

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metopirone 250 mg capsules, zacht

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule Metopirone bevat 250 mg metyrapon.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 0,71 mg ethylparahydroxybenzoaat natriumzout en 0,35 mg propylparahydroxybenzoaat natriumzout.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

Witte tot geelwitte, langwerpige, ondoorzichtige, zachte gelatinecapsule met aan één kant de opdruk "HRA" in rode inkt en met lichtgele stroopachtige tot geleiachtige inhoud.

Afmetingen capsule: lengte 18,5 mm, diameter 7,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als een diagnostische test voor ACTH-insufficiëntie en bij de differentiële diagnose van ACTH-afhankelijk cushingsyndroom.

Voor de behandeling van patiënten met het endogeen cushingsyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Diagnostische toepassingen

(i) Korte test met een enkelvoudige dosis – diagnose van ACTH-insufficiëntie

Deze test kan ambulant worden uitgevoerd. Na een enkelvoudige dosis Metopirone wordt met deze test de 11-desoxycortisol- en/of ACTH-plasmaspiegel bepaald. Om middernacht krijgt de patiënt 30 mg/kg (maximum 3 g Metopirone) met yoghurt of melk toegediend om de kans op misselijkheid en braken te verkleinen.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen wordt dezelfde dosis als die voor volwassenen aanbevolen.

Het bloedmonster voor de test wordt vroeg in de ochtend afgenomen (7.30 – 8.00 uur). Het plasma moet zo snel mogelijk worden ingevroren. Vervolgens krijgt de patiënt een profylactische dosis cortisonacetaat van 50 mg.

Beoordeling:

De normale waarden zijn afhankelijk van de methode die gebruikt wordt om de ACTH- en 11-desoxycortisolspiegels te bepalen. Een intacte ACTH-reserve wordt in het algemeen gekenmerkt door een verhoging van de ACTH-plasmaspiegel tot minstens 44 pmol/L (200 ng/L) of door een verhoging van de 11-desoxycortisolspiegel tot boven 0,2 µmol/L (70 µg/L). Patiënten bij wie een bijnierschorsinsufficiëntie wordt vermoed, moeten uit voorzorg 's nachts in het ziekenhuis worden opgenomen.

(ii) Test met meer dan één dosis – diagnose van ACTH-insufficiëntie en differentiële diagnose van hyperfunctie van de bijnierschors bij Cushingsyndroom

De patiënt moet in het ziekenhuis worden opgenomen. Bij deze test wordt de steroïdconcentratie in de urine gemeten. Op de eerste dag worden gedurende 24 uur voorafgaand aan de test de uitgangswaarden bepaald. Op de tweede dag wordt gedurende 24 uur om de 4 uur 500-750 mg Metopirone toegediend tot een totale dosis van 3,0-4,5 g is bereikt. Het effect wordt gemeten in twee opeenvolgende 24-uurs urinestalen. Het maximale effect van Metopirone op de steroïdconcentratie in de urine moet binnen de daaropvolgende 24 uur worden bereikt.

Pediatrische patiënten

Het doseringsadvies voor kinderen is op beperkte gegevens gebaseerd. Bij kinderen moet de dosis 15 mg/kg lichaamsgewicht zijn, met een minimale dosis van 250 mg om de 4 uur voor 6 doses.

Patiënten wordt aanbevolen om de capsules met melk of na de maaltijd in te nemen om de kans op misselijkheid en braken te verkleinen.

Beoordeling:

ACTH-deficiëntie:

Wanneer de hypofysevoorkwab normaal functioneert, veroorzaakt Metopirone een duidelijke verhoging van 17-hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) of 17-ketogene steroïden (17-KGS) in de urine (tot minstens tweemaal zoveel als de uitgangswaarden). Het ontbreken van een respons wijst op een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie.

Cushingsyndroom:

Een excessieve verhoging van 17-OHCS of 17-KGS in de urine na toediening van Metopirone wijst op een overproductie van ACTH, wat reeds tot bijnienschorshyperplasie (Cushingsyndroom) heeft geleid. Een dergelijke verhoging kan als een aanwijzing worden beschouwd dat er geen sprake is van een autonoom cortisolproducerende bijnienschorstumor.

