabiliteten.

*Ældre personer*

Samme dosering som for voksne. Der findes kun begrænsede data vedrørende anvendelse af metyrapon til ældre (≥ 65 år). Den kliniske evidens tyder på, at der ikke er behov for specielle anbefalinger til dosering i alle indikationer.

**INDGIVELSESMÅDE**

Kapslerne skal tages sammen med mælk eller efter et måltid for at minimere kvalme og opkastning, som kan føre til nedsat absorption.

**4.3 Kontraindikationer**

* Manifest primær adrenokortikal insufficiens.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

***Diagnostiske anvendelser***

**Metyrapon brugt som diagnostisk test skal være begrænset til henvisningshospitaler.**

Patienter med nedsat adrenal sekretorisk kapacitet og alvorlig hypopituitarisme

Binyrebarkens evne til at reagere på eksogent ACTH bør påvises, inden Metopirone benyttes som en test, da Metopirone kan inducere adrenal insufficiens hos patienter med nedsat adrenal sekretorisk kapacitet samt hos patienter med global pituitær insufficiens. Testen bør udføres på hospitalet med nøje monitorering af patienten i tilfælde af formodet adrenokortikal insufficiens.

Nedsat leverfunktion

Patienter med levercirrose udviser ofte forsinket respons på Metopirone på grund af leverskade, der forsinker plasmahalveringstiden for kortisol.

Patienter med hypothyroidisme eller patienter, der tager lægemidler, som påvirker den hypothalamisk-pituitære adrenale akse

I tilfælde af thyroid hypofunktion kan steroidniveauerne i urin stige meget langsomt eller slet ikke som reaktion på Metopirone. Lægemidler, der påvirker den pituitære eller adrenokortikale funktion bør seponeres, inden Metopirone-testen udføres (se pkt. 4.5). Metopirone kan udløse forbigående adrenokortikal insufficiens, hvis den adrenokortikale eller anterior pituitære funktion er mere alvorligt kompromitteret, end testens resultater viser. Dette kan hurtigt korrigeres ved at give passende doser kortikosteroider.

***Terapeutisk anvendelse***

Hypokortisolisme

Produktet bør kun anvendes under tilsyn af specialister, der har de nødvendige faciliteter til monitorering af den kliniske og biokemiske respons til rådighed. Behandling med Metopirone fører til et hurtigt fald i de cirkulerende niveauer af kortisol og potentielt hypokortisolisme/hypoadrenalisme. Det er derfor nødvendigt at monitorere og vejlede patienterne i de tegn og symptomer, der er forbundet med hypokortisolisme (fx svaghed, træthed, anoreksi, nausea, opkastning, hypotension, hyperkaliæmi, hyponatriæmi, hypoglykæmi). Midlertidig substitutionsbehandling med eksogene steroider (glukokortikoider) og/eller reduktion af dosis eller seponering af behandlingen med Metopirone kan være nødvendigt i tilfælde af dokumenteret hypokortisolisme.

Analysemetoder

Det anbefales at bruge en pålidelig analyse uden krydsreaktivitet med steroidforstadier, for eksempel en specifik immunoassay eller en metode med væskekromatografi-massespektrometri (LC-MS/MS), til måling af kortisolniveauerne i plasma/serum og urin, så der er mulighed for nøjagtig justering af dosis af metyrapon.

Patienter med alvorligt Cushings syndrom

Alvorligt Cushings syndrom er kendt for at øge risikoen for opportunistiske infektioner, for eksempel *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, grundet immunsuppression og antiinflammatorisk effekt af hyperkortisolisme. Generelt må der forventes infektion hos sådanne patienter og omhyggelig behandling er nødvendig. Initiering af passende profylaktisk behandling kan overvejes til denne population.

Hypertension

Langtidsbehandling med Metopirone kan forårsage hypertension som følge af den kraftige sekretion af desoxykortikosteron.

Hypokaliæmi

Der kan forekomme hypokaliæmi hos patienter med Cushings syndrom og under behandling med Metopirone. Kaliæmi bør kontrolleres før behandlingsstart og monitoreres periodisk under behandlingen. Enhver hypokaliæmi skal korrigeres før administration af Metopirone og/eller under behandlingen.

QTc-forlængelse

I et klinisk studie udført hos patienter med Cushings syndrom, som blev behandlet med metyrapon (PROMPT, prospektivt, åbent, enkeltarmet studie, 50 patienter inkluderet i sikkerhedsdatasæt), havde tre patienter en asymptomatisk stigning i QTcF-intervallet på over 60 ms. Der var ingen patienter, der havde en stigning i QTcF-intervallet på over 480 ms.

