

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Metopirone 250 mg meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula lijeka Metopirone sadrži 250 mg metirapona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 0,71 mg natrijeva etilparahidroksibenzoata i 0,35 mg natrijeva propilparahidroksibenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula

Bijela do žućkasto-bijela, duguljasta, neprozirna, meka želatinska kapsula blago žućkastog viskoznog do želatinskog sadržaja s „HRA” utisnutim crvenom bojom s jedne strane.

Veličina kapsule: duljina 18,5 mm, promjer 7,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kao dijagnostički test za utvrđivanje manjka adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i u diferencijalnoj dijagnozi Cushingova sindroma ovisnog o ACTH-u.

Za liječenje bolesnika s endogenim Cushingovim sindromom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Dijagnostičke primjene**

(i) Kratki test s jednokratnom dozom – dijagnoza manjka ACTH-a

Može se obavljati ambulantno. U tom se testu određuju razine 11-deoksikortizola i/ili ACTH-a u plazmi nakon jedne doze lijeka Metopirone. Bolesniku se daje 30 mg/kg (najviše 3 g lijeka Metopirone) u ponoć s jogurtom ili mlijekom kako bi se smanjila vjerojatnost od pojave mučnine i povraćanja.

*Pedijatrijska populacija:*

U djece se preporučuje ista doza kao i u odraslih.

Uzorak krvi za testiranje uzima se rano ujutro (između 7.30 i 8.00 sati). Plazmu treba što prije zamrznuti. Bolesniku se daje profilaktična doza od 50 mg kortizon acetata.

#### Evaluacija:

Normalne vrijednosti ovisit će o metodi koja se upotrebljava za određivanje razina ACTH-a i 11-deoksikortizola. Na uredne zalihe ACTH-a obično upućuje povećanje ACTH-a u plazmi na najmanje 44 pmol/l (200 ng/l) ili povećanje vrijednosti 11-deoksikortizola na više od 0,2  $\mu$ mol/l (70  $\mu$ g/l). Bolesnici kod kojih se sumnja na insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde trebaju se hospitalizirati preko noći iz predostrožnosti.

#### (ii) Test s višekratnim dozama – dijagnoza manjka ACTH-a i diferencijalna dijagnoza hiperfunkcije kore nadbubrežne žlijezde kod Cushingova sindroma.

Bolesnik mora biti hospitaliziran. U tom se testu mjere razine steroida u urinu. Prvi dan određuju se kontrolne vrijednosti za razdoblje od 24 sata koje prethodi testu. Drugi dan primjenjuje se 500-750 mg lijeka Metopirone svaka 4 sata tijekom 24 sata do ukupne doze od 3,0-4,5 g. Učinak se procjenjuje u dva uzastopna uzorka 24-satnog urina. Maksimalan učinak lijeka Metopirone na vrijednosti steroida u urinu trebao bi se postići unutar sljedeća 24 sata.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Nema dovoljno podataka o dozi koja je namijenjena za primjenu u djece. Doza u djece trebala bi iznositi 15 mg/kg tjelesne težine, s minimalnom dozom od 250 mg svaka 4 sata i ukupno 6 doza.

Preporučuje se da bolesnici uzimaju kapsule s mlijekom ili nakon obroka kako bi se smanjila vjerojatnost od pojave mučnine i povraćanja.

#### Evaluacija:

##### Deficijencija ACTH-a:

Ako prednji režanj hipofize funkcionira normalno, Metopirone uzrokuje značajno povećanje 17-hidroksikortikosteroida (17-OHCS) ili 17-ketosteroida (17-KGS) u urinu (na najmanje dvostruko više od početne vrijednosti). Izostanak odgovora ukazuje na sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde.

##### Cushingov sindrom:

Prekomjerno povećanje vrijednosti 17-OHCS ili 17-KGS u urinu nakon primjene lijeka Metopirone ukazuje na prekomjernu proizvodnju ACTH-a, koja je dovela do hiperplazije kore nadbubrežne žlijezde (Cushingov sindrom). Takvo povećanje može se smatrati pokazateljem da nema adrenokortikalnog tumora koji autonomno proizvodi kortizol.

#### **Terapijska uporaba**

##### Odrasli

Za liječenje Cushingova sindroma početna doza metirapona može iznositi od 250 do 1500 mg/dan ovisno o težini hiperkortizolizma i uzroku Cushingova sindroma.

Kod bolesnika s umjerenim oblikom Cushingovog sindroma liječenje metiraponom može započeti s dozom od 750 mg/dan. Kod bolesnika s teškim oblikom Cushingovog sindroma početna doza može biti veća, do 1500 mg/dan. Manja početna doza može se primijeniti u slučajevima blagog oblika Cushingove bolesti, odnosno adenoma ili hiperplazije nadbubrežne žlijezde. Dozu metirapona treba prilagoditi individualnim potrebama bolesnika, ovisno o podnošljivosti.

Uobičajena doza održavanja iznosi između 500 i 6000 mg/dan. Doza se treba podijeliti u tri ili četiri doze.

Dnevnu dozu nakon nekoliko dana treba prilagoditi kako bi se smanjile srednje razine kortizola u plazmi/serumu i/ili razine slobodnog kortizola u 24-satnom urinu na normalnu ciljnu vrijednost ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza metirapona. Srednje razine kortizola u serumu/plazmi mogu se izračunati iz prosjeka 5 do 6 uzoraka plazme/seruma uzetih tijekom dana ili iz razina kortizola utvrđenih netom prije jutarnje doze. Jednom tjedno potrebno je provjeriti razine kortizola u plazmi/serumu i/ili razine slobodnog kortizola u 24-satnom urinu kako bi se prema potrebi dodatno prilagodila doza. Razdoblje prilagođavanja doze obično traje od 1 do 4 tjedna. Kada se razine kortizola približe optimalnim razinama, nadzor se može provoditi u većim razmacima (obično jednom mjesečno ili svaka 2 mjeseca).

Kod potpune blokade kortizola uporabom metirapona može se dodatno primijeniti fiziološka nadomjesna terapija kortikosteroidima (terapije blokade i zamjene, engl. *block-and-replace regimen*). Terapiju treba započeti kada su razine kortizola u serumu ili urinu u normalnom rasponu i kada se doze metirapona povećavaju kako bi se postigla potpuna supresija izlučivanja kortizola. U slučaju brzog povećanja doze ili kod bolesnika s cikličkim oblikom Cushingovog sindroma može se dodatno primijeniti fiziološka nadomjesna terapija kortikosteroidima.

### **Posebne skupine**

#### *Pedijatrijska populacija:*

Nema dovoljno podataka o preporučenoj dozi za primjenu u djece. Iz prijavljenih slučajeva vidljivo je da nema posebnih preporučenih doza za liječenje Cushingova sindroma u pedijatrijske populacije. Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama bolesnika ovisno o razini kortizola i podnošljivosti.

#### *Starija populacija:*

Ista doza kao i u odraslih bolesnika. Nema dovoljno podataka o uporabi metirapona u starije populacije ( $\geq 65$  godina). Klinički dokazi pokazuju da nema posebnih preporuka za doziranje za pojedine indikacije.

### **Način primjene**

Kapsule treba uzeti s mlijekom ili nakon obroka kako bi se smanjila vjerojatnost od pojave mučnine i povraćanja koje mogu uzrokovati smanjenu apsorpciju.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Manifestna primarna insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde.
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### **Dijagnostičke primjene**

Dijagnostički test s pomoću metirapona treba obaviti referentnom bolničkom centru.

### **Bolesnici sa smanjenim sekrecijskim kapacitetom nadbubrežne žlijezde i teškom insuficijencijom hipofize**

Prije nego što se lijek Metopirone upotrijebi kao test treba dokazati mogućnost odgovora kore nadbubrežne žlijezde na egzogeni ACTH jer Metopirone može izazvati akutnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde u bolesnika sa smanjenim sekrecijskim kapacitetom nadbubrežne žlijezde i u

bolesnika s općom insuficijencijom hipofize. U slučaju sumnje na insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde test treba provoditi u bolnici uz pomno praćenje.

### **Smanjena jetrena funkcija**

Bolesnici s cirozom jetre često imaju zakašnjeli odgovor na Metopirone jer oštećenje jetre produžuje poluvrijeme eliminacije kortizola iz plazme.

### **Bolesnici s hipotireozom ili bolesnici koji uzimaju lijekove koji utječu na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda**

U slučaju smanjene funkcije štitne žlijezde, kao odgovor na Metopirone razine steroida u urinu mogu rasti vrlo polako ili uopće ne rasti. Prije provođenja testa lijekom Metopirone treba prekinuti liječenje lijekovima koji utječu na funkciju hipofize i kore nadbubrežne žlijezde (pogledajte dio 4.5). Ako je funkcija kore nadbubrežne žlijezde ili prednjeg režnja hipofize oštećena više nego što pokazuju rezultati testa, Metopirone može uzrokovati prolaznu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde. To se može brzo ispraviti primjenom odgovarajućih doza kortikosteroida.