Therapeutisch gebruik

Volwassenen

Voor de behandeling van het Cushingsyndroom kan de startdosis metyrapon variëren van 250 tot 1.500 mg/dag, afhankelijk van de ernst van hypercortisolisme en de oorzaak van het Cushingsyndroom. Metyrapon kan worden ingesteld met een dosis van 750 mg/dag voor patiënten met matig Cushingsyndroom. Voor patiënten met ernstig Cushingsyndroom kan de startdosis hoger liggen, tot 1.500 mg/dag. Bij een milde vorm van het Cushingsyndroom of bij een bijnieradenoom of bijnierhyperplasie kunnen lagere startdoses worden gebruikt. De dosis metyrapon moet op individuele basis worden aangepast aan de behoeften van de patiënt en afhankelijk van de verdraagbaarheid.

De gebruikelijke onderhoudsdosis varieert tussen 500 en 6.000 mg/dag. De dosis moet over drie of vier toedieningen worden verdeeld.

Na enkele dagen moet de dagdosis worden aangepast met als doel de gemiddelde cortisolspiegel in het plasma/serum en/of de vrije cortisolspiegel in de 24-uurs urine tot een normale streefwaarde te verlagen of totdat de maximaal verdraagbare dosis metyrapon is bereikt. De gemiddelde cortisolspiegel in het serum/plasma kan berekend worden op basis van gemiddeld 5 tot 6 plasma-/serumstalen die in de loop van één dag worden afgenomen of op basis van de cortisolspiegel die net vóór de ochtenddosis wordt gemeten. Eenmaal per week moet de cortisolspiegel in het plasma/serum en/of de vrije cortisolspiegel in 24-uurs urine worden gemeten om, indien nodig, de dosis verder aan te passen. De periode waarin de dosis wordt aangepast, duurt doorgaans 1 tot 4 weken. Wanneer de cortisolspiegel de optimale waarden benadert, kan de opvolging met langere tussenpozen plaatsvinden (over het algemeen eenmaal per maand of om de 2 maanden).

Substitutietherapie met een fysiologisch corticosteroid kan aan de behandeling worden toegevoegd bij een volledige blokkade van cortisol door metyrapon ('blokkeer en vervang' principe). Deze therapie moet worden opgestart zodra de cortisolspiegel in het serum of de urine binnen de normale waarden valt en de doses metyrapon verhoogd worden om een volledige onderdrukking van de cortisolsecretie te bereiken. Bij een snelle dosisescalatie of bij patiënten met cyclisch Cushingsyndroom kan substitutietherapie met een fysiologisch corticosteroid aan de behandeling worden toegevoegd.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Het doseringsadvies voor kinderen is op beperkte gegevens gebaseerd. Casuïstiek toont aan dat er geen specifiek doseringsadvies is voor pediatrisch gebruik bij de behandeling van het Cushingsyndroom. De dosis moet op individuele basis worden aangepast afhankelijk van de cortisolspiegel en de verdraagbaarheid.

Ouderen

Dezelfde dosis als die voor volwassenen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van metyrapon bij ouderen (≥ 65 jaar). Klinisch bewijs toont aan dat er geen speciaal doseringsadvies nodig is voor elk van de indicaties.

Wijze van toediening

De capsules moeten met melk of na de maaltijd worden ingenomen om de kans op misselijkheid en braken te verkleinen, aangezien dit tot een verminderde opname kan leiden.

4.3 Contra-indicaties

- Manifeste, primaire bijnierschorsinsufficiëntie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diagnostische toepassingen

De diagnostische metyrapontest mag enkel in een ziekenhuis worden uitgevoerd.

Patiënten met een verminderde secretiecapaciteit van de bijniere en ernstig hypopituitarisme

Het vermogen van de bijnierschors om op exogeen ACTH te reageren, moet worden aangetoond voordat Metopirone als test wordt toegepast. Metopirone kan namelijk acute bijnierinsufficiëntie veroorzaken, zowel bij patiënten met een verminderde secretiecapaciteit van de bijnier, als bij patiënten met globale hypofysaire insufficiëntie. Wanneer bijnierschorsinsufficiëntie wordt vermoed, moet de test in het ziekenhuis worden uitgevoerd met een zorgvuldige controle.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met levercirrose vertonen vaak een vertraagde respons op Metopirone, doordat de leverschade de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van cortisol vertraagt.

