

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metopiron 250 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Metopiron-Kapsel enthält 250 mg Metyrapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 0,71 mg Natriumethyl-4-hydroxybenzoat und 0,35 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Weiß bis gelblich-weiße, längliche, opake Weichkapseln aus Gelatine, mit dem Aufdruck „HRA“ in roter Tinte auf einer Seite und einem schwach gelblichen viskosen bis gelartigen Inhalt. Weichkapselgröße: Länge 18,5 mm, Durchmesser 7,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Anwendung als Diagnostest für ACTH-Insuffizienz und für die Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms.

Als Therapeutikum bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Anwendung als Diagnostikum**

(i) Einzel dosis-Kurztest – Diagnose einer ACTH-Insuffizienz

Dieser Test kann ambulant durchgeführt werden. Bei diesem Test werden die Plasmaspiegel von 11-Desoxycortisol und/oder ACTH nach einer Einzeldosis Metopiron bestimmt. Der Patient erhält um Mitternacht 30 mg/kg (maximal 3 g Metopiron) zusammen mit Joghurt oder Milch, um die Möglichkeit von Übelkeit oder Erbrechen so gering wie möglich zu halten.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder wird die gleiche Dosis wie für Erwachsene empfohlen.

Die Blutprobe für den Test wird am frühen Morgen (7:30–8:00 Uhr) genommen. Das Plasma muss möglichst bald tiefgekühlt werden. Danach erhält der Patient prophylaktisch eine 50 mg-Dosis Cortisonacetat.

Beurteilung:

Die Normalwerte richten sich nach der zur Bestimmung der ACTH- und 11-Desoxycortisol-Spiegel verwendeten Methodik. Als allgemeiner Richtwert für eine intakte ACTH-Reserve gilt ein Anstieg des Plasma-ACTH auf mindestens 44 pmol/l (200 ng/l) oder des 11-Desoxycortisols auf über 0,2 µmol/l (70 µg/l). Patienten mit Verdacht auf Nebennierenrindensuffizienz sollten sicherheitshalber über Nacht in der Klinik bleiben.

(ii) Mehrfachdosistest – Diagnose einer ACTH-Insuffizienz und Differenzialdiagnose von Nebennierenrindenüberfunktion bei Cushing-Syndrom

Der Test muss stationär erfolgen. Bei diesem Test werden die Steroidspiegel im Urin gemessen. Am ersten Tag werden die Ausgangswerte für die dem Test vorausgehenden 24 Stunden ermittelt. Am zweiten Tag werden über 24 Stunden 500–750 mg Metopiron alle 4 Stunden verabreicht. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 3,0–4,5 g. Die Wirkung wird anhand von zwei aufeinanderfolgenden 24-Stunden-Urinproben beurteilt. Der Höhepunkt der Metopiron-Wirkung auf die Steroid-Werte im Urin ist innerhalb der folgenden 24 Stunden zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche basieren auf begrenzten Daten. Bei Kindern empfiehlt sich eine Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht, wobei die Mindestdosis 250 mg alle 4 Stunden bei 6 verabreichten Dosen betragen sollte.

Es wird empfohlen, die Kapseln mit Milch oder nach dem Essen einzunehmen, um die Möglichkeit von Übelkeit oder Erbrechen so gering wie möglich zu halten.

Beurteilung:

ACTH-Defizienz:

Bei intakter Funktion des Hypophysen-Vorderlappens bewirkt Metopiron im Urin eine deutliche Zunahme (auf mindestens das Doppelte des Ausgangswertes) von 17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) oder 17-ketogenen Steroiden (17-KGS). Fehlendes Ansprechen weist auf eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz hin.

Cushing-Syndrom:

Steigen 17-OHCS oder 17-KGS im Urin nach der Verabreichung von Metopiron erheblich an, so weist dies auf eine ACTH-Überproduktion hin, die zu einer Nebennierenrinden-Hyperplasie geführt hat (Cushing-Syndrom). Der Anstieg kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass ein autonom Cortisol produzierender Nebennierenrindentumor nicht vorliegt.

Therapeutische Anwendung**Erwachsene**

Abhängig vom Schweregrad des Hypercortisolismus und von der Ursache des Cushing-Syndroms kann die zur Therapie des Cushing-Syndroms angewendete Metyrapon-Anfangsdosis von 250 bis 1.500 mg/Tag variieren.

