

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metopirone 250 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Metopirone contiene 250 mg de metirapona.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene 0,71 mg de etil parahidroxibenzoato sódico y 0,35 mg de propil parahidroxibenzoato sódico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsula de gelatina blanda, oblonga, opaca, de color blanco a blanco amarillento, con "HRA" grabado en tinta roja en un lado, con contenido viscoso a gelatinoso ligeramente amarillento.

Tamaño de la cápsula: 18,5 mm de longitud, 7,5 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente.

Para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Aplicaciones diagnósticas

- Prueba corta con una sola dosis – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH

Esta prueba puede llevarse a cabo de forma ambulatoria. En ella se determinan los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y/o ACTH tras una única dosis de Metopirone. Al paciente se le administran 30 mg/kg (máximo 3 g de Metopirone) a medianoche, con yogur o leche para minimizar las náuseas y los vómitos.

Población pediátrica

En niños se recomienda la misma dosis que en adultos.

La muestra de sangre para el análisis se extrae por la mañana temprano (7:30 - 8:00 horas). El plasma deberá congelarse lo más pronto posible. Al paciente se le administra entonces una dosis profiláctica de 50 mg de acetato de cortisona.

Evaluación:

Los valores normales dependerán del método utilizado para determinar los niveles de ACTH y 11-desoxicortisol. Una reserva intacta de ACTH por lo general se indica por un aumento en el nivel plasmático

de ACTH a 44 pmol/l (200 ng/l) como mínimo, o por un aumento en el nivel de 11-desoxicortisol a más de 0,2 µmol/l (70 µg/l). Los pacientes con una presunta insuficiencia adrenocortical deberán ser hospitalizados la noche anterior como medida de precaución.

- Prueba con dosis múltiples – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH y diagnóstico diferencial de la hiperactividad adrenocortical en el síndrome de Cushing

El paciente deberá ser hospitalizado. En este estudio se miden los niveles de esteroides urinarios. El primer día se determinan los valores basales para las 24 horas precedentes al estudio. El segundo día se administran 500-750 mg de Metopirone cada 4 horas, durante 24 horas, lo que hace una dosis total de 3,0-4,5 g. El efecto se evalúa en dos muestras consecutivas de orina de 24 horas. El efecto máximo de Metopirone sobre los valores de esteroides urinarios deberá alcanzarse dentro de las 24 horas posteriores.

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. En niños, la dosis deberá ser de 15 mg/kg de peso corporal, con una dosis mínima de 250 mg cada 4 horas, por 6 dosis.

Se recomienda que los pacientes tomen las cápsulas con leche o después de las comidas, a fin de minimizar las náuseas y los vómitos.

Evaluación:

Deficiencia de ACTH:

Si la hipófisis funciona normalmente, Metopirone provoca un marcado incremento en los valores de 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) o esteroides 17-cetogénicos (17-KGS) en la orina (a un mínimo de dos veces los niveles basales). La falta de respuesta indica insuficiencia adrenocortical secundaria.

Síndrome de Cushing:

Un aumento excesivo en los valores de 17-OHCS o 17-KGS en la orina tras la administración de Metopirone indica una superproducción de ACTH que ha provocado hiperplasia adrenocortical (Síndrome de Cushing). Dicho incremento puede considerarse una indicación de que no hay un tumor adrenocortical produciendo cortisol en forma autónoma.

Uso terapéutico

Adultos

Para el manejo del síndrome de Cushing, la dosis inicial de metirapona puede variar de 250 a 1500 mg/día, dependiendo de la severidad del hipercortisolismo y la causa del síndrome de Cushing. La administración de metirapona puede iniciarse con dosis de 750 mg/día para pacientes con síndrome de Cushing moderado. Para pacientes con síndrome de Cushing grave, las dosis de inicio pueden ser mayores, hasta 1500 mg/día. Pueden utilizarse dosis iniciales menores en los casos de enfermedad de Cushing leve, o adenoma o hiperplasia suprarrenal. La dosis de metirapona deberá ajustarse en forma individual, para satisfacer los requisitos del paciente y en función de la tolerabilidad.

La dosis habitual de mantenimiento varía entre 500 y 6000 mg/día. La dosis deberá administrarse en tres o cuatro dosis divididas.

La dosis diaria deberá ajustarse transcurridos unos días, con miras a disminuir los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre en 24 horas a un valor normal objetivo, o hasta alcanzar la dosis máxima tolerada de metirapona. Los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol pueden calcularse a partir del promedio de 5 a 6 muestras plasmáticas/séricas obtenidas a lo largo de un día, o a partir de los niveles de cortisol obtenidos inmediatamente antes de la dosis matinal. Es necesario monitorizar una vez por semana los niveles plasmáticos/séricos de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre de 24 horas, para permitir ajustes adicionales de la dosis en caso de ser necesarios. El periodo de ajuste de la dosis habitualmente es de 1 a 4 semanas. Cuando los niveles de cortisol se acercan a los valores óptimos, son suficientes periodos más prolongados (por lo general una vez por mes o cada dos meses) para la monitorización.

Puede agregarse una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides al bloqueo completo de cortisol con metirapona (régimen de bloqueo y reemplazo). Esto puede iniciarse una vez que el nivel sérico o urinario de cortisol está en el rango normal y se aumentan las dosis de metirapona para alcanzar la supresión completa de la secreción de cortisol. En caso de un rápido escalamiento de la dosis o en pacientes con síndrome de Cushing cíclico, es posible añadir una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. Los informes de casos han indicado que no existe una recomendación de dosis específica para el uso pediátrico en el tratamiento del síndrome de Cushing. La dosis deberá ajustarse en forma individual en función de los niveles de cortisol y de la tolerabilidad.

Población de edad avanzada

Dosis igual a la de adultos. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de metirapona en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad). La evidencia clínica indica que no se requieren recomendaciones especiales de dosis y administración en ninguna de las indicaciones.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse con leche o después de las comidas a fin de minimizar las náuseas y los vómitos, que pueden provocar una absorción deficiente.

4.3. Contraindicaciones

- Insuficiencia adrenocortical primaria diagnosticada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aplicaciones diagnósticas

La prueba diagnóstica con metirapona debe estar restringida a centros hospitalarios de referencia.

Pacientes con capacidad secretora suprarrenal reducida e hipopituitarismo grave

Deberá demostrarse la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a la ACTH exógena antes de emplear Metopirone como prueba, ya que Metopirone puede inducir insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con una capacidad secretora suprarrenal reducida y en pacientes con insuficiencia hipofisaria global. La prueba deberá realizarse en el hospital con monitorización estrecha, en caso de sospecha de insuficiencia adrenocortical.

Función hepática reducida

Los pacientes con cirrosis hepática a menudo muestran una respuesta retrasada a Metopirone, ya que el daño hepático demora la semivida de eliminación plasmática del cortisol.

Pacientes con hipotiroidismo o que toman fármacos que afectan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

En los casos de hipoactividad tiroidea, puede que los niveles de esteroides urinarios se eleven muy lentamente, o no se eleven en absoluto, en respuesta a Metopirone. Antes de hacer la prueba con Metopirone, se debe suspender la administración de fármacos que afecten la función hipofisaria o adrenocortical (ver sección 4.5). Si la función adrenocortical o de la hipófisis anterior está comprometida más severamente que lo que indican los resultados de la prueba, Metopirone puede desencadenar una insuficiencia

adrenocortical transitoria. Esta situación puede corregirse rápidamente mediante la administración de dosis adecuadas de corticosteroides.

Uso terapéutico

Hipocortisolismo

El medicamento solo debe ser utilizado bajo la supervisión de especialistas que dispongan de las instalaciones adecuadas para la monitorización de las respuestas clínicas y bioquímicas. El tratamiento con Metopirone induce una disminución rápida en los niveles de cortisol en circulación, y podría provocar hipocortisolismo/hipoadrenalismo. En consecuencia, es necesario monitorizar e informar a los pacientes con respecto a los signos y síntomas asociados con el hipocortisolismo (por ejemplo, debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, hipoglucemia). En caso de hipocortisolismo documentado, puede ser necesario recurrir temporalmente a una terapia de sustitución de esteroides (glucocorticoides) exógenos y/o a la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Metopirone.

Métodos de medición de esteroides

Se recomienda un ensayo sin reactividad cruzada con precursores esteroides, como un inmunoensayo específico o un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS), para medir los niveles de cortisol plasmático/sérico y urinario, a fin de permitir un ajuste preciso de la dosis de metirapona.

Pacientes con síndrome de Cushing grave

Se sabe que el síndrome de Cushing grave aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, debido a los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios del hipercortisolismo. Generalmente, se debe prever una infección en estos pacientes y se recomienda un manejo cuidadoso. Debe considerarse el inicio de un tratamiento profiláctico apropiado para esta población.

Hipertensión

El tratamiento a largo plazo con Metopirone puede provocar hipertensión como resultado de la secreción excesiva de desoxicorticosterona.

Hipopotasemia

Puede producirse hipopotasemia en pacientes con síndrome de Cushing y durante el tratamiento con Metopirone. Los niveles de potasio deben comprobarse antes de iniciar el tratamiento y controlarse periódicamente durante el mismo.

Debe corregirse cualquier hipopotasemia antes de la administración de Metopirone y/o durante el tratamiento.

Prolongación del intervalo QTc

En un ensayo clínico realizado en pacientes con síndrome de Cushing tratados con metirapona (PROMPT, estudio prospectivo de un solo brazo, abierto, con 50 pacientes incluidos en el conjunto de datos de seguridad), tres pacientes tuvieron un aumento asintomático del intervalo QTcF superior a 60 ms. Ningún paciente tuvo un aumento del intervalo QTcF superior a 480 ms.

Metirapona debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas relevantes preexistentes y/o con alteraciones electrolíticas. Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con Metopirone, se recomienda la monitorización del ECG y de los electrolitos.

Excipientes

Metirapona puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene etil parahidroxibenzoato sódico (E215) y propil parahidroxibenzoato sódico (E217).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El potencial de interacciones de la metirapona es parcialmente desconocido, y en consecuencia se aconseja precaución al iniciar y al suspender el tratamiento con otros medicamentos. Si se observan cambios en el efecto y/o el perfil de seguridad de la metirapona o del fármaco concomitante, se deberán tomar las medidas adecuadas.

Interacciones observadas

En relación con el uso como método diagnóstico: Los anticonvulsivos (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos), los antidepresivos y neurolépticos (por ejemplo, amitriptilina, clorpromazina, alprazolam), las hormonas que afectan el eje hipotalámico-hipofisario, los corticosteroides, los agentes antitiroideos y la ciproheptadina pueden influir en los resultados de la prueba con Metopirone.

Si no es posible suspender la administración de estos fármacos, deberá revisarse la necesidad de llevar a cabo dicha prueba con Metopirone.

Interacciones previstas

Metopirone puede potenciar la toxicidad del paracetamol (acetaminofeno) en humanos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de metirapona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Metopirone durante el embarazo como prueba diagnóstica ni para el manejo del síndrome de Cushing endógeno a menos que los beneficios potenciales superen a los riesgos (en este caso, se deberá monitorizar la presión arterial y manejar la hipertensión en forma adecuada para evitar complicaciones como la preeclampsia), ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se ha observado el paso transplacentario de la metirapona en animales y humanos. Por lo tanto, si se requiere Metopirone durante el embarazo, los niveles de cortisol y electrolitos en el neonato deben ser monitorizados en el nacimiento y la semana siguiente o hasta su resolución, para monitorizar el riesgo potencial de insuficiencia suprarrenal (se han notificado casos raros de cortisol bajo transitorio en neonatos expuestos en el útero). Puede ser necesaria la sustitución de glucocorticoides.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de metirapona en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Metopirone.

Fertilidad

El efecto de la metirapona sobre la fertilidad humana no ha sido investigado en estudios clínicos. En animales, se ha observado que la metirapona provoca efectos adversos sobre la espermatogénesis y el desarrollo folicular ovárico; no obstante, no se han llevado a cabo estudios formales de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Metopirone sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Dado que Metopirone puede provocar mareo y sedación, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos efectos hayan desaparecido.

4.8. Reacciones adversas

Los datos de seguridad derivan de informes espontáneos, de la literatura publicada y estudio PROMPT (estudio prospectivo de un solo brazo, abierto, con 50 pacientes incluidos en el conjunto de datos de seguridad). Las reacciones farmacológicas adversas (Tabla 1) se enumeran conforme a la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas farmacológicas

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Frecuencia de SOC / término de preferencia		
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos endocrinos	Insuficiencia suprarrenal*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipocalcemia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareo*	Sedación	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión*	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas* Dolor abdominal* Diarrea	Vómitos*	
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones, prurito y urticaria	Hirsutismo** Acné	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia	
Infecciones e infestaciones			Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos asténicos, edema periférico		

* Principalmente durante el periodo de titulación/aumento de la dosis.

** Los casos notificados ocurrieron en el estudio PROMPT tras un tratamiento de 12 a 36 semanas de duración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas: El cuadro clínico de la intoxicación aguda con Metopirone se caracteriza por síntomas gastrointestinales e insuficiencia adrenocortical aguda.

Resultados de laboratorio: hiponatremia, hipocloremia e hiperpotasemia. En pacientes en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, los signos y síntomas de la intoxicación aguda con Metopirone pueden presentarse agravados o modificados.

Tratamiento: No existe ningún antídoto específico. El tratamiento inmediato es fundamental en el manejo de la sobredosis de metirapona, los pacientes deben ser derivados al hospital urgentemente para recibir atención médica inmediata. Puede considerarse el tratamiento con carbón activado si la sobredosis se ha tomado hace menos de 1 hora. Además de las medidas generales, se deberá administrar de inmediato una dosis alta de hidrocortisona, junto con solución salina y glucosa por vía intravenosa. Este procedimiento deberá repetirse según sea necesario, en función de la condición clínica del paciente. Se deberá monitorizar la presión arterial y el balance de fluidos y electrolitos durante varios días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente diagnóstico, prueba para función hipofisaria, código ATC: V04CD01

Metopirone actúa inhibiendo la síntesis de adrenocorticosteroides. Reduce la producción de cortisol y corticosterona a través de la inhibición de la reacción de 11β -hidroxilación en la corteza suprarrenal. La eliminación del fuerte mecanismo de retroalimentación inhibitoria que ejerce el cortisol provoca un aumento de la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por parte de la hipófisis. El bloqueo continuado de los pasos enzimáticos que llevan a la producción de cortisol y corticosterona produce un marcado incremento en la secreción adrenocortical de sus precursores inmediatos, 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona, que son supresores débiles de la liberación de ACTH, y un incremento correspondiente en los niveles plasmáticos de estos esteroides y de sus metabolitos en la orina. Estos metabolitos pueden determinarse con facilidad midiendo los niveles urinarios de 17-hidroxycorticosteroides (17 OHCS) o esteroides 17-cetógenicos (17-KGS). Metopirone se utiliza como prueba diagnóstica en función de estas propiedades, donde los valores plasmáticos de 11-desoxicortisol y urinarios de 17-OHCS son un índice de la reactividad hipofisaria para la ACTH. Metopirone también puede suprimir la biosíntesis de la aldosterona, lo que da lugar a natriuresis leve.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La metirapona se absorbe y se elimina rápidamente del plasma tras la administración oral.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas habitualmente se alcanzan una hora después de la administración oral.

Distribución

Tras la administración de 750 mg, la media de las concentraciones plasmáticas máximas es de 3,7 µg/ml, y disminuye a 0,5 µg/ml a las 4 horas de la administración.

Biotransformación

El metirapol, la forma reducida de la metirapona, es el principal metabolito activo. A las ocho horas de una dosis oral única, la relación de metirapona : metirapol en plasma es de 1 : 1,5. El metirapol tarda aproximadamente el doble que la metirapona para eliminarse en plasma.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática de la metirapona es alrededor de 2 horas tras la administración oral. A las 72 horas de una primera dosis diaria de 4,5 g de Metopirone (750 mg cada 4 horas), un 5,3% de la dosis total se excretó en la orina en forma de metirapona (9,2% libre y 90,8% conjugada con ácido glucurónico), y 38,5% en forma de metirapol, el principal metabolito activo (8,1% libre y 91,9% conjugado con ácido glucurónico).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios en animales para Metopirone (metirapona) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única o repetidas. La metirapona no resultó mutágena ni genotóxica en sistemas de pruebas in vitro e in vivo. No se han hecho estudios de reproducción en animales adecuados para evaluar la teratogenia ni el desarrollo postnatal con Metopirone. La metirapona inhibe la síntesis de testosterona en machos de roedores, perros y primates no humanos, y afecta la esteroidogénesis en células teca y de la granulosa ovárica en ratas. Estos efectos fueron suprimidos en los animales a los que se administró conjuntamente metirapona y corticosterona, y en consecuencia se los atribuyó a la inhibición de la síntesis de corticosterona por parte de la metirapona. El tratamiento en perros y monos langur macho con metirapona durante 40 o 30 días, respectivamente, provocó una marcada pérdida de espermatogonias, espermatocitos y espermatozoos. Ratones jóvenes (30 días de edad) tratados con metirapona durante 21 días mostraron úteros subdesarrollados, así como también folículos terciarios y atrésicos en el ovario. La relevancia de estos resultados para los pacientes con síndrome de Cushing actualmente no está clara. En un estudio en conejos, se ha observado que la metirapona atraviesa la placenta. Actualmente no se dispone de estudios no clínicos realizados para investigar el potencial carcinógeno de Metopirone.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etil vainillina
Gelatina
Glicerol
Macrogol 400
Macrogol 4000
P-metoxiacetofenona
Etil parahidroxibenzoato sódico (E215)
Propil parahidroxibenzoato sódico (E217)
Dióxido de titanio (E171)
Agua purificada

Tinta de impresión (Roja)

Ácido carmínico (E120)
Cloruro de aluminio hexahidratado
Hidróxido de sodio
Hipromelosa
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

Tras la primera apertura del medicamento: 2 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con tapa a rosca con precinto de seguridad con 50 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.

Passeig de la zona franca 109 planta 4

08038 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79.004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2015/Enero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024