Metyrapon bør anvendes med forsigtighed til patienter med relevante forudeksisterende hjertesygdomme og elektrolytforstyrrelser. Hvis der opstår tegn på hjertearytmi under behandlingen med Metopirone, anbefales det at monitorere EKG og elektrolytter.

***Hjælpestoffer***

Hjælpestofferne natriumethylparahydroxybenzoat (E215) og natriumpropylparahydroxybenzoat (E217) kan forårsage allergiske reaktioner, som kan optræde med forsinkelse.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metyrapons mulighed for interaktion er delvis ukendt, og der tilrådes derfor til forsigtighed ved iværksættelse og seponering af behandling med andre lægemidler. Passende foranstaltninger skal træffes, hvis der observeres ændringer i effekten og/eller sikkerhedsprofilen af metyrapon eller det samtidige lægemiddel.

Observerede interaktioner

*Ved anvendelse som diagnostisk instrument:* Antikonvulsiva (fx phenytoin, barbiturater), antidepressiva og neuroleptika (fx amitriptylin, chlorpromazin, alprazolam), hormoner, der påvirker den hypothalamisk–pituitære akse, kortikosteroider, antithyroide midler og cyproheptadin kan påvirke resultaterne af Metopirone-testen.

Nødvendigheden af at gennemføre Metopirone-testen bør genovervejes, hvis disse lægemidler ikke kan seponeres.

Forventede interaktioner

Metopirone kan forstærke toksiciteten af paracetamol (acetaminophen) hos mennesker.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet
Effekten af metyrapon på den humane fertilitet er ikke blevet undersøgt i kliniske studier. Metyrapon har i dyreforsøg vist sig at medføre bivirkninger på spermatogenesen og udviklingen af ovariefollikler; der er dog ikke udført nogen formelle undersøgelser af fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af metyrapon til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Metopirone anbefales ikke under graviditet, når det anvendes som diagnostisk test eller til behandling af endogent Cushings syndrom, medmindre den potentielle fordel opvejer risiciene (i det tilfælde skal blodtrykket monitoreres, og hypertension behandles behørigt for at undgå komplikationer såsom præeklampsi), og til kvinder i den fertile alder, der ikke bruger kontraception.

Det er blevet påvist, at metyrapon krydser placenta hos dyr og mennesker. Hvis Metopirone er påkrævet under graviditeten, bør kortisol- og elektrolytniveauer hos nyfødte børn derfor monitoreres ved fødslen og i den efterfølgende uge eller indtil resolution, for at overvåge den potentielle risiko for adrenal insufficiens (sjældne tilfælde af forbigående lavt kortisol er blevet rapporteret hos nyfødte eksponeret *in utero*). Substitutionsbehandling med glukokortikoider kan være nødvendig.

Amning

Data for udskillelse af metyrapon i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Metopirone.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Metopirone påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da Metopirone kan forårsage svimmelhed og sedering, bør patienterne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse virkninger er forsvundet.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerhedsdataene er udledt af spontane indberetninger, publiceret litteratur og PROMPT-studiet (prospektivt, åbent, enkeltarmet studie, 50 patienter inkluderet i sikkerhedsdatasæt). Bivirkningerne (Tabel 1) er anført i henhold til systemorganklasse og foretrukket term i MedDRA med anvendelse af følgende konvention: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

###### Tabel 1 Bivirkninger

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed systemorganklasse/foretrukken term |
| Meget almindelig (≥1/10) | Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Ikke kendt |
| Blod og lymfesystem |  |  | Leukopeni, anæmi, trombocytopeni |
| Det endokrine system | Adrenal insufficiens\* |  |  |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat appetit\* | Hypokaliæmi |  |
| Nervesystemet | Hovedpine\*Svimmelhed\* | Sedation |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension | Hypotension\* |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme\*Abdominalsmerter\*Diarré | Opkastning\* |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Forhøjede leverenzymer |
| Hud og subkutane væv | Overfølsomhedsreaktioner herunder udslæt, pruritus og urticaria | Hirsutisme\*\*Akne | Alopeci# |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | Myalgi |  |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteniske tilstandePerifert ødem |  |  |

\*Hovedsageligt under titreringsperioden/dosisøgning

\*\*Rapporterede tilfælde forekom i PROMPT-studiet efter 12 til 36 ugers behandling

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Det kliniske billede af akut Metopirone-forgiftning er kendetegnet ved gastrointestinale symptomer og akut adrenokortikal insufficiens.