Metyrapon kann bei Patienten mit mittelschwerem Cushing-Syndrom in einer Anfangsdosierung von 750 mg/Tag verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerem Cushing-Syndrom können die Anfangsdosen höher sein, bis zu 1.500 mg/Tag. Bei leichteren Fällen von Cushing-Syndrom, Nebennierenadenom oder -hyperplasie können niedrigere Anfangsdosen verabreicht werden. Die Dosierung von Metyrapon muss in Abhängigkeit von der Verträglichkeit individuell an den Patientenbedarf angepasst werden.

Die übliche Erhaltungsdosis variiert zwischen 500 und 6.000 mg/Tag. Die Dosis ist auf drei oder vier Einzelgaben aufzuteilen.

Nach einigen Tagen sollte die Tagesdosis angepasst werden, um die durchschnittlichen Cortisolspiegel im Plasma/Serum und/oder die 24-Stunden-Spiegel des freien Cortisols im Urin auf einen normalen Zielwert zu senken, oder bis die maximal verträgliche Dosis von Metyrapon erreicht wird. Die durchschnittlichen Cortisolspiegel im Serum/Plasma können aus dem Durchschnitt von 5 bis 6 im Laufe eines Tages genommenen Plasma-/Serumproben oder anhand der unmittelbar vor der morgendlichen Dosis bestimmten Cortisolspiegel errechnet werden. Die Cortisolspiegel im Plasma/Serum und/oder die 24-Stunden-Spiegel des freien Cortisols im Urin müssen einmal wöchentlich überwacht werden, um die Dosis bei Bedarf weiter anzupassen. Die Dosisanpassungsphase dauert normalerweise 1 bis 4 Wochen. Sobald sich die Cortisolspiegel den optimalen Werten nähern, kann die Überwachung in größeren Abständen (im Allgemeinen einmal monatlich oder alle 2 Monate) erfolgen.

Eine vollständige Cortisol-Blockierung durch Metyrapon kann durch eine Therapie zur physiologischen Corticosteroid-Substitution ergänzt werden (Block-and-Replace-Therapie). Diese sollte begonnen werden, wenn die Cortisolspiegel im Serum oder Urin im Normalbereich liegen und durch die erhöhten Metyrapon-Dosen eine vollständige Blockierung der Cortisolsekretion erreicht wurde. Bei schneller Dosis-Eskalation oder bei Patienten mit zyklischem Cushing-Syndrom kann ergänzend eine Therapie zur physiologischen Corticosteroid-Substitution angewendet werden.

Besondere Patientengruppen**Kinder und Jugendliche**

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche basieren auf begrenzten Daten. Wie die Fallberichte gezeigt haben, gibt es für die Behandlung des Cushing-Syndroms bei Kindern und Jugendlichen keine speziellen Dosierungsempfehlungen. Die Dosierung muss abhängig von den jeweiligen Cortisolspiegeln und von der Verträglichkeit individuell angepasst werden.

Ältere Patienten

Dosierung wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Metyrapon bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. Die klinischen Hinweise lassen den Schluss zu, dass für alle Indikationen keine speziellen Dosierungsempfehlungen erforderlich sind.

Art der Anwendung

Um die Möglichkeit von Übelkeit und Erbrechen und eine dadurch verursachte Beeinträchtigung der Resorption so gering wie möglich zu halten, sollten die Kapseln mit etwas Milch oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Manifeste primäre Nebennierenrindensuffizienz.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriumethyl-4-hydroxybenzoat, Natrium-

METOPIRON® 250 mg Weichkapseln

HRA Pharma

propyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung als Diagnostikum

Der Metyrapon-Diagnostest sollte nur in Spezialkliniken durchgeführt werden.

Patienten mit verminderter Sekretionsfähigkeit der Nebennierenrinde und mit schwerwiegender Hypophysenunterfunktion

Bevor der Test mit Metopiron durchgeführt wird, ist die Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf exogenes ACTH zu überprüfen, da Metopiron bei Patienten mit verminderter Sekretionsfähigkeit der Nebenniere sowie bei Patienten mit globaler Hypophyseninsuffizienz eine akute Nebenniereninsuffizienz induzieren kann. Bei Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz ist der Test stationär und mit engmaschiger Überwachung durchzuführen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit Leberzirrhose sprechen, wegen der durch die Leberschädigung bedingten verlängerten Eliminations-Halbwertszeit für Cortisol, oft verzögert auf Metopiron an.