Patiënten met hypothyroïdie of patiënten die geneesmiddelen innemen die een invloed hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras

Bij hypofunctie van de schildklier kan het zijn dat de steroïdconcentratie in de urine zeer langzaam of helemaal niet stijgt als een reactie op Metopirone. Voordat de Metopironetest wordt uitgevoerd, moet het gebruik van geneesmiddelen die een invloed hebben op de functie van de hypofyse of de bijnierschors worden stopgezet (zie rubriek 4.5). Als de functie van de bijnierschors of de hypofyse voorkwab ernstiger wordt aangetast dan de testresultaten aangeven, kan Metopirone voorbijgaande bijnierschorsinsufficiëntie veroorzaken. Met de toediening van juiste doses corticosteroiden kan dit snel gecorrigeerd worden.

Therapeutisch gebruik

Hypocortisolisme

Dit geneesmiddel mag uitsluitend gebruikt worden onder toezicht van een specialist die over de geschikte voorzieningen beschikt om de klinische en biochemische respons te controleren. De behandeling met Metopirone veroorzaakt een snelle daling van de circulerende cortisolconcentratie en kan tot hypocortisolisme/hypoadrenalisme leiden. Daarom is het noodzakelijk om patiënten te controleren op en te waarschuwen voor de verschijnselen en symptomen die met hypocortisolisme gepaard gaan (bijv. zwakte, vermoeidheid, anorexie, misselijkheid, braken, hypotensie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie, hypoglykemie). Wanneer de aanwezigheid van hypocortisolisme is aangetoond, kan tijdelijke substitutietherapie met een exogeen steroïd (glucocorticoïd) en/of een dosisverlaging of onderbreking van de behandeling met Metopirone noodzakelijk zijn.

Testmethoden

Om een nauwkeurige aanpassing van de dosis metyrapon mogelijk te maken, is een betrouwbare test zonder kruisreactiviteit met steroïde precursoren, zoals een specifieke immunoassay of een vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS/MS), aanbevolen om de cortisolspiegel in het plasma/serum en in de urine te meten.

Patiënten met ernstig cushingsyndroom

Het is bekend dat ernstig cushingsyndroom het risico op opportunistische infecties zoals *Pneumocystis jirovecii* pneumonie, verhoogt door immunosuppressie en het ontstekingsremmende effect van hypercortisolisme. In het algemeen moet bij dergelijke patiënten rekening gehouden worden met infectie en is zorgvuldige behandeling geboden. Het starten van een gepaste profylactische behandeling kan worden overwogen.

Hypertensie

Langdurige behandeling met Metopirone kan hypertensie veroorzaken door een overmatige secretie van desoxycorticosteron.

Hypokaliëmie

Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten met cushingsyndroom en tijdens de behandeling met Metopirone. De kaliumspiegel moet voor aanvang van de therapie worden gecontroleerd en tijdens de therapie periodiek worden gecontroleerd.

Elke hypokaliëmie voorafgaand aan de toediening van Metopirone en/of tijdens de therapie dient te worden gecorrigeerd.

QTc-verlenging

In een klinische studie uitgevoerd bij patiënten met het cushingsyndroom behandeld met metyrapon (PROMPT, prospectief single-arm, open-label studie, 50 patiënten opgenomen in set

veiligheidsgegevens), hadden drie patiënten een asymptomatische toename van het QTcF-interval tot boven 60 ms. Geen enkele patiënt had een toename van het QTcF-interval tot boven 480 ms. Metyrapon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met relevante reeds bestaande hartziekten en/of elektrolytstoornissen. Indien tekenen van hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling met Metopirone, wordt monitoring van ECG en elektrolyten aanbevolen.

Hulpstoffen

De aanwezigheid van de hulpstoffen ethylparahydroxybenzoesaat natriumzout (E215) en propylparahydroxybenzoesaat natriumzout (E217) kan allergische reacties veroorzaken die vertraagd kunnen optreden.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het interactievermogen van metyrapon is niet helemaal bekend en daarom is voorzichtigheid geboden bij het opstarten en beëindigen van een behandeling met andere geneesmiddelen. Als er veranderingen worden waargenomen in het effect en/of veiligheidsprofiel van metyrapon of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel, moeten gepaste maatregelen worden genomen.

Waargenomen interacties

Bij gebruik als diagnostisch hulpmiddel: Anticonvulsiva (bijv. fenytoïne, barbituraten), antidepressiva en neuroleptica (bijv. amitriptyline, chloorpromazine, alprazolam), hormonen die een invloed hebben op de hypothalamus–hypofyse-as, corticosteroiden, thyreostatica en cyproheptadine kunnen de resultaten van de Metopironetest beïnvloeden.

