

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metycor 250 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel Metycor inneholder 250 mg metyrapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 0,71 mg natriumetylparahydroksybenzoat og 0,35 mg natriumpropylparahydroksybenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, myke.

Hvit til gulhvit, avlang, ugjennomsiktig, myk gelatinkapsel merket med «HRA» i rødt på én side og med et svakt gulaktig, viskøst til geléaktig innhold.

Kapselstørrelse. Lengde 18,5 mm, diameter 7,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Som diagnostisk test av ACTH-mangel og ved differensialdiagnostisering av ACTH-avhengig Cushings syndrom.

Til behandling av pasienter med endogent Cushings syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk ved diagnostisering

(i) Kort enkeltdosetest – diagnostisering av ACTH-mangel

Denne kan utføres på ambulerende grunnlag. I denne testen påvises plasmanivåer av 11-desoksykortisol og/eller ACTH etter en enkeltdose av Metycor. Pasienten får 30 mg/kg (maksimalt 3 g Metycor) ved midnatt sammen med yoghurt eller melk for å redusere forekomsten av kvalme og oppkast.

Pediatrisk populasjon

Samme dose som hos voksne anbefales til barn.

Blodprøven til analysen tas tidlig om morgenen (kl. 7.30 – 8.00). Plasma bør fryses så snart som mulig. Pasienten får så en profylaktisk dose på 50 mg kortisonacetat.

Evaluerings:

Normale verdier er avhengig av hvilken metode som brukes for å bestemme ACTH og 11-desoksykortisolnivåene. En intakt ACTH-reserve er vanligvis indisert ved en økning i plasma-ACTH til minst 44 pmol/l (200 ng/l) eller en økning i 11-desoksykortisol til over 0,2 mikromol/l (70 mikrog/l). Pasienter med mistenkt binyrebarkinsuffisiens bør legges inn på sykehus over natten som et forebyggende tiltak.

(ii) Flerdosetest – diagnostisering av ACTH-mangel og differensialdiagnostisering av adrenokortikal hyperfunksjon ved Cushings syndrom

Pasienten må legges inn på sykehus. I denne testen måles steroidnivået i urinen. Første dag påvises utgangsverdiene 24 timer før testen. Andre dag administreres 500–750 mg Metycor hver 4. time i 24 timer, med en samlet dose på 3,0–4,5 g. Effekten evalueres i to påfølgende 24-timers urinprøver. Maksimal effekt av Metycor på steroidnivået i urinen bør nås i løpet av de neste 24 timene.

Pediatrisk populasjon

Doseanbefalinger til pediatrisk populasjoner basert på begrensede data. Hos barn bør dosen være 15 mg/kg kroppsvekt, med en minste dose på 250 mg hver 4. time i seks doser.

Det anbefales at pasientene tar kapslene med melk eller etter måltider for å redusere kvalme og oppkast.

Evaluerings:

ACTH-mangel:

Hvis anterior hypofyse fungerer normalt, forårsaker Metycor en markert økning i 17-hydroksykortikosteroider (17-OHCS) eller 17 ketogene steroider (17-KGS) i urinen (til minst det dobbelte av utgangsnivået). Manglende respons indikerer sekundær binyrebarkinsuffisiens.

Cushings syndrom:

En kraftig økning i 17-OHCS eller 17-KGS i urinen etter administrasjon av Metycor indikerer en overproduksjon av ACTH, som har ført til adrenokortikal hyperplasi (Cushings syndrom). En slik økning kan tas som et tegn på at det ikke finnes noen adrenokortikal tumor som produserer fritt kortisol.

Terapeutisk bruk

Voksne

Ved behandling av Cushings syndrom kan oppstartsdosen av metyrapon variere fra 250 til 1500 mg/dag avhengig av alvorlighetsgraden av hyperkortisolismen og årsaken til Cushings syndrom. Behandling med metyrapon kan igangsettes ved doser på 750 mg/dag hos pasienter med moderat Cushings syndrom. Hos pasienter med alvorlig Cushings syndrom kan startdosene være høyere, opptil 1500 mg/dag. Lavere startdoser kan brukes i tilfeller ved mild Cushings sykdom eller binyreadenom eller hyperplasi. Dosen av metyrapon bør justeres individuelt basert på pasientens krav og toleranse.

Vanlig vedlikeholdsdose varierer mellom 500 og 6000 mg/dag. Dosen bør gis delt på tre eller fire doser.

Den daglige dosen bør justeres etter noen dager med sikte på å senke gjennomsnittlig kortisolnivå i plasma/serum og/eller 24-timers fritt kortisolnivå i urinen til en normal målverdi eller til maksimal tolerert dose av metyrapon er nådd. Gjennomsnittlig kortisolnivå i serum/plasma kan beregnes ut i fra gjennomsnittet av fem til seks plasma/serum-prøver som tas i løpet av én dag, eller ut i fra målt kortisolnivå like før morgendosen. Kontroll av kortisolnivået i plasma/serum én gang i uken og/eller et 24-timers fritt kortisolnivå i urin er nødvendig for å muliggjøre ytterligere dosejusteringer. Dosejusteringsperioden er vanligvis 1 til 4 uker. Når kortisolnivået nærmer seg optimale nivåer, kan det gå lengre perioder (vanligvis en eller to måneder) mellom kontrollene.

Fysiologisk substitusjonsbehandling med kortikosteroider kan gis i tillegg til komplett blokkering av kortisol med metyrapon ("block-and-replace" regime). Dette bør startes når kortisolnivået i serum eller urin er i normalområdet og metyrapondosene er økt for å oppnå fullstendig hemming av kortisolsekresjonen. Ved rask doseøkning eller hos pasienter med syklisk Cushings syndrom er det også mulig å gi en fysiologisk substitusjonsbehandling med kortikosteroider.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Doseanbefalinger til pediatrisk populasjon er basert på begrensede data. Kasusrapporter viste at det ikke finnes spesifikke doseanbefalinger til bruk hos pediatrisk populasjon ved behandling av Cushings syndrom. Dosen bør justeres individuelt basert på kortisolnivåer og toleranse.

Eldre populasjon

Dosering som hos voksne. Det foreligger begrensede data på bruk av metyrapon hos eldre (≥ 65 år). Kliniske studier indikerer at det ikke er nødvendig med spesielle doseanbefalinger ved alle indikasjoner.

Administrasjonsmåte

Kapslene tas sammen med melk eller etter et måltid for å redusere kvalme og oppkast, som kan føre til nedsatt absorpsjon.

4.3 Kontraindikasjoner

- Manifestert primær binyrebarkinsuffisiens.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk ved diagnostisering

Diagnostiske tester med metyrapon må bare brukes ved spesialiserte sykehusenheter.

Pasienter med redusert adrenal sekresjonsevne og alvorlig hypofyseinsuffisiens

Binyrebarkens evne til å reagere på ekogent ACTH bør påvises før Metycor brukes til testing. Grunnen til dette er at Metycor kan fremkalle akutt binyreinsuffisiens hos pasienter med redusert adrenal sekresjonsevne, samt hos pasienter med global hypofyseinsuffisiens. Testen bør utføres på sykehus under nøye overvåking i tilfeller med mistenkt binyrebarkinsuffisiens.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med levercirrhose har ofte forsinket respons på Metycor på grunn av leverskade som forsinker elimineringshalveringstiden til kortisol i plasma.

Pasienter med hypotyreoidisme eller som tar legemidler som påvirker hypothalamus-hypofyse-adrenal-aksen

Ved hypofunksjon i skjoldbruskkjertelen kan steroidnivået i urinen øke svært sakte, eller ikke i det hele tatt, som respons på Metycor. Før Metycortesten utføres, bør legemidler som påvirker funksjonen til hypofysen eller binyrebarken, seponeres (se pkt. 4.5). Hvis funksjonen i binyrebarken eller anterior hypofyse er kraftigere påvirket enn som angitt ved resultatene av testen, kan Metycor utløse forbigående binyrebarkinsuffisiens. Dette kan raskt korrigeres ved å gi tilstrekkelige doser av kortikosteroider.

Terapeutisk bruk

Hypokortisolisme

Produktet må bare brukes under overvåking av spesialist med egnet utstyr til å kontrollere kliniske og biokjemiske responser. Behandling med Metycor fører til en rask reduksjon i sirkulerende nivåer av kortisol og potensielt til hypokortisolisme/hypoadrenalisme. Det er derfor nødvendig å overvåke og instruere pasienter om tegn og symptomer forbundet med hypokortisolisme (f.eks. svakhet, fatigue/tretthet, anoreksi, kvalme, oppkast, hypotensjon, hyperkalemi, hyponatremi, hypoglykemi). Ved dokumentert hypokortisolisme kan midlertidig eksogen substitusjonsbehandling med steroider (glukokortikoider) og/eller dosereduksjon eller avbrudd i Metycor-behandlingen være nødvendig.

Analysemetoder

En pålitelig analyse uten kryssreaktivitet med steroidprekursorer, som spesifikke immunanalyser eller væskekromatografi med massespektrometri (LC-MS/MS), for å måle kortisolnivået i plasma/serum og urin anbefales for å kunne beregne nøyaktig dosejustering av metyrapon.

Pasienter med alvorlig Cushings syndrom

Det er kjent at alvorlig Cushings syndrom øker risikoen for opportunistiske infeksjoner, som *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, på grunn av immunsuppresjon og antiinflammatoriske effekter av hyperkortisolisme. Generelt skal infeksjon forventes hos slike pasienter, og grundig håndtering er berettiget. Oppstart av en egnet profylaktisk behandling kan vurderes.

Hypertensjon

Langvarig behandling med Metycor kan forårsake hypertensjon som et resultat av for høy utskillelse av desoksykortikosteron.

Hypokalemi

Hypokalemi kan oppstå hos pasienter med Cushings syndrom og under Metycorbehandling. Kaliumnivåer skal sjekkes før behandlingsstart og regelmessig under behandling. Eventuell hypokalemi før administrasjon av Metycor og/eller under behandling bør korrigeres.

QTc-forlengelse

I en klinisk studie utført hos pasienter med Cushings syndrom behandlet med metyrapon (PROMPT, prospektiv åpen studie med én behandlingsgruppe, 50 pasienter inkludert i sikkerhetsdatasett), hadde tre pasienter en asymptomatisk økning i QTcF-intervall over 60 msek. Ingen pasienter hadde en økning i QTcF-intervall over 480 msek.

Metyrapon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med relevant underliggende hjertesykdom og/eller elektrolyttforstyrrelser. Dersom tegn på hjerterytmie oppstår under behandling med Metycor, anbefales overvåking av EKG og elektrolytter.

Hjelpestoffer

Forekomsten av hjelpestoffene natriumetylparahydroksybenzoat (E 215) og natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217) kan forårsake allergiske reaksjoner, som kan være forsinket. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonspotensialet til metyrapin er delvis ukjent. Det anbefales derfor forsiktighet ved igangsetting og avslutning av behandling med andre legemidler. Hvis det oppstår endringer i effekter og/eller sikkerhetsprofilen til metyrapon eller det samtidige legemidlet, må egnede tiltak treffes.

Observerte interaksjoner

I forbindelse med bruk som diagnostisk hjelpemiddel: Antikonvulsiva (f.eks. fenytoin, barbiturater), antidepressiva og nevroleptika (f.eks. amitriptylin, klorpromazin, alprazolam), hormoner som påvirker hypothalamus-hypofyse-aksen, kortikosteroider, antityreoide midler og cyproheptadin kan påvirke resultatene av Metycortesten.

Hvis disse legemidlene ikke kan seponeres, må nødvendigheten av å utføre Metycortesten revurderes.