Patienten mit Hypothyroidismus oder Anwendung von Arzneimitteln, die die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinflussen

Bei Schilddrüsen-Unterfunktion kann der Anstieg der Steroid-Spiegel im Urin nach Metopiron verzögert sein oder ganz ausbleiben. Vor der Durchführung des Metopiron-Tests sind Arzneimittel, die die Hypophysen- oder Nebennierenrinden-Funktion beeinflussen, abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Funktion der Nebennierenrinde oder des Hypophysen-Vorderlappens stärker eingeschränkt ist, als aufgrund der Testresultate zu erwarten, kann durch Metopiron eine vorübergehende Nebennierenrindeninsuffizienz ausgelöst werden. Diese lässt sich durch entsprechende Corticosteroid-Gaben rasch kompensieren.

Therapeutische Anwendung

Hypocortisolismus

Das Produkt darf nur unter der Aufsicht von Spezialisten angewendet werden, die über geeignete Einrichtungen zur Überwachung des klinischen und biochemischen Ansprechens verfügen. Die Behandlung mit Metopiron führt zu einem raschen Absinken der Spiegel des zirkulierenden Cortisols und potenziell zu Hypocortisolismus/Hypoadrenalismus. Die mit Hypocortisolismus verbundenen Anzeichen und Symptome (z. B. Schwäche, Müdigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypoglykämie) müssen daher überwacht werden, und die Patienten sind über diese Anzeichen und Symptome zu informieren. Im Falle eines dokumentierten Hypocortisolismus kann vorübergehend eine exogene Steroid- (Glucocorticoid-) Substitutionstherapie und/oder eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Metopiron-Therapie erforderlich sein.

Testmethoden

Um eine genaue Anpassung der Metyrapon-Dosis zu erreichen, wird empfohlen, einen zuverlässigen Test ohne Kreuzreaktivität mit Steroid-Vorstufen zu verwenden, etwa einen spezifischen Immunassay oder ein Verfahren der Flüssichromatografie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS).

Patienten mit schwerem Cushing-Syndrom

Es ist bekannt, dass das schwere Cushing-Syndrom das Risiko opportunistischer Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie aufgrund der Immunsuppression und der entzündungshemmenden Wirkung des Hypercortisolismus erhöht. Im Allgemeinen muss bei solchen Patienten mit einer Infektion gerechnet werden, und eine sorgfältige Behandlung ist geboten. Die Einleitung einer geeigneten prophylaktischen Behandlung kann erwogen werden.

Hypertonie

Bei einer Langzeitbehandlung mit Metopiron kann infolge übermäßiger Sekretion von Desoxycorticosteron eine Hypertonie auftreten.

Hypokaliämie

Hypokaliämie kann bei Patienten mit Cushing-Syndrom und während der Behandlung mit Metopiron auftreten. Der Kaliumspiegel sollte vor Therapiebeginn überprüft und während der Therapie regelmäßig überwacht werden.

Jede Hypokaliämie vor der Verabreichung von Metopiron und/oder während der Therapie sollte korrigiert werden.

QTc-Verlängerung

In einer klinischen Studie, die an Patienten mit Cushing-Syndrom durchgeführt wurde, die mit Metyrapon behandelt wurden (PROMPT, prospektive einarmige, offene Studie, 50 Patienten in Sicherheitsdatensatz eingeschlossen), kam es bei drei Patienten zu einer asymptomatischen Verlängerung des QTcF-Intervalls über 60 ms. Bei keinem Patienten kam es zu einer Verlängerung des QTcF-Intervalls über 480 ms. Metyrapon muss bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Falls während der Behandlung mit Metopiron Anzeichen einer Herzrhythmusstörung auftreten, wird eine Überwachung von EKG und Elektrolyten empfohlen.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Metopiron kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (E215) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Weichkapsel. Somit ist es im Prinzip "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungspotenzial von Metyrapon ist zum Teil nicht bekannt. Daher ist

bei der Einleitung sowie beim Absetzen einer Therapie mit anderen Arzneimitteln Vorsicht geboten. Wenn bei Metyrapon oder der jeweiligen Begleitmedikation eine veränderte Wirkung und/oder ein verändertes Sicherheitsprofil beobachtet werden, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Beobachtete Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung als Diagnostikum: Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Barbiturate), Antidepressiva und Neuroleptika (z. B. Amitriptylin, Chlorpromazin, Alprazolam), Hormonpräparate, die die Hypothalamus-Nebennieren-Achse beeinflussen, Corticosteroide, Thyreostatika und Cyproheptadin können die Ergebnisse des Metopiron-Tests beeinflussen.

Wenn diese Arzneimittel nicht abgesetzt werden können, sollte die Notwendigkeit des Metopiron-Tests überprüft werden.