Als deze geneesmiddelen niet gestaakt kunnen worden, moet de noodzaak om de Metopironetest uit te voeren opnieuw worden beoordeeld.

Verwachte interacties

Metopirone kan de toxiciteit van paracetamol (acetaminofen) bij de mens versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metyrapon bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Metopirone wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap als diagnostische test of bij de behandeling van endogeen cushingsyndroom, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen de risico's (in dit geval moet de bloeddruk gecontroleerd worden en hypertensie op passende wijze behandeld worden om complicaties zoals pre-eclampsie te voorkomen), en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Transplacentale passage van metyrapon is aangetoond bij dieren en mensen. Daarom dienen, indien Metopirone tijdens de zwangerschap wordt toegediend, de cortisol- en elektrolytspiegels bij de neonat bij de geboorte en de week daarna of tot de behandeling is uitgewerkt, te worden gecontroleerd op het mogelijke risico van bijnierinsufficiëntie (zeldzame gevallen van voorbijgaande lage cortisolspiegels zijn gemeld bij neonaten die *in utero* zijn blootgesteld). Vervanging van glucocorticoïden kan nodig zijn.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van metyrapon in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Metopirone.

Vruchtbaarheid

Het effect van metyrapon op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht in klinisch onderzoek. Bij dieren is gebleken dat metyrapon bijwerkingen veroorzaakt op de spermatogenese en de ontwikkeling van follikels in de ovaria. Er zijn echter geen formele vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Metopirone heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daar Metopirone duizeligheid en sedatie kan veroorzaken, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat deze effecten zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheidsgegevens zijn afkomstig van spontane meldingen en gepubliceerde literatuur en PROMPT, prospectief single-arm, open-label studie, 50 patiënten opgenomen in set veiligheidsgegevens). De bijwerkingen (Tabel 1) worden volgens systeem/orgaanklasse en MedDRA-voorkeurstermen weergegeven met de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie (SOC) / Voorkeursterm		
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie Anemie Trombocytopenie
Endocriene aandoeningen	Bijnierinsufficiëntie*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust*	Hypokaliëmie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn* Duizeligheid*	Sedatie	
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Hypotensie*	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid * Abdominale pijn * Diarrée	Braken*	
Lever- en galaandoeningen			Leverenzymen verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties waaronder huiduitslag, pruritus en urticaria	Hirsutisme** Acne	Alopecie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Arthralgie	Myalgie	
Infecties en parasitaire aandoeningen			<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenische aandoeningen Perifeer oedeem		

*Met name tijdens titratieperiode / dosisverhoging

**Gemelde gevallen deden zich voor in de PROMPT-studie na een behandeling van 12 tot 36 weken

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen: Het klinisch beeld van acute vergiftiging met Metopirone wordt gekenmerkt door gastro-intestinale symptomen en acute bijnierschorsinsufficiëntie.

Laboratoriumresultaten: hyponatriëmie, hypochloremie en hyperkaliëmie. Bij patiënten die behandeld worden met insuline of orale antidiabetica kunnen de verschijnselen en symptomen van acute vergiftiging met Metopirone verergerd of gewijzigd zijn.

Behandeling: Er bestaat geen specifiek antidotum. Onmiddellijk ingrijpen is essentieel bij de behandeling van een overdosis metyrapon. Patiënten moeten met spoed naar het ziekenhuis worden doorverwezen voor onmiddellijke medische zorg. Een behandeling met geactiveerde kool kan worden overwogen indien de overdosis minder dan 1 uur geleden is ingenomen. Naast de algemeen gebruikte maatregelen moet onmiddellijk een hoge dosis hydrocortison worden toegediend, samen met intraveneuze zoutoplossing en glucose. Dit moet zoveel als nodig worden herhaald afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. De bloeddruk en de vocht-elektrolytenbalans moeten gedurende een aantal dagen gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostica, testen voor de hypofysefunctie, ATC-code: V04CD01.