Laboratoriefund

Hyponatriæmi, hypochloræmi og hyperkaliæmi. Hos patienter, der er i behandling med insulin eller orale antidiabetika, kan tegnene og symptomerne på akut Metopirone-forgiftning være forværrede eller anderledes.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot. Omgående behandling er afgørende ved behandling af overdosering af metyrapon, og patienterne skal akut henvises til hospital for omgående lægebehandling. Behandling med aktivt kul kan overvejes, hvis overdosen er indtaget inden for 1 time. Udover generelle foranstaltninger bør der administreres en stor dosis hydrokortison på én gang sammen med i.v. saltvand og glucose. Dette bør gentages efter behov og i henhold til patientens kliniske tilstand. Blodtryk og væske- og elektrolytbalancen bør monitoreres i nogle få dage.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 04 CD 01. Diagnostisk middel, test til pituitær funktion.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Metopirone virker ved at hæmme adrenokortikosteroid-syntesen. Det nedsætter produktionen af kortisol og kortikosteron ved at hæmme 11β-hydroxyleringsreaktionen i binyrebarken. Fjernelse af den kraftige, hæmmende feedback-mekanisme, der udøves af kortisol, medfører en stigning i hypofysens produktion af adrenokortikotropt hormon (ACTH). Fortsat blokade af de enzymatiske trin, der fører til produktion af kortisol og kortikosteron, giver en udtalt stigning i adrenokortikal sekretion af deres direkte forstadier, 11-desoxykortisol og desoxykortikosteron, som er svage suppressorer af ACTH-frigivelse, samt en tilsvarende stigning i plasmaniveauerne af disse steroider og af deres metabolitter i urin. Disse metabolitter kan nemt fastlægges ved at måle 17-hydroxykortikosteroider (17-OHCS) eller 17‑ketogensteroider (17-KGS) i urinen. Metopirone bruges som en diagnostisk test på baggrund af disse egenskaber, hvor 11-desoxykortisol i plasma og 17-OHCS i urin måles som et indeks for pituitær ACTH-respons. Metopirone kan også undertrykke biosyntesen af aldosteron, hvilket medfører let natriurese.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Metyrapon absorberes og elimineres hurtigt fra plasma efter oral administration.

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer nås normalt 1 time efter oral administration.

Fordeling

Efter administration af 750 mg er de gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer 3,7 µg/ml, som falder til 0,5 µg/ml 4 timer efter administration.

Biotransformation

Metyrapol, den reducerede form af metyrapon, er den vigtigste aktive metabolit. Otte timer efter en enkelt oral dosis er forholdstallet for metyrapon:metyrapol i plasma 1:1,5. Det tager cirka dobbelt så lang tid for metyrapol som for metyrapon at blive elimineret i plasma.

Elimination

Plasmahalveringstiden for metyrapon er cirka 2 timer efter oral administration. Tooghalvfjerds timer efter en første daglig dosis på 4,5 g Metopirone (750 mg hver 4. time) blev 5,3 % af den samlede dosis udskilt i urin som metyrapon (9,2 % i fri form og 90,8 % konjugeret med glucuronsyre) og 38,5 % i form af metyrapol, den vigtigste aktive metabolit (8,1 % i fri form og 91,9 % konjugeret med glucuronsyre).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data for Metopirone (metyrapon) viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser. Metyrapon var ikke mutagen eller genotoksisk i testsystemer *in vitro* og *in vivo*. Der er ikke udført dyrestudier med Metopirone, som er tilstrækkelige til at undersøge teratogeniciteten og den postnatale udvikling. Metyrapon hæmmer testosteron-syntesen hos gnavere, hunde og non-humane primater af hankøn og påvirker steroidogenesen hos granulosa- og thecaceller i rotters ovarier. Disse effekter forsvandt hos dyr, der fik metyrapon og kortikosteron administreret samtidigt, og blev derfor tilskrevet metyrapons hæmning af kortikosteron-syntesen. Behandling af hanhunde og langurs med metyrapon i henholdsvis 40 eller 30 dage medførte et udtalt tab af spermatogonier, spermatocytter og spermatozoer. Unge mus (30 dage gamle), der blev behandlet med metyrapon i 21 dage udviste underudviklet uterus samt atretiske tertiære follikler i ovariet. Relevansen af disse fund for patienter med Cushings syndrom er endnu ikke tydelig. I studier af kaniner har metyrapon vist sig at krydse placenta. Aktuelt er der ikke udført nogen ikke-kliniske studier med undersøgelse af Metopirones karcinogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethylvanillin

Gelatine

Glycerol

Macrogol 400

Macrogol 4000

P-methoxyacetophenon

Natriumethylparahydroxybenzoat (E215)

Natriumpropylparahydroxybenzoat (E217)

Titandioxid (E171)

Renset vand

Rød blækfarve

Karminsyre (E120)

Aluminiumchloridhexahydrat

Natriumhydroxid

Hypromellose

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant**.**

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud: 2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Beholder af HDPE (high-density polyethylen) med berøringssikret skruehætte.

Pakningsstørrelser: 50 kapsler.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 53362

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 21. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 8. september 2022