Erwartete Wechselwirkungen

Metopiron kann die Toxizität von Paracetamol (Acetaminophen) beim Menschen potenzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Metyrapon bei schwangeren Frauen vor. In Bezug auf die Reproduktionstoxizität sind die verfügbaren tierexperimentellen Studien unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Metopiron als Diagnostikum oder zur Therapie des endogenen Cushing-Syndroms wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn der potenzielle Nutzen überwiegt die Risiken (in diesem Fall ist der Blutdruck zu überwachen und die Hypertonie zu kontrollieren um Komplikationen wie Präeklampsie zu vermeiden). Bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird Metopiron ebenfalls nicht empfohlen. Die transplazentare Passage von Metyrapon wurde bei Tieren und Menschen gezeigt. Falls Metopiron während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollten daher die Cortisol- und Elektrolytspiegel des Neugeborenen bei der Geburt und in der Woche nach oder bis zum Abklingen überwacht werden, um das potenzielle Risiko einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen (seltene Fälle von vorübergehend niedrigem Cortisol wurden berichtet bei Neugeborenen, die in utero exponiert waren). Ein Glucocorticoidersatz kann erforderlich sein.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Metyrapon in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter der Behandlung mit Metopiron ist vom Stillen abzusehen.

Fertilität

In den klinischen Studien ist die Wirkung von Metyrapon auf die Fertilität beim Menschen nicht untersucht worden. Bei Tieren verursacht Metyrapon erwiesenermaßen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Spermatogenese und die Follikelreifung. Es wurden jedoch keine formellen Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Metopiron hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da Metopiron zu Schwindel und Sedierung führen kann, sollten Patienten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis diese Wirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Die Daten zur Sicherheit beruhen auf Spontanberichten, Publikationen und der PROMPT-Studie (prospektive einarmige, offene Studie, 50 Patienten in Sicherheitsdatensatz eingeschlossen). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tabelle 1) sind nach Organsystemklassen geordnet und mit der bevorzugten Bezeichnung nach MedDRA nach der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome: Das klinische Bild einer akuten Intoxikation mit Metopiron ist durch gastrointestinale Symptome und eine akute Nebennierenrinden-Insuffizienz gekennzeichnet.

Laborbefunde: Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hyperkaliämie. Bei Patienten, die Insulin oder orale Antidiabetika erhalten, können die Anzeichen und Symptome einer akuten Intoxikation mit Metopiron verstärkt oder verändert sein.

Behandlung: Es gibt kein spezifisches Antidot. Eine sofortige Behandlung ist beim Management einer Überdosis von Metyrapon unbedingt notwendig. Die Patienten müssen dringend ins Krankenhaus überwiesen werden, um sofort medizinische Hilfe zu erhalten. Eine Behandlung mit Aktivkohle kann in Betracht gezogen werden, wenn die Überdosis innerhalb von 1 Stunde eingenommen wurde. Zusätzlich zu den allgemeinen Maßnahmen ist sofort eine hohe Dosis Hydrocortison zusammen mit i. v. Gabe von Kochsalz und Glucose zu verabreichen. Je nach klinischem Zustand des Patienten sind diese Maßnahmen bei Bedarf zu wiederholen. Der Blutdruck und das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht sollten einige Tage lang überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostika, Hypophysenfunktions-Tests, ATC-Code: V04CD01

Metopiron hemmt in der Nebennierenrinde die Synthese von Corticosteroiden. Es vermindert die Produktion von Cortisol und Corticosteron durch Hemmung der 11-Beta-

Hydroxylierung in der Nebennierenrinde. Durch den Wegfall der stark hemmenden Wirkung, die durch den Feedback-Mechanismus über das Cortisol hervorgerufen wird, kommt es zu einer vermehrten Produktion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) in der Hypophyse. Durch die dauerhafte Hemmung der enzymatischen Reaktionen, die zur Bildung von Cortisol und Corticosteron führen, kommt es in der Nebennierenrinde zu einer stark vermehrten Ausschüttung von deren unmittelbaren Vorstufen 11-Desoxycortisol und Desoxycorticosteron, die eine schwach hemmende Wirkung auf die ACTH-Freisetzung besitzen, und zu einem entsprechenden Anstieg der Konzentrationen dieser Steroide im Plasma sowie ihrer Metaboliten im Urin. Durch Messung der Konzentration von 17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) oder von 17-ketogenen Steroiden (17-KGS) im Urin lassen sich diese Metabolite einfach bestimmen. Auf diesen Eigenschaften beruht der diagnostische Test mit Metopiron, bei dem die Konzentration von 11-Desoxycortisol im Plasma und die Konzentration von 17-OHCS und 17-KGS im Urin als Indikatoren für die Fähigkeit der Hypophyse, mit ACTH-Ausschüttung zu reagieren, gemessen werden. Metyrapon kann zudem die Biosynthese von Aldosteron hemmen, was zu einer leichten Natriuresis führt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metyrapon wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und aus dem Plasma eliminiert.