Metopirone remt de adrenocorticosteroidsynthese. Het reduceert de cortisol- en corticosteronproductie door de 11- β -hydroxylatiereactie in de bijnierschors te remmen. Opheffing van het sterk remmende feedbackmechanisme uitgeoefend door cortisol resulteert in een verhoogde productie van adrenocorticotrop hormoon (ACTH) door de hypofyse. Een continue blokkade van de enzymatische stappen die tot de productie van cortisol en corticosteron leiden, veroorzaakt een duidelijke toename van de adrenocorticale secretie van de onmiddellijke precursoren, 11-desoxycortisol en desoxycorticosteron, welke zwakke remmers zijn van de ACTH-afgifte. Daarbij ontstaat tevens een overeenkomstige verhoging van de plasmaspiegels van deze steroïden en van hun metaboliëten in de urine. Deze metaboliëten kunnen gemakkelijk worden bepaald door de concentraties 17-hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) of 17-ketogene steroïden (17-KGS) in de urine te meten. Op basis van deze eigenschappen wordt Metopirone als diagnostische test gebruikt, waarbij de concentratie 11-desoxycortisol in het plasma en de concentratie 17-OHCS in de urine worden gemeten als index voor hypofyse-ACTH-gevoeligheid. Metopirone kan ook de biosynthese van aldosteron onderdrukken, met milde natriurese als gevolg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Metyrapon wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en uit het plasma geëlimineerd.

Absorptie: De piekplasmaconcentratie wordt doorgaans één uur na orale toediening bereikt.

Distributie: Na toediening van 750 mg bedraagt de gemiddelde piekplasmaconcentratie 3,7 µg/ml en 4 uur na toediening is deze gedaald tot 0,5 µg/ml.

Biotransformatie: Metyrapol, de gereduceerde vorm van metyrapon, is de belangrijkste actieve metaboliet. Acht uur na een enkelvoudige orale dosis is de verhouding van metyrapon tot metyrapol in het plasma 1: 1,5. De eliminatietijd van metyrapol uit het plasma is tweemaal zo lang als de eliminatietijd van metyrapon.

Eliminatie: Na orale toediening is de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van metyrapon ongeveer 2 uur. Tweeënzeventig uur na een eerste dagdosis van 4,5 g Metopirone (750 mg om de 4 uur), werd 5,3% van de totale dosis in de urine uitgescheiden als metyrapon (9,2% in vrije vorm en 90,8% gebonden aan glucuronzuur) en 38,5% in de vorm van metyrapol, de belangrijkste actieve metaboliet (8,1% in vrije vorm en 91,9% gebonden aan glucuronzuur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over Metopirone (metyrapon) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering. Metyrapon was niet mutageen of genotoxisch in *in vitro* en *in vivo* testsystemen. Er is onvoldoende onderzoek uitgevoerd met Metopirone naar de reproductie bij dieren, om de teratogeniciteit en de postnatale ontwikkeling te evalueren. Metyrapon remt de testosteronsynthese bij mannelijke knaagdieren, honden en niet-humane primaten, en heeft een invloed op de steroïdogenese in ovariële granulosa- en thecale cellen van ratten. Deze effecten werden opgeheven bij dieren die metyrapon in combinatie met corticosteron toegediend kregen en werden bijgevolg toegeschreven aan de remming van de corticosteronsynthese door metyrapon. De behandeling van mannelijke honden en langoeren met metyrapon gedurende respectievelijk 40 of 30 dagen veroorzaakte een opvallende daling van de spermatogonia, spermatocyten en spermatozoa. Jonge muizen (met een leeftijd van 30 dagen) die gedurende 21 dagen met metyrapon werden behandeld, vertoonden een onderontwikkelde uterus evenals atretische tertiaire follikels in de ovaria. De relevantie van deze bevindingen voor patiënten met het Cushingsyndroom is momenteel niet duidelijk. In een onderzoek met konijnen is gebleken dat metyrapon de placenta passeert. Er is momenteel geen niet-klinisch onderzoek uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van Metopirone.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethylvanilline
Gelatine
Glycerol
Macrogol 400
Macrogol 4000
P-methoxyacetofenon
Ethylparahydroxybenzoaat natriumzout (E215)
Propylparahydroxybenzoaat natriumzout (E217)
Titaandioxide (E171)
Gezuiverd water

Drukinkt (rood):

Karmijnzuur (E120)
Aluminium chloridehexahydraat
Natriumhydroxide
Hypromellose
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening: 2 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) met kindveilige schroefdop die 50 capsules bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113510

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 2014

Datum van laatste verlenging: 23 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.6 en 4.8: 13 april 2022