Forventede interaksjoner

Metycor kan potensere toksisiteten av paracetamol (acetaminofen) hos mennesker.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av metyrapon hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Metycor anbefales ikke under graviditet, hverken brukt som diagnostisk test eller ved behandling av endogent Cushings syndrom, med mindre den mulige fordel oppveier risikoen (hvis dette er tilfelle, bør blodtrykket overvåkes og hypertensjon håndteres på egnet måte for å unngå komplikasjoner slik som preeklampsi). Det anbefales heller ikke til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Passasje av metyrapon gjennom placenta har blitt vist hos dyr og mennesker. Ved behov for Metycor under graviditet bør derfor kortisol- og elektrolyttnivåer hos nyfødte overvåkes ved fødsel og i uken etter eller til opphør, for å overvåke for mulig risiko for binyreinsuffisiens (sjeldne tilfeller av forbigående lavt kortisol har blitt rapportert hos nyfødte eksponert *in utero*). Glukokortikoidtilskudd kan være nødvendig.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av metyrapon i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør avsluttes under behandling med Metycor.

Fertilitet

Effekten av metyrapon på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt i kliniske studier. Hos dyr har metyrapon vist seg å ha skadelige effekter på spermatogenesis og utviklingen av ovariale follikler, men ingen formelle fertilitetsstudier er utført (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metycor har moderat påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden Metycor kan forårsake svimmelhet og sedasjon, bør ikke pasientene kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene har gått over.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsdataene er utledet fra spontane rapporter og publisert litteratur og PROMPT-studien (prospektiv åpen studie med én behandlingsgruppe, 50 pasienter inkludert i sikkerhetsdatasett). Bivirkningene (tabell 1) er oppført i henhold til organklasser og foretrukne termer i MedDRA ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens organklasser/foretrukket term		
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100, < 1/10)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni, anemi, trombocytopeni
Endokrine sykdommer	Binyreinsuffisiens*		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt*	Hypokalemi	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* Svimmelhet*	Sedasjon	
Karsykdommer	Hypertensjon	Hypotensjon*	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme* Magesmerter* Diaré	Oppkast*	
Sykdommer i lever og galleveier			Økte leverenzym
Hud- og underhudssykdommer	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert utslett, pruritus og urticaria	Hirsutisme** Akne	Alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Myalgi	
Infeksiøse og parasittære sykdommer			<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Astenitilstander, perifert ødem		

*Hovedsakelig i titreringsperioden / ved doseøkning

**Rapporterte tilfeller forekom i PROMPT-studien etter behandling av 12 til 36 ukers varighet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer: Det kliniske bildet av akutt forgiftning med Metycor er karakterisert av gastrointestinale symptomer og akutt binyrebarkinsuffisiens.

Laboratoriefunn: Hyponatremi, hypokloremi og hyperkalemi. Hos pasienter som behandles med insulin eller orale antidiabetika kan tegn og symptomer på akutt forgiftning med Metycor forsterkes eller endres.

Behandling: Det finnes ingen spesifikke antidot. Umiddelbar behandling er avgjørende ved overdoser av metyrapon. Pasientene må legges inn akutt og behandles umiddelbart. Behandling med aktivt kull kan vurderes hvis det er mindre enn 1 time siden overdosen. I tillegg til de generelle tiltakene bør en stor dose

hydrokortison administreres samtidig med i.v. saltløsning og glukose. Dette bør gjentas ved behov basert på pasientens kliniske tilstand. Blodtrykk og væske- og elektrolyttbalansen bør overvåkes i noen dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diagnostika, preparater til undersøkelse av hypofysefunksjon, ATC-kode: V04C D01

Metycor virker ved å hemme syntesen av adrenokortikosteroider. Det reduserer produksjonen av kortisol og kortikosteron ved å hemme 11 β -hydroksyleringsreaksjonen i binyrebarken. Når den sterkt hemmende "feedback" mekanismen som utøves av kortisol fjernes, oppstår en økning i produksjonen av adrenokortikotrop hormon (ACTH) i hypofysen. Fortsatt blokkering av enzymtrinnene som fører til produksjon av kortisol og kortikosteron resulterer i en markert økning i utskillelsen av de nærmeste prekursorene, 11-desoksykortisol og desoksykortikosteron, i binyrebarken. Dette gir en svak hemming av ACTH-frigjøringen, og en tilsvarende økning i plasmanivåene av disse steroidene og av deres metabolitter i urinen. Disse metabolittene kan enkelt påvises ved å måle nivåene av 17-hydroksykortikosteroider (17-OHCS) eller 17-ketogene steroider (17-KGS) i urinen. Metycor brukes som en diagnostisk test på grunnlag av disse egenskapene, med plasma-11-desoksykortisol og 17-OHCS nivåene målt i urinen som en indeks på ACTH-responsen i hypofysen. Metycor kan også hemme biosyntesen av aldosteron, noe som fører til mild natriurese.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Metyrapon absorberes raskt og elimineres fra plasma etter oral administrasjon.

Absorpsjon

Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen én time etter oral administrasjon.

Distribusjon

Etter administrasjon av 750 mg er den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen 3,7 mikrog/ml, og synker til 0,5 mikrog/ml 4 timer etter administrasjon.

Biotransformasjon

Metyrapol, den reduserte formen av metyrapon, er den viktigste aktive metabolitten. Åtte timer etter en oral enkeltdose er metyraponforholdet i plasma 1: 1.5. Det tar omtrent to ganger så lang tid for metyrapol å elimineres fra plasma som for metyrapon.

Eliminasjon

Elimineringshalveringstiden til metyrapon i plasma er omtrent 2 timer etter oral administrasjon. Av den totale dosen ble 5,3 % utskilt i urin som metyrapon (9,2 % i fri form og 90,8 % konjugert med glukuronsyre) målt 72 timer etter første daglige dose av 4,5 g Metycor (750 mg hver 4. time). 38,5 % ble utskilt i form av metyrapol, den viktigste aktive metabolitten (8,1 % i fri form og 91,9 % konjugert med glukuronsyre).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for Metycor (metyrapon) indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved enkel og gjentatt dosering. Metyrapon var ikke mutagent eller gentoksisk i *in vitro*- og *in vivo*-tester. Det er ikke utført reproduksjonsstudier hos dyr med Metycor som er tilstrekkelige til å evaluere teratogenisitet og postnatal utvikling. Metyrapon hemmer

testosteronsyntesen hos hannnagere, hunder og ikke-humane primater og påvirker steroidogenesen i ovariale granulosa- og tekaceller. Disse effektene kunne ikke finnes hos dyr som samtidig fikk metyrapon og kortikosteron, og ble derfor tilskrevet den hemmende effekten til metyrapon på syntesen av kortikosteron. Behandling av hannhunder og aper med metyrapon i henholdsvis 40 eller 30 dager førte til et markert tap i antall spermatogonia, spermatocytter og spermatozoa. Unge mus (30 dager gamle), som ble behandlet med metyrapon i 21 dager, hadde underutviklet uterus samt atresi i tertiære follikler i eggstokkene. Det er ikke klart hvor relevante disse funnene er hos pasienter med Cushings syndrom. I en studie hos kaniner er metyrapon påvist å krysse placenta. Det finnes ingen tilgjengelige ikke-kliniske studier som undersøker det karsinogene potensialet til Metycor.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Etylvanillin
Gelatin
Glyserol
Makrogol 400
Makrogol 4000
P-metoksyacetofenon
Natriumetylparahydroksybenzoat (E215)
Natriumpropylparahydroksybenzoat (E217)
Titandioksid (E171)
Sterilt vann

Trykkfarge (rød):

Karminsyre (E120)
Aluminiumkloridheksahydrat
Natriumhydroksid
Hypromellose
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Etter åpning: 2 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE (polyetylen med høy tetthet)-beholder med barnesikker skrukork, som inneholder 50 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9504

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.05.2014
Dato for siste fornyelse: 23.04.2019

10. OPPDATERINGSDATO

26.04.2022