

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metycor 250 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula zdravila Metycor vsebuje 250 mg metirapona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 0,71 mg natrijevega etilparahidroksibenzoata in 0,35 mg natrijevega propilparahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Bela do rumenkasto bela, podolgovata, neprosojna, mehka želatinasta kapsula z rdečim natisom »HRA« na eni strani in blede rumenkasto viskozno vsebino, podobno želatini.

Velikost kapsule: dolžina 18,5 mm, premer 7,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kot diagnostični test insuficience adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in za diferencialno diagnosticiranje Cushingovega sindroma, odvisnega od ACTH.

Za zdravljenje bolnikov z endogenim Cushingovim sindromom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Diagnostična uporaba

(i) Kratek test z enim odmerkom – diagnosticiranje insuficience ACTH

Test se lahko opravi ambulantno. Pri tem testu se po posameznem odmerku zdravila Metycor določijo plazemska raven 11-deoksikortizola in/ali raven ACTH. Bolnik vzame zdravilo Metycor v odmerku 30 mg/kg (največ 3 g) ob polnoči z jogurtom ali mlekom, da se zmanjšata navzea in bruhanje.

Pediatrična populacija:

Pri otrocih je priporočljiv enak odmerek kot pri odraslih.

Vzorec krvi za test se odvzame zgodaj zjutraj (od 7:30 do 8:00). Plazmo je treba čim prej zamrzniti. Bolniku nato damo profilaktični odmerek 50 mg kortizonacetata.

Ocena:

Normalne vrednosti so odvisne od metode, uporabljene za določanje ravni ACTH in 11-deoksikortizola. Na nezmanjšano rezervo ACTH navadno kaže povišanje plazemske ravni ACTH na najmanj 44 pmol/l (200 ng/l) ali povišanje ravni 11-deoksikortizola na več kot 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Bolnike, pri katerih sumimo na adrenokortikalno insuficienco, je treba hospitalizirati čez noč kot previdnostni ukrep.

(ii) Test z več odmerki – diagnosticiranje insuficiencie ACTH in diferencialno diagnosticiranje adrenokortikalne hiperfunkcije pri Cushingovem sindromu

Bolnika je treba hospitalizirati. Pri tem testu se izmerijo ravni steroidov v urinu. Prvi dan se določijo izhodiščne vrednosti v 24 urah pred izvedbo testa. Drugi dan bolnik prejme 500 mg–750 mg zdravila Metycor vsake 4 ure v trajanju 24 ur, pri čemer je celotni odmerek 3,0 g–4,5 g. Učinek se oceni z uporabo dveh zaporednih 24-urnih vzorcev urina. Učinek zdravila Metycor na vrednosti steroidov v urinu mora biti največji v naslednjih 24 urah.

Pediatrična populacija:

Priporočeno odmerjanje pri pediatrični populaciji temelji na majhni količini podatkov. Pri otrocih morajo odmerki ustrezati 15 mg/kg telesne mase. Otrok mora dobiti 6 odmerkov v 4-urnih presledkih, pri čemer je najmanjši odmerek 250 mg.

Priporočljivo je, da bolniki vzamejo kapsule z mlekom ali po obroku, da se zmanjšata navzea in bruhanje.

Ocena:

Pomanjkanje ACTH:

Če sprednji reženj hipofize deluje normalno, zdravilo Metycor povzroči izrazito povišanje ravni 17-hidroksikortikosteroidov (17-OHCS) ali 17-ketogenih steroidov (17-KGS) v urinu (na vsaj dvakratne izhodiščne vrednosti). Pomanjkanje odziva kaže na sekundarno adrenokortikalno insuficienco.

Cushingov sindrom:

Čezmerno povišanje ravni 17-OHCS ali 17-KGS v urinu po uporabi zdravila Metycor kaže na čezmerno nastajanje ACTH, ki je pripeljalo do adrenokortikalne hiperplazije (Cushingovega sindroma). Takšno povišanje se lahko razume kot znak, da v skorji nadledvičnih žlez ni prisoten tumor, ki bi neodvisno proizvajal kortizol.

Terapevtska uporaba

Odrasli

Za zdravljenje Cushingovega sindroma je lahko začetni odmerek metirapona med 250 in 1500 mg/dan, odvisno od resnosti hiperkortizolizma in vzroka Cushingovega sindroma.

Zdravljenje z metiraponom se lahko začne z odmerkom 750 mg/dan pri bolnikih z zmernim Cushingovim sindromom. Pri bolnikih s hudim Cushingovim sindromom so lahko začetni odmerki večji, tudi do 1500 mg/dan. Manjši začetni odmerki se lahko uporabijo v primerih blage Cushingove bolezni ali adrenalnega adenoma ali hiperplazije. Odmerek metirapona je treba prilagajati individualno, tako da ustreza potrebam bolnika, in glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

Običajni vzdrževalni odmerek je med 500 mg/dan in 6.000 mg/dan. Odmerek je treba jemati v treh ali štirih razdeljenih odmerkih.

Dnevni odmerek je treba po nekaj dneh prilagoditi, da se srednja koncentracija kortizola v plazmi/serumu in/ali 24-urna koncentracija prostega kortizola v urinu zniža na normalno ciljno vrednost ali da se doseže največji odmerek metirapona, ki ga bolnik lahko prenaša. Srednja koncentracija kortizola v serumu/plazmi se lahko izračuna iz povprečja 5 ali 6 vzorcev plazme/seruma, odvzetih ob različnih urah, ali iz ravni kortizola v vzorcu, odvzetem tik pred jutranjim odmerkom. Enkrat tedensko je treba preveriti koncentracijo kortizola v plazmi/serumu in/ali 24-urno koncentracijo prostega kortizola v urinu, da se omogoči nadaljnje prilagajanje odmerka, če je to potrebno. Prilagajanje odmerka običajno traja od 1 do 4 tedne. Ko se ravni kortizola približajo optimalnim, zadostuje redkejšo spremljanje (običajno enkrat na mesec ali vsaka 2 meseca).

Popolnemu zavrtju proizvodnje kortizola, doseženemu z metiraponom, se lahko doda fiziološko nadomestno zdravljenje s kortikosteroidi (režim »blokiral in zamenjal«). Ta režim je treba uvesti, ko je raven kortizola v serumu ali urinu v normalnem razponu in ko se odmerki metirapona povečajo, da se doseže popolno zavrtje izločanja kortizola. V primerih hitrega povečevanja odmerkov ali pri bolnikih s cikličnim Cushingovim sindromom se lahko doda fiziološko nadomestno zdravljenje s kortikosteroidi.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija:

Priporočeno odmerjanje pri pediatrični populaciji temelji na majhni količini podatkov. Poročila o primerih so pokazala, da pri zdravljenju Cushingovega sindroma ni posebnega priporočila za odmerjanje pri pediatrični uporabi. Odmerek je treba prilagajati posameznemu bolniku glede na ravni kortizola in prenašanje zdravila.

Starejši:

Zdravilo se odmerja kot pri odraslih. O uporabi metirapona pri starejših bolnikih (starost ≥ 65 let) je malo podatkov. Klinični dokazi kažejo, da pri nobeni indikaciji niso potrebna posebna priporočila za odmerjanje.

Način uporabe

Kapsule je treba jemati z mlekom ali po obroku, da se zmanjšata navzea in bruhanje, ki bi lahko poslabšala absorpcijo.

4.3 Kontraindikacije

- Manifestna primarna adrenokortikalna insuficienca.
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnostična uporaba

Diagnostični test z metiraponom se sme uporabljati samo na specialističnih bolnišničnih oddelkih.

Bolniki z zmanjšano sekrecijsko sposobnostjo nadledvične žleze in resnim hipopituitarizmom

Pred uporabo zdravila Metycor za diagnostično testiranje je treba dokazati, da se je skorja nadledvičnih žlez zmožna odzvati na eksogeni ACTH, saj lahko zdravilo Metycor pri bolnikih z zmanjšano sekrecijsko sposobnostjo nadledvične žleze in pri bolnikih z globalno insuficienco hipofize povzroči akutno adrenalno insuficienco. Test je treba izvesti v bolnišnici in bolnike, pri katerih sumimo na adrenokortikalno insuficienco, je treba natančno spremljati.

Zmanjšano delovanje jeter

Bolniki z jetrno cirozo pogosto kažejo zapoznel odziv na zdravilo Metycor, ker je ob poškodbi jeter razpolovni čas izločanja kortizola iz plazme podaljšan.

Bolniki, ki imajo hipotiroidizem ali jemljejo zdravila, ki vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza

Pri premajhnem delovanju ščitnice se lahko raven steroidov v urinu kot odziv na zdravilo Metycor zvišuje zelo počasi ali sploh ne. Pred izvedbo testa z zdravilom Metycor je treba prekiniti zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na delovanje hipofize ali skorje nadledvičnih žlez (glejte poglavje 4.5). Če je delovanje skorje nadledvičnih žlez ali sprednjega režnja hipofize oslABLjeno bolj, kot nakazujejo rezultati testa, lahko zdravilo Metycor sproži prehodno adrenokortikalno insuficienco. Ta se lahko hitro odpravi z dajanjem ustreznih odmerkov kortikosteroidov.

Terapevtska uporaba

Hipokortizolizem

Zdravilo se sme uporabljati samo pod nadzorom specialistov, ki imajo na voljo ustrezno opremo za spremljanje kliničnih in biokemičnih odzivov. Zdravljenje z zdravilom Metycor povzroči hitro znižanje ravni kortizola v obtoku, zaradi česar lahko pride do hipokortizolizma/hipoadrenalizma. Zato je treba bolnike spremljati in jih poučiti glede znakov in simptomov, povezanih s hipokortizolizmom (npr. šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hipoglikemija). Pri dokumentiranem hipokortizolizmu bo morda potrebno začasno nadomestno zdravljenje z eksogenimi steroidi (glukokortikoidi) in/ali zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Metycor.

Metode testiranja

Za merjenje ravni kortizola v plazmi/serumu in urinu je priporočljiva zanesljiva metoda testiranja brez navzkrižne reaktivnosti s predhodniki steroidov, npr. specifičen imunski test ali tekoča kromatografija-masna spektrometrija (LC-MS/MS), ki bo omogočila pravilno prilagoditev odmerjanja metirapona.

Bolniki s hudo obliko Cushingovega sindroma

Huda oblika Cushingovega sindroma povečuje tveganje za oportunistične okužbe, npr. pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, zaradi imunosupresivnega in protivnetnega učinka hiperkortizolizma. Na splošno je potrebno pri takih bolnikih pričakovati okužbo, priporoča pa se skrbno vodenje in ustrezno profilaktično zdravljenje te populacije.

Hipertenzija

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Metycor lahko povzroči hipertenzijo kot posledico čezmernega izločanja deoksikortikosterona.

Hipokaliemija

Hipokaliemija se lahko pojavi pri bolnikih s Cushingovim sindromom in med zdravljenjem z zdravilom Metycor. Ravni kalija je potrebno preveriti pred začetkom zdravljenja in redno spremljati med zdravljenjem. Vsako hipokaliemijo pred zdravljenjem z zdravilom Metycor in/ali med zdravljenjem, je potrebno korigirati.

Podaljšanje QTc intervala

V klinični študiji, opravljeni pri bolnikih s Cushingovim sindromom, zdravljenih z metiraponom (PROMPT, prospektivna enokraka, odprta študija, 50 bolnikov vključenih v nabor varnostnih podatkov), so imeli trije bolniki asimptomatsko povečanje intervala QTcF nad 60 ms. Noben bolnik ni imel povišanja intervala QTcF nad 480 ms.

Metirapon je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pomembnejšimi že obstoječimi srčnimi boleznimi in/ali motnjami elektrolitov. Če se med zdravljenjem z zdravilom Metycor pojavijo znaki srčne aritmije, se priporoča spremljanje EKG in elektrolitov.

Pomožne snovi

Prisotnost pomožnih snovi natrijevega etilparahidroksibenzoata (E215) in natrijevega propilparahidroksibenzoata (E217) lahko povzroči alergijske reakcije, ki se lahko pojavijo z zamikom. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potencial metirapona za medsebojno delovanje je deloma neznan, zato je pri uvedbi in prekinitvi zdravljenja z drugimi zdravili priporočljiva previdnost. Če opazite spremembe učinka in/ali varnostnega profila metirapona ali sočasnega zdravila, morate ustrezno ukrepati.

Opaženo medsebojno delovanje

Pri uporabi zdravila kot diagnostičnega pripomočka: Antikonvulzivi (npr. fenitoin, barbiturati), antidepresivi in nevroleptiki (npr. amitriptilin, klorpromazin, alprazolam), hormoni, ki vplivajo na os hipotalamus-hipofiza, kortikosteroidi, tirostatiki in ciproheptadin lahko vplivajo na rezultate testa z zdravilom Metycor.

Če zdravljenja s temi zdravili ni mogoče prekiniti, je treba ponovno preveriti potrebo po izvedbi testa z zdravilom Metycor.

Pričakovano medsebojno delovanje

Zdravilo Metycor lahko poveča toksičnost paracetamola (acetaminofena) pri ljudeh.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi metirapona pri nosečnicah ni ali pa jih je malo. Študije na živalih niso dale zadostnih podatkov o škodljivem vplivu na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Metycor ni priporočljivo med nosečnostjo, kadar se uporablja za diagnostično testiranje ali za zdravljenje endogenega Cushingovega sindroma, razen če možne koristi odtehtajo tveganja (v tem primeru je treba spremljati krvni tlak in ustrezno uravnati hipertenzijo, da bi se izognili zapletom, kot je preeklampsija), ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcijskih metod.

Pri živalih in ljudeh so dokazali transplacentarno prehajanje metirapona. Če je torej med nosečnostjo potrebno zdravljenje z zdravilom Metycor, je potrebno spremljati ravni kortizola in elektrolitov pri novorojenčku ob rojstvu in teden dni potem, da se zazna morebitno tveganje za insuficienco nadledvične žleze (poročali so o redkih primerih prehodno nizkega kortizola pri novorojenčkih v maternici). Morda bo potrebna zamenjava glukokortikoida.

Dojenje

O izločanju metirapona v materino mleko pri človeku ni dovolj podatkov. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Metycor je treba prekiniti dojenje (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

V kliničnih študijah niso raziskali učinka metirapona na plodnost pri človeku. Dokazano je, da pri živalih povzroča škodljive učinke na spermatogenezo in razvoj jajčnih foliklov; vendar formalnih študij plodnosti niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Metycor ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker lahko zdravilo Metycor povzroči omotico in sedacijo, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler takšni učinki ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o varnosti zdravila temeljijo na spontanih poročilih, objavljeni literaturi in PROMPT študiji (prospektivni, enokraki, odprti študiji, 50 bolnikov vključenih v nabor varnostnih podatkov). Neželeni učinki zdravila (Preglednica 1) so razvrščeni po organskih sistemih in s prednostnimi izrazi skladno z MedDRA po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila

Organski sistemi	Pogostnost/ prednostni izraz		
	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, anemija, trombocitopenija
Bolezni endokrinega sistema	insuficienca nadledvične žleze*		
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit*	hipokaliemija	
Bolezni živčevja	glavobol* omotica*	sedacija	
Žilne bolezni	hipertenzija	hipotenzija*	
Bolezni prebavil	slabost* abdominalna bolečina* driska	bruhanje*	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povišani jetrni encimi
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščaji, pruritusom in utrikarijo	hirzutizem** akne	alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija	
Infekcijske in parazitske bolezni			pneumocystis jirovecii pljučnica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenična stanja periferni edem		

* Predvsem med obdobjem titracije / povečevanjem odmerka

** Poročani primeri so se pojavili v študiji PROMPT po zdravljenju, ki je trajalo od 12 do 36 tednov

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi: Za klinično sliko akutne zastupitve z zdravilom Metycor so značilni prebavni simptomi in akutna adrenokortikalna insuficienca.

Laboratorijske preiskave: hiponatriemija, hipokloremija in hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki, se lahko znaki in simptomi akutne zastupitve z zdravilom Metycor poslabšajo ali spremenijo.

Zdravljenje: Posebnega antidota ni. Takojšnje zdravljenje je nujno za obravnavo prevelikega odmerjanja metirapona, zato je treba bolnike nujno napotiti v bolnišnico za takojšnjo medicinsko pomoč. Če je od zaužitja prevelikega odmerka minila manj kot 1 ura, se lahko uporabi zdravljenje z medicinskim ogljem. Poleg splošnih ukrepov je treba bolniku zagotoviti velik odmerek hidrokortizona naenkrat, skupaj z intravenskim dajanjem fiziološke raztopine in glukoze. To se po potrebi ponovi, odvisno od bolnikovega kliničnega stanja. Nekaj dni je treba spremljati krvni tlak ter ravnovesje tekočin in elektrolitov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diagnostiki, testi za ugotavljanje hipofiznega delovanja, oznaka ATC: V04CD01

Zdravilo Metycor deluje z zaviranjem sinteze v skorji nadledvičnih žlez. Zmanjšuje proizvodnjo kortizola in kortikosterona tako, da zavira reakcijo 11 β -hidroksilacije v skorji nadledvičnih žlez. Odstranitev mehanizma močne zaviralne povratne reakcije, ki jo izvaja kortizol, povzroči povečanje nastajanja adrenokortikotropnega hormona (ACTH) v hipofizi. Nadaljnje zaviranje encimskih korakov, ki vodijo v proizvodnjo kortizola in kortikosterona, povzroči v skorji nadledvičnih žlez izrazito povečanje sekrecije njenih neposrednih predhodnikov 11-deoksikortizola in deoksikortikosterona, ki sta šibka supresorja sproščanja ACTH, ter ustrezno povišanje ravni teh steroidov v plazmi in ravni njenih presnovkov v urinu. Ta presnovka se preprosto določita z merjenjem ravni 17-hidroksikortikosteroidov (17 OHCS) ali 17-ketogenih steroidov (17-KGS). Zdravilo Metycor se uporablja kot diagnostični test na podlagi teh lastnosti, pri čemer izmerjene plazemske ravni 11-deoksikortizola in urinske ravni 17-OHCS služijo kot kazalnik odzivnosti hipofize na ACTH. Zdravilo Metycor lahko tudi zavira biosintezo aldosterona, kar ima za posledico blago natriurezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Metirapon se po peroralni uporabi hitro absorbira in izloči iz plazme.

Absorpcija: Maksimalne plazemske koncentracije so običajno dosežene eno uro po peroralnem vnosu.

Porazdelitev: Po dajanju 750 mg odmerka so srednje maksimalne plazemske koncentracije 3,7 µg/ml in se 4 ure po uporabi znižajo na 0,5 µg/ml.

Biotransformacija: Glavni aktivni presnovek je metirapol, ki je reducirana oblika metirapona. Osem ur po posameznem peroralnem odmerku je razmerje med metiraponom v plazmi 1 : 1,5. Metirapol se izloča iz plazme približno dvakrat dlje kot metirapon.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja metirapona iz plazme je po peroralni uporabi približno 2 uri. V 72 urah po prvem dnevnem odmerku zdravila Metycor 4,5 g (750 mg vsake 4 ure) se je 5,3 % celotnega odmerka izločilo z urinom v obliki metirapona (9,2 % v prosti obliki in 90,8 % v konjugirani obliki z glukuronsko kislino) in 38,5 % v obliki metirapola, glavnega aktivnega presnovka (8,1 % v prosti obliki in 91,9 % v konjugirani obliki z glukuronsko kislino).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za zdravilo Metycor (metirapon) na osnovi običajnih študij toksičnosti pri posameznih in ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V testnih sistemih *in vitro* in *in vivo* metirapon ni bil niti mutagen niti genotoksičen. Z zdravilom Metycor niso izvedli študij vpliva na razmnoževanje pri živalih, s katerimi bi lahko ustrezno ocenili teratogenost in postnatalni razvoj. Metirapon zavira sintezo testosterona pri samcih glodavcev, psov in primatov razen človeka ter vpliva na steroidogenezo v granuloznih in teka celicah jajčnikov podgan. Ker so ti učinki izginili pri živalih, ki so sočasno dobivale metirapon in kortikosteron, so jih pripisali zaviranju sinteze kortikosterona, povzročenemu z metiraponom. 40-dnevno dajanje metirapona samcem psov in 30-dnevno dajanje metirapona samcem langurjev je povzročilo izrazito zmanjšanje števila spermatogonijev, spermatocitov in spermatozoev. Pri mišjih mladičkah (starih 30 dni), ki so dobivale metirapon 21 dni, so ugotovili nerazvite maternice in zakrnele terciarne jajčne folikle. Pomen teh ugotovitev za bolnike s Cushingovim sindromom še ni razjasnjen. V študiji na kuncih so dokazali, da metirapon prehaja skozi placento. Trenutno ni na voljo nobenih predkliničnih študij, namenjenih raziskavam karcinogenega potenciala zdravila Metycor.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etilvanilin
želatina
glicerol
makrogol 400
makrogol 4000
p-metoksiacetofenon
natrijev etil parahidroksibenzoat (E215)
natrijev propil parahidroksibenzoat (E217)
titanov dioksid (E171)
prečiščena voda

Tiskarsko črnilo (rdeče):

karminska kislina (E120)
aluminijev klorid heksahidrat
natrijev hidroksid
hipromeloza
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Po odprtju: 2 meseca

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE (polietilen visoke gostote) z navojno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo, ki vsebuje 50 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 Chatillon
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02572/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.04.2019

10. DATUM ZADNJE (DELNE) REVIZIJE BESEDILA

13.04.2022