### **Terapijska uporaba**

#### **Hiperkortizolizam**

Proizvod treba upotrebljavati isključivo pod nadzorom specijalista koji na raspolaganju imaju odgovarajuću opremu za praćenje kliničkih i biokemijskih odgovora. Liječenje lijekom Metopirone dovodi do brzog smanjenja razina kortizola u krvotoku i može dovesti do hipokortizolizma/hipoadrenalizma. Stoga treba nadzirati bolesnika i upoznati ga sa znakovima i simptomima povezanima s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hipoglikemija). U slučaju zabilježenog hipokortizolizma možda će biti potrebna privremena egzogena nadomjesna terapija steroidima (glukokortikoidima) i/ili smanjenje doze ili prekid terapije lijekom Metopirone.

#### **Metode testiranja**

Kako bi se doza metirapona što preciznije prilagodila, za mjerenje razine kortizola u plazmi/serumu i urinu preporučuje se provesti pouzdano testiranje koje ne uzrokuje križne reakcije s prekursorima steroida, kao što su specifični imunotestovi ili metoda tekućinske kromatografije – masene spektrometrije (LC-MS/MS).

#### **Bolesnici s teškim oblikom Cushingovog sindroma**

Poznato je da teški oblik Cushingovog sindroma povećava rizik od pojave oportunističkih infekcija kao što je pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii* zbog immunosupresije i antiinflamatornog učinka hiperkortizolizma. Općenito, kod takvih bolesnika se mora očekivati infekcija i osigurati pažljivo liječenje. Može se razmotriti uvođenje odgovarajućeg profilaktičkog liječenja.

#### **Hipertenzija**

Dugotrajno liječenje lijekom Metopirone može prouzročiti hipertenziju koja je rezultat prekomjerne sekrecije deoksikortikosterona.

#### **Hipokalijemija**

Hipokalijemija se može pojaviti kod bolesnika s Cushingovim sindromom i tijekom liječenja lijekom Metopirone. Razine kalija trebaju biti kontrolirane prije početka liječenja i povremeno nadzirane tijekom liječenja. Svaka hipokalijemija prije primjene lijeka Metopirone i/ili tijekom liječenja treba biti korigirana.

#### **Produljenje QTc**

U kliničkim ispitivanjima provedenim kod bolesnika s Cushingovim sindromom liječenih metiraponom (PROMPT, prospektivno, jednostruko, otvoreno ispitivanje, 50 bolesnika uključeno u skup podataka o

sigurnosti), tri bolesnika imala su asimptomatsko povećanje QTcF intervala preko 60 ms. Niti jedan bolesnik nije imao povećanje QTcF intervala preko 480 ms. Metirapon bi trebalo koristiti s oprezom kod bolesnika sa značajnim, prethodno postojećim srčanim bolestima i/ili poremećajima elektrolita. Ako se tijekom liječenja lijekom Metopirone pojave znaci srčane aritmije, preporuča se praćenje EKG-a i elektrolita.

#### **Pomoćne tvari**

Prisustvo pomoćnih tvari natrijeva etilparahidroksibenzoata (E215) i natrijeva propilparahidroksibenzoata (E217) može izazvati alergijske reakcije, koje mogu biti odgođene.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Interakcijski potencijal metirapona djelomično je nepoznat i stoga se preporučuje oprez pri započinjanju i prestanku liječenja drugim lijekovima. Ako se primijete promjene učinka i/ili sigurnosnog profila metirapona ili istodobno primijenjenog lijeka, treba poduzeti odgovarajuće mjere.

#### **Utvrđene interakcije**

U slučaju uporabe kao dijagnostičkog sredstva: Antikonvulzivi (npr. fenitoin, barbiturati), antidepresivi i neuroleptici (npr. amitriptilin, klorpromazin, alprazolam), hormoni koji utječu na osovinu hipotalamus–hipofiza, kortikosteroidi, antitiroidna sredstva i ciproheptadin mogu utjecati na rezultate testa s pomoću lijeka Metopirone.

Ako prekid primjene tih lijekova nije moguć, treba preispitati nužnost izvođenja testa s pomoću lijeka Metopirone.

#### **Očekivane reakcije**

Metopirone može potencirati toksičnost paracetamola (acetaminofena) u ljudi.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Podaci o uporabi metirapona u trudnica nisu raspoloživi ili ih nema dovoljno. Ispitivanja na životinjama nedostatna su za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (pogledajte dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Metopirone tijekom trudnoće kada se upotrebljava kao dijagnostički test ili za liječenje endogenog Cushingova sindroma osim ako potencijalne koristi nadmašuju rizike (u tom slučaju treba nadzirati krvni tlak i liječiti hipertenziju na odgovarajući način kako bi se izbjegle komplikacije kao što je preeklampsija) niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Transplacentarni prijelaz metirapona opažen je kod životinja i ljudi. Stoga, ako je lijek Metopirone potreban tijekom trudnoće, novorođenče treba nadzirati praćenjem razine kortizola i elektrolita kod rođenja i u tjednu nakon rođenja ili do razrješenja zbog potencijalnog rizika adrenalne insuficijencije (prijavljeni su rijetki slučajevi prolazno niskog kortizola kod novorođenčadi izložene tijekom trudnoće). Može biti potrebno nadomjestiti glukokortikoide.

##### Dojenje

Nema dostatnih podataka o izlučivanju metirapona u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Metopirone..

## Plodnost

Učinak metirapona na ljudsku plodnost nije istražen u kliničkim ispitivanjima. Dokazano je da metirapon u životinja ima štetne učinke na spermatogenezu i razvoj folikula jajnika, no nisu provedena odgovarajuća ispitivanja plodnosti (pogledajte dio 5.3).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Metopirone malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Budući da Metopirone može uzrokovati omaglicu i sedaciju, bolesnici ne bi trebali upravljati vozilom ili raditi sa strojevima dok ti učinci ne prođu.

## **4.8. Nuspojave**

Sigurnosni podaci dobiveni su iz spontano prijavljenih nuspojava, objavljene literature i PROMPT ispitivanja (prospektivno, jednostruko, otvoreno ispitivanje, 50 bolesnika uključeno u skup podataka o sigurnosti). Nuspojave na lijek (Tablica 1.) navedene su po organskim sustavima i preporučenim izrazima prema MedDRA-i primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često (između  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često (između  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko (između  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave na lijek**

Organski sustav	Učestalost / preporučeni izraz		
	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, anemija, trombocitopenija
Endokrini poremećaji	Adrenalna insuficijencija*		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit*	Hipokalijemija	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja* Omaglica*	Sedacija	
Poremećaji krvožilnog sustava	Hipertenzija	Hipotenzija*	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina* Bol u abdomenu* Proljev	Povraćanje*	
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni enzimi jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcije preosjetljivosti uključujući osip, pruritus i urtikariju	Hirzutizam** Akne	Alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Mialgija	

Infekcije i infestacije			Pneumocystis jirovecii pneumonija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Stanja astenije Periferni edem		

\*uglavnom tijekom razdoblja titracije/povećanja doze

\*\*prijavljeni slučajevi koji su se dogodili u PROMPT ispitivanju nakon liječenja u trajanju od 12 do 36 tjedana

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### **4.9. Preoziranje**

Znakovi i simptomi: Kliničku sliku akutnog trovanja lijekom Metopirone karakteriziraju gastrointestinalni simptomi i akutna insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde.

Laboratorijski nalazi: hiponatriemija, hipokloremija i hiperkaliemija. U bolesnika koji se liječe inzulinom ili oralnim antidijabeticima znakovi i simptomi akutnog trovanja lijekom Metopirone mogu biti ozbiljniji ili izmijenjeni.

Liječenje: Nema specifičnog antidota. U zbrinjavanju preoziranja metiraponom nužno je odmah započeti liječenje, stoga bolesnike treba bez odgode uputiti u bolnicu kako bi dobili hitnu medicinsku pomoć. Primjena aktivnog ugljena može se uzeti u obzir ako se liječenje započinje unutar sat vremena od preoziranja. Uz opće mjere treba odmah primijeniti visoku dozu hidrokortizona, zajedno s intravenskom primjenom fiziološke otopine i glukoze. Ponoviti prema potrebi i u skladu s bolesnikovim kliničkim stanjem. Nekoliko dana treba nadzirati krvni tlak te ravnotežu tekućina i elektrolita.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostičko sredstvo, test funkcije hipofize, ATK oznaka: V04CD01

Metopirone djeluje tako da inhibira sintezu kortikosteroida. Smanjuje proizvodnju kortizola i kortikosterona tako da inhibira reakciju 11 $\beta$ -hidroksilacije u kori nadbubrežne žlijezde. Uklanjanje snažnog inhibitornog mehanizma povratne sprege koji potiče lučenje kortizola rezultira povećanjem proizvodnje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) u hipofizi. Dugotrajna blokada enzimskih koraka koji vode do proizvodnje kortizola i kortikosterona rezultira značajnim povećanjem sekrecije njihovih izravnih prekursora 11-deoksikortizola i deoksikortikosterona iz kore nadbubrežne žlijezde, koji su slabi supresori otpuštanja ACTH-a, i pratećim povećanjem razine tih steroida u plazmi i njihovih metabolita u urinu. Ti se metaboliti mogu jednostavno odrediti mjerenjem 17-hidroksikortikosteroida (17-OHCS) ili 17-ketosteroida (17-KGS) u urinu. Metopirone se upotrebljava kao dijagnostički test na temelju navedenih svojstava, pri čemu se 11-deoksikortizol u plazmi i 17-OHCS u urinu mjere kao indeks sposobnosti hipofize da izlučuje ACTH. Metopirone također može potisnuti biosintezu aldosterona, što dovodi do blage natriureze.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Metirapon se brzo apsorbira i uklanja iz plazme nakon oralne primjene.

Apsorpcija: Vršne koncentracije u plazmi obično se postižu jedan sat nakon oralne primjene.

Distribucija: Nakon primjene 750 mg srednje vršne koncentracije u plazmi iznose 3,7 µg/ml i smanjuju se na 0,5 µg/ml 4 sata nakon primjene.

Biotransformacija: Metirapol, reducirani oblik metirapona, glavni je aktivni metabolit. Osam sati nakon jednostruke oralne doze udio metirapona u plazmi iznosi 1:1,5. Metirapolu je potrebno približno dvostruko duže nego metiraponu da se eliminira iz plazme.

Eliminacija: Poluvrijeme eliminacije metirapona iz plazme, nakon oralne primjene, iznosi približno 2 sata. Sedamdeset i dva sata nakon prve dnevne doze od 4,5 g lijeka Metopirone (750 mg svaka 4 sata) 5,3 % ukupne doze izlučuje se u urin kao metirapon (9,2 % u slobodnom obliku i 90,8 % konjugirano s glukuronskom kiselinom), a 38,5 % u obliku metirapola, glavnog aktivnog metabolita (8,1 % u slobodnom obliku i 91,9 % konjugirano s glukuronskom kiselinom).

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o lijeku Metopirone (metirapon) ne pokazuju posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih istraživanja toksičnosti jednokratne i ponovljene doze. Metirapon nije pokazao mutagenost i genotoksičnost u testnim sustavima *in vitro* i *in vivo*. Nisu provedena odgovarajuća istraživanja djelovanja lijeka Metopirone na reprodukciju u životinja kojima bi se ocijenili teratogenost i učinci na postnatalni razvoj. Metirapon inhibira sintezu testosterona u mužjaka glodavaca, pasa i neljudskih primata te utječe na steroidogenezu granuloznih i tekalnih stanica jajnika u štakora. Ti su učinci poništeni u životinja na kojima se primjenjivala kombinacija metirapona i kortikosterona te su se stoga pripisali inhibirajućem djelovanju metirapona na sintezu kortikosterona. Liječenje mužjaka pasa metiraponom u trajanju od 40 dana i langura u trajanju od 30 dana uzrokovalo je značajan pad broja spermatogonija, spermatocita i spermija. Kod mladih miševa (30 dana) liječenih metiraponom u trajanju od 21 dana utvrđena je nedovoljna razvijenost maternice, kao i atretičkih tercijarnih folikula jajnika. Relevantnost tih nalaza za bolesnike koji boluju od Cushingova sindroma trenutačno nije poznata. U ispitivanju na kunićima dokazano je da metirapon prolazi kroz placentu. Trenutačno nema dostupnih nekliničkih studija u kojima se istražuje karcinogeni potencijal lijeka Metopirone.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

etilvanilin  
želatina  
glicerol  
makrogol 400  
makrogol 4000  
p-metoksiacetofenon  
natrijev etilparahidroksibenzoat (E215)  
natrijev propilparahidroksibenzoat (E217)  
titanijev dioksid (E171)  
voda, pročišćena



Tinta (crvena):

karminska kiselina (E120)  
aluminijev klorid heksahidrat  
natrijev hidroksid  
hipromeloza  
propilen glikol

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

3 godine  
Nakon otvaranja: 2 mjeseca

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Bočicu čuvati u čvrsto zatvorenom spremniku radi zaštite od vlage.  
Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s zatvaračem s navojem i zaštitom od neovlaštenog otvaranja koja sadrži 50 kapsula.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francuska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-943646664

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28.09.2018. / 21.04.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21.04.2023.