Resorption: Normalerweise werden 1 Stunde nach oraler Verabreichung maximale Konzentrationen im Plasma erreicht.

Verteilung: Nach Verabreichung von 750 mg beträgt die maximale Konzentration im Plasma durchschnittlich 3,7 µg/ml und sinkt

Tabelle 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit SOC / Bevorzugter Begriff		
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Unbekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie
Endokrine Störungen	Nebennieren-Insuffizienz*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit*	Hypokaliämie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindel*	Sedierung	
Gefäßkrankungen	Hypertonie	Hypotonie*	
Gastrointestinale Störungen	Übelkeit* Bauchschmerzen* Durchfall	Erbrechen*	
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Pruritus und Urtikaria	Hirsutismus** Akne	Alopezie
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	Arthralgie	Myalgie	
Infektionen und Schädlinge			Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenische Zustände Peripheres Ödem		

* Hauptsächlich während der Titrationsphase / Dosierhöhung

** Berichtete Fälle traten in der PROMPT-Studie nach einer Behandlung von 12 bis 36 Wochen auf

4 Stunden nach der Verabreichung auf 0,5 µg/ml.

Biotransformation: Metyrapol, das reduzierte Metyrapon, stellt den aktiven Hauptmetaboliten dar. Acht Stunden nach einer oralen Einzeldosis beträgt das Metyrapon: Metyrapol-Verhältnis im Plasma 1 : 1,5. Die Elimination aus dem Plasma dauert bei Metyrapol etwa doppelt so lange wie bei Metyrapon.

Elimination: Die Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma beträgt für Metyrapon nach oraler Verabreichung etwa 2 Stunden. Von einer Tagesgesamtosis von 4,5 g Metopiron (750 mg alle 4 Stunden) wurden innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Gabe 5,3% der Gesamtdosis als Metyrapon (davon 9,2% frei, 90,8% glucuronisiert) und 38,5% als Metyrapol, dem aktiven Hauptmetaboliten (davon 8,1% frei, 91,9% glucuronisiert) im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei Einzel- und Mehrfachdosen lassen die präklinischen Daten für Metopiron (Metyrapon) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Metyrapon war bei den *in vitro* und *in vivo* angewendeten Testsystemen nicht mutagen und nicht genotoxisch. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien zur Beurteilung der Teratogenität und des Einflusses auf die postnatale Entwicklung wurden mit Metopiron nicht durchgeführt. Metyrapon hemmt die Testosteronsynthese bei männlichen Nagetieren, Hunden und nicht menschlichen Primaten. Zudem beeinträchtigt es bei weiblichen Ratten die Steroidgenese in den Granulosa und Thekazellen der Ovarien. Bei Tieren, die Metyrapon begleitend zu Corticosteron erhalten hatten, traten diese Wirkungen nicht auf und wurden daher der durch Metyrapon verursachten Hemmung der Corticosteronsynthese zugeschrieben. Bei männlichen Hunden und Languren, die über 40 bzw. 30 Tage mit Metyrapon behandelt worden waren, wurde ein deutlicher Rückgang der Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatozoen beobachtet. Bei jungen Mäusen (30 Tage alt), die 21 Tage lang mit Metyrapon behandelt worden waren, traten unterentwickelte Uteri sowie eine Atresie der tertiären Ovarialfollikel auf.

Die Relevanz dieser Ergebnisse für Patienten mit Cushing-Syndrom ist derzeit ungeklärt. In einer Studie an Kaninchen wurde gezeigt, dass Metyrapon die Plazentaschranke durchdringt. Zurzeit sind keine präklinischen Studien verfügbar, die zur Untersuchung des karzinogenen Potenzials von Metopiron durchgeführt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Glycerol 85 %
- Macrogol 400
- Macrogol 4000
- Gereinigtes Wasser
- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd
- 1-(4-Methoxyphenyl)ethanon

- Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
- Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)

Drucktinte (rot):

- Carminsäure (E120)
- Aluminiumchlorid-Hexahydrat
- Natriumhydroxid
- Hypromellose
- Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem Öffnen: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit einem gesicherten Schraubdeckel versehene Flasche aus HDPE (Polyethylen mit hoher Dichte), die 50 Kapseln enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

91422.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.07.2014/23.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

04.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt