

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

METOPIRONE
250 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula METOPIRONE obsahuje 250 mg metyrapónu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 0,71 mg etyl-parahydroxybenzoátu sodného a 0,35 mg propyl-parahydroxybenzoátu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Biela až žltá-biela, podlhovastá, nepriehľadná, mäkká želatínová kapsula s červeným atramentom vytlačeným „HRA“ na jednej strane a s jemne žltkastým viskóznym až rôsolovitým obsahom. Veľkosť kapsuly: dĺžka 18,5 mm, priemer 7,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ako diagnostický test pri insuficiencii ACTH a v diferenciálnej diagnostike ACTH-dependentného Cushingovho syndrómu.

Na liečbu pacientov s endogénnym Cushingovým syndrómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Diagnostické aplikácie

(i) Krátky jednodávkový test – diagnostika insuficiencie ACTH

Tento test je možné vykonať ambulantne. V tomto teste sa po jednej dávke lieku METOPIRONE stanovuje plazmatická hladina 11-deoxykortizolu a/alebo hladiny ACTH. Pacientovi sa podá o polnoci 30 mg/kg (maximálne 3 g lieku METOPIRONE) s jogurtom alebo mliekom, aby sa minimalizovala nevoľnosť a vracanie.

Pediatrická populácia

U detí sa odporúča rovnaká dávka ako u dospelých.

Vzorka krvi na testovanie sa odoberá skoro ráno (7:30 až 8:00 hod.). Plazma sa má čo najskôr zmraziť. Pacienti sa podávajú profylaktická dávka 50 mg kortizónu acetátu.

Vyhodnotenie:

Normálne hodnoty budú závisieť od metódy použitej na stanovenie hladiny ACTH a 11-deoxykortizolu. Intaktná rezerva ACTH je vo všeobecnosti potvrdená zvýšením plazmatickej hladiny ACTH na minimálne 44 pmol/l (200 ng/l) alebo zvýšením 11-deoxykortizolu na viac než 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Pacienti so suspektnou adrenokortikálnou insuficienciou majú byť v rámci bezpečnostných opatrení hospitalizovaní na jednu noc.

(ii) Test s viacerými dávkami-diaagnostika insuficiencie ACTH a diferenciálna diagnostika adrenokortikálnej hyperfunkcie pri Cushingovom syndróme.

Pacient musí byť hospitalizovaný. V tomto teste sa merajú hladiny steroidov v moči. Prvý deň sa určujú východiskové hodnoty 24 hodín pred testom. Druhý deň sa podáva 500 – 750 mg lieku METOPIRONE každé 4 hodiny počas 24 hodín, podáva sa celková dávka 3,0 až 4,5 g. Účinok sa hodnotí v dvoch po sebe nasledujúcich 24-hodinových vzorkách moču. Maximálny účinok lieku METOPIRONE na hladiny steroidov v moči sa má dosiahnuť počas ďalších 24 hodín.

Pediatrická populácia

Odporúčania pre pediatrickú dávku sú založené na obmedzených údajoch. U detí sa odporúča dávka 15 mg/kg telesnej hmotnosti, s minimálnou dávkou 250 mg každé 4 hodiny, celkovo so 6 dávkami.

Odporúča sa, aby pacienti kapsuly užívali s mliekom alebo po jedle, aby sa minimalizovala nevoľnosť a vracanie.

Vyhodnotenie:

Deficiencia ACTH:

V prípade normálnej funkcie adenohipofýzy, METOPIRONE spôsobuje významné zvýšenie hladiny 17-hydroxykortikosteroidov (17-OHCS) alebo 17 ketogénnych steroidov (17-KGS) v moči (na minimálne dvojnásobok východiskových hodnôt). Nedostatočná odpoveď poukazuje na sekundárnu adrenokortikálnu insuficienciu.

Cushingov syndróm:

Nadmerné zvýšenie hladiny 17-OHCS alebo 17-KGS v moči po podaní METOPIRONE poukazuje na nadmernú produkciu ACTH, ktorá viedla k adrenokortikálnej hyperplázii (Cushingov syndróm). Takéto zvýšenie je možné považovať za indikáciu, že pacient nemá adrenokortikálny tumor produkujúci autonómne kortizol.

Terapeutické použitie

Dospelí

Pri liečbe Cushingovho syndrómu môže úvodná dávka metyrapónu kolísť v rozsahu od 250 až 1500 mg/deň v závislosti od závažnosti hyperkortizolizmu a príčiny Cushingovho syndrómu. Liečba metyrapónom sa môže začať v dávkach 750 mg/deň u pacientov so stredne závažným Cushingovým syndrómom. U pacientov so závažným Cushingovým syndrómom môžu byť úvodné dávky vyššie, až 1 500 mg/deň. U miernej formy Cushingovho ochorenia alebo adrenálneho adenómu či hyperplázie je možné použiť nižšie úvodné dávky. Dávku metyrapónu sa majú upraviť individuálne podľa potrieb pacienta a znášanlivosti.

Obvyklá udržiavacia dávka kolíše v rozsahu od 500 až 6 000 mg/deň. Dávka sa má podať v troch až štyroch rozdelených dávkach.

Denná dávka sa má po niekoľkých dňoch upraviť s cieľom znížiť stredné plazmatické/sérové hladiny kortizolu a/alebo hladiny voľného kortizolu v moči za 24 hodín na normálnu cieľovú hodnotu alebo pokým sa dosiahne maximálna tolerovaná dávka metyrapónu. Priemerné sérové/plazmatické hladiny kortizolu je možné vypočítať z priemeru 5 až 6 vzoriek plazmy/séra získaných v priebehu dňa alebo z hladín kortizolu získaných krátko pred rannou dávkou. Po týždennom sledovaní hladín kortizolu v plazme/sére a/alebo hladín voľného kortizolu v moči za 24 hodín je nutné v prípade potreby pristúpiť k ďalším úpravám dávky. Dávky sa obvykle upravujú v priebehu 1 až 4 týždňov. Keď sú hladiny kortizolu blízke optimálnym hladinám, postačujú na sledovanie dlhšie obdobia (obvykle raz za mesiac alebo každé 2 mesiace).

Kompletnú blokádu kortizolu metyrapónom je možné doplniť o substitučnú terapiu fyziologickým kortikosteroidom. Môže sa k tomu pristúpiť vtedy, keď hladina kortizolu v sére alebo moči dosiahne normálny rozsah a dávky metyrapónu sa zvýšia za účelom úplnej supresie sekrécie kortizolu. V prípade rýchlej eskalácie dávky alebo u pacientov s cyklickým Cushingovým syndrómom je možné pridať substitučnú terapiu fyziologickým kortikosteroidom.

Špeciálne populácie

Pediatrická populácia:

Odporúčania pre pediatrické dávkovanie sú založené na obmedzených údajoch. Kazuistiky ukazujú, že pediatrické použitie v liečbe Cushingovho syndrómu nevyžaduje špecifické odporúčania pre dávkovanie. Dávka sa má upraviť individuálne na základe hladín kortizolu a znášanlivosti.

Staršia populácia:

Dávkovanie ako u dospelých. O použití metyrapónu u starších osôb (≥ 65 rokov) sú k dispozícii len obmedzené údaje. Klinické dôkazy ukazujú, že žiadne z indikácií nevyžadujú zvláštne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Kapsuly sa majú podávať s mliekom alebo po jedle s cieľom minimalizovať nauzeu a vracanie, ktoré môžu narušiť vstrebávanie.

4.3 Kontraindikácie

- Manifestná primárna adrenokortikálna insuficiencia.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diagnostické aplikácie

Diagnostický test metyrapónom má byť obmedzený na špecializované nemocničné centrá.

Pacienti so zníženou adrenálnou sekrečnou kapacitou a závažným hypopituitarizmom

Pred použitím METOPIRONE na testovanie je nutné preukázať schopnosť adrenálneho kortexu reagovať na exogénny ACTH, keďže METOPIRONE môže u pacientov so zníženou adrenálnou sekrečnou kapacitou a u pacientov s globálnou hypofyzárnou insuficienciou viesť k akútnej adrenálnej insuficiencii. V prípade suspektnej adrenokortikálnej insuficiencie je test nutné vykonávať v nemocnici so starostlivým sledovaním.

Znížená funkcia pečene

Pacienti s cirhózou pečene často vykazujú oneskorenú odpoveď na METOPIRONE vzhľadom na skutočnosť, že poškodenie pečene predlžuje plazmatický eliminačný polčas kortizolu.

Pacienti s hypotyreózou alebo pacienti užívajúci lieky ovplyvňujúce os hypotalamus-hypofýza-nadobličky

V prípadoch hypofunkcie štítnej žľazy môžu v rámci odpovede na METOPIRONE veľmi pomaly stúpnuť hladiny steroidov v moči alebo sa nemusia zvýšiť vôbec. Pred vykonaním testu METOPIRONOM je nutné vysadiť lieky ovplyvňujúce funkciu hypofýzy alebo nadobličiek (pozri časť 4.5). Ak postihnutie funkcie nadobličiek alebo adenohipofýzy je výraznejšie ako poukazujú výsledky testu, METOPIRONE môže spôsobiť prechodnú adrenokortikálnu insuficienciu. Tú je možné rýchlo korigovať zodpovedajúcimi dávkami kortikosteroidov.

Terapeutické použitie

Hypokortizolizmus

Liek sa má používať výhradne pod dohľadom špecialistov so zodpovedajúcimi zariadeniami na sledovanie klinických a biochemických odpovedí. Liečba METOPIRONOM vedie k rýchlemu zníženiu hladín cirkulujúceho kortizolu a potenciálne k hypokortizolizmu/hypoadrenalizmu. Z toho dôvodu je nutné pacientov sledovať a poučiť o príznakoch a prejavoch spojených s hypokortizolizmom (napr. slabosť, únava, nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, hypotenzia, hyperkaliémia, hyponatriémia, hypoglykémia). V prípade zadokumentovaného hypokortizolizmu môže byť nutná dočasná substitučná liečba exogénnym steroidom (glukokortikoidom) a/alebo zníženie dávky či prerušenie liečby METOPIRONOM.

Metódy testovania

Oporúča sa spoľahlivý test bez skríženej reaktivity s prekursorami steroidov ako napr. špecifická imunoanalýza alebo kvapalinová chromatografická-hmotnostná spektrometria (LC-MS/MS) na meranie plazmatických/sérových a močových hladín kortizolu, ktorý umožní presné úpravy dávky metyrapónu.

Pacienti so závažným Cushingovým syndrómom

Je známe, že závažný Cushingov syndróm zvyšuje riziko výskytu oportúnnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*, v dôsledku imunosupresie a protizápalového účinku hyperkortizolizmu. Vo všeobecnosti sa u takýchto pacientov musí počítať s infekciou a je potrebné ju starostlivo liečiť. Iniciácia profylaktickej liečby sa má zvážiť.

Hypertenzia

Dlhodobá liečba METOPIRONOM môže viesť k hypertenzii v dôsledku nadmernej sekrécie deoxykortikosterónu.

Hypokaliémia

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s Cushingovým syndrómom a počas liečby METOPIRONOM. Hladiny draslíka sa majú kontrolovať pred začatím liečby a počas liečby sa majú pravidelne monitorovať.

Akákoli'vek hypokaliémia pred podaním METOPIRONU a/alebo počas liečby sa má upraviť.

Predĺženie QTc

V klinickej štúdií vykonanej u pacientov s Cushingovým syndrómom liečených metyrapónom (PROMPT, prospektívna jednoramenná, otvorená štúdia, 50 pacientov zahrnutých do súboru údajov o bezpečnosti) sa u troch pacientov vyskytlo asymptomatické predĺženie QTcF intervalu nad 60 ms. U žiadneho pacienta nedošlo k zvýšeniu intervalu QTcF nad 480 ms.

Metyrapón sa má používať s opatnosťou u pacientov s príslušnými už existujúcimi srdcovými ochoreniami a/alebo poruchami elektrolytov. Ak sa počas liečby METOPIRONOM vyskytnú príznaky srdcovej arytmie, odporúča sa monitorovanie EKG a elektrolytov.

Pomocné látky

Prítomné pomocné látky etyl-parahydroxybenzoát sodný (E215) a propyl-parahydroxybenzoát sodný (E217) môžu vyvolať alergické reakcie, ktoré sa môžu objaviť až s odstupom času.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčný potenciál metyrapónu je čiastočne neznámy a z toho dôvodu sa vyžaduje opatnosť pri začatí a ukončení liečby inými liekmi. Ak sa pozorujú zmeny v účinku a/alebo v bezpečnostnom profile metyrapónu alebo súbežne podávaného lieku, majú sa prijať adekvátne opatrenia.

Pozorované interakcie

Pri použití v rámci diagnostiky: Antikonvulzíva (napr. fenytoín, barbituráty), antidepresíva a neuroleptiká (napr. amitriptylín, chlórpromazín, alprazolam), hormóny ovplyvňujúce os hypotalamus-hypofýza, kortikosteroidy, lieky na zníženie funkcie štítnej žľazy a cyproheptadín môžu ovplyvniť výsledky testu METOPIRONOM.

Ak tieto lieky nie je možné vysadiť, prehodnoťte nutnosť vykonania testu METOPIRONOM.

Očakávané interakcie

METOPIRONE môže potencovať toxicitu paracetamolu (acetaminofénu) u ľudí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje o použití metyrapónu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné, čo sa týka reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). METOPIRONE sa neodporúča počas tehotenstva ako diagnostický test alebo na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu, pokiaľ potenciálny prínos prevažuje nad rizikami (v takom prípade je potrebné sledovať krvný tlak a primerane liečiť hypertenziu, aby sa predišlo komplikáciám ako je preeklampsia) ani u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Transplacentárny prechod metyrapónu bol preukázaný u zvierat a ľudí. Preto, ak sa METOPIRONE vyžaduje počas tehotenstva, je potrebné monitorovať hladiny kortizolu a elektrolytov u novorodenca pri narodení a týždeň po ňom alebo až do vyriešenia problému, aby sa sledovalo potenciálne riziko adrenálnej insuficiencie (u novorodencov vystavených in utero boli hlásené zriedkavé prípady prechodne nízkej hladiny kortizolu). Môže byť potrebná náhrada glukokortikoidmi.

Dojčenie

O vylučovaní metyrapónu do materského mlieka nie je k dispozícii dostatok informácií. Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Počas liečby METOPIRONOM sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Vplyv metyrapónu na fertilitu u ľudí sa v klinických skúšaních nehodnotil. U zvierat sa ukázalo, že metyrapón vyvoláva nežiaduce účinky na spermatogénu a vývoj ovariálnych folikulov, avšak formálne štúdie fertility neboli vykonané (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

METOPIRONE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže METOPIRONE môže spôsobovať závraty a sedáciu, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto účinky neodznejú.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostné údaje vychádzajú zo spontánnych hlásení a publikovanej literatúry a zo štúdie PROMPT (prospektívna jednoramenná otvorená štúdia, 50 pacientov zahrnutých do súboru bezpečnostných údajov). Nežiaduce liekové reakcie (Tabuľka 1) sú uvedené podľa tried orgánových systémov a preferenčnej terminológie MedDRA za použitia nasledovného pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce liekové reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia triedy orgánových systémov/ preferovaný termín		
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, anémia, trombocytopenia
Poruchy endokrinného systému	Adrenálna insuficiencia*		
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť*	Hypokaliémia	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy* Závrat*	Útlm	
Poruchy ciev	Hypertenzia	Hypotenzia*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea* Abdominálna bolesť* Hnačka	Vracanie*	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie hepatálnych enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Reakcie z precitlivenosti vrátane vyrážky, pruritu a žihľavky	Hirsutizmus** Akné	Alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Myalgia	
Infekcie a nákazy			Pneumocystis jirovecii pneumónia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Astenické stavy Periférny edém		

*Hlavné počas obdobia titrácie / zvyšovania dávky

**Hlásené prípady sa vyskytli v štúdiu PROMPT po liečbe trvajúcej 12 až 36 týždňov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky: Klinický obraz akútnej otravy METOPIRONOM je charakterizovaný gastrointestinálnymi príznakmi a akútnou adrenokortikálnou insuficienciou.

Laboratórne nálezy: hyponatriémia, hypochloriémia a hyperkaliémia. U pacientov liečených inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami môžu byť prejavy a príznaky akútnej otravy METOPIRONOM viac výrazné alebo sa môžu líšiť.

Liečba: Neexistuje špecifické antidotum. Okamžitá liečba je podstatná pri zvládaní predávkovania metyrapónom, pacienti majú byť ihneď prepravení do nemocnice, aby im bola poskytnutá okamžitá lekárska starostlivosť. Liečba aktívnym uhlím sa môže zvážiť, ak k predávkovaniu došlo pred maximálne 1 hodinou. Okrem všeobecných opatrení je nutné podať naraz veľkú dávku hydrokortizónu spolu s intravenózne podaným fyziologickým roztokom a glukózou. Postup podľa potreby opakujte, ak je to potrebné podľa klinického stavu pacienta. Po dobu niekoľkých dní sa má monitorovať krvný tlak a rovnováha elektrolytov v tekutinách.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostiká, testy na hypofyzárnú funkciu, kód ATC: V04CD01

METOPIRONE inhibuje syntézu adrenokortikosteroidov. Znižuje tvorbu kortizolu a kortikosterónu inhibíciou 11 β -hydroxylácie v kôre nadobličiek. Odstránenie silného inhibičného spätnoväzobného mechanizmu kortizolu vedie k zvýšeniu tvorby adrenokortikotropného hormónu (ACTH) v hypofýze. Pokračujúca blokáda enzymatických krokov vedúcich k tvorbe kortizolu a kortikosterónu má za následok významné zvýšenie adrenokortikálnej sekrécie priamych prekursorov 11-deoxykortizolu a deoxykortikosterónu, slabých supresorov uvoľňovania ACTH, a príslušné zvýšenie plazmatických hladín steroidov a ich metabolitov v moči. Tieto metabolity sa môžu ľahko stanoviť meraním hladiny 17-hydroxykortikosteroidov (17-OHCS) alebo 17-ketogénnych steroidov (17-KGS). METOPIRONE sa používa ako diagnostický test na základe týchto vlastností, pri ktorom sa meria plazmatický 11-deoxykortizol a močový 17-OHCS ako index odpovede hypofyzárneho ACTH. METOPIRONE môže takisto potlačiť biosyntézu aldosterónu, čo vedie k miernej natriuríze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa metyrapón rýchlo vstrebáva a eliminuje z plazmy.

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie sa zvyčajne dosahujú jednu hodinu po perorálnom podaní.

Distribúcia

Po podaní 750 mg dosahujú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie 3,7 $\mu\text{g/ml}$ s poklesom na 0,5 $\mu\text{g/ml}$ 4 hodiny po podaní.

Biotransformácia

Hlavným účinným metabolitom je metyrapol, redukovaná forma metyrapónu. Osem hodín po jednorazovej perorálnej dávke je pomer metyrapónu v plazme 1:1,5. Eliminácia metyrapolu z plazmy trvá v porovnaní s metyrapónom dvojnásobok.

Eliminácia

Polčas eliminácie metyrapónu z plazmy sú 2 hodiny po perorálnom podaní. 72 hodín po prvej dennej dávke 4,5 g METOPIRONE (750 mg raz za 4 hodiny) sa 5,3 % celkovej dávky vylúčilo v moči ako metyrapón (9,2 % vo voľnej forme a 90,8 % v konjugovanej forme s kyselinou glukurónovou) a 38,5 % v podobe metyrapolu, hlavného účinného metabolitu (8,1 % vo voľnej forme a 91,9 % v konjugovanej forme s kyselinou glukurónovou).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o METOPIRONE (metyrapón) neodhalili žiadne zvláštne riziká pre ľudí na základe konvenčných štúdií toxicity po jednorazovej alebo opakovaných dávkach. Metyrapón nebol mutagénny a genotoxický v *in vitro* a *in vivo* testoch. S METOPIRONOM sa nevykonali adekvátne reprodukčné štúdie u zvierat umožňujúce vyhodnotenie teratogenicity a postnatálneho vývoja. Metyrapón inhibuje u samcov hlodavcov, psov a nonhumánnych primátov syntézu testosterónu a ovplyvňuje steroidogézu v ovariálnej granulóze a tekálnych bunkách krýs. Tieto účinky vymizli u zvierat, ktoré dostali kombináciu metyrapón a kortikosterón. Z toho dôvodu sú pripisované inhibícii syntézy kortikosterónu metyrapónom. 40-denné užívanie metyrapónu u psov (samcov) alebo 30-denné užívanie metyrapónu u hulmanov (samcov) viedlo k významnej strate spermatogónií, spermatocytov a spermatozoí. Mladé myši (vo veku 30 dní) užívajúce metyrapón po dobu 21 dní mali nedostatočne vyvinuté maternice a atretické terciálne folikuly v ováriu. Relevantnosť týchto zistení pre pacientov s Cushingovým syndrómom je v súčasnosti nejasná. V štúdiu na králikoch prechádzal metyrapón cez placentu. V súčasnosti nie sú k dispozícii predklinické štúdie vykonané s cieľom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu lieku METOPIRONE.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etylvanilín
Želatína
Glycerol
Makrogol 400
Makrogol 4000
P-metoxycetofenón
Etyl-parahydroxybenzoát sodný (E215)
Propyl-parahydroxybenzoát sodný (E217)
Oxid titaničitý (E171)
Čistená voda

Farbivo na potlač (červené):

Kyselina karmínová (E120)
Hexahydrát chloridu hlinitého
Hydroxid sodný
Hypromelóza
Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávať pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z HDPE (polyetylén s vysokou hustotou) s bezpečnostným skrutkovacím uzáverom obsahujúca 50 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

48/0088/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025