

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cormeto 250 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula di Cormeto contiene 250 mg di metirapone.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula contiene 0,71 mg di sodio etile paraidrossibenzoato e 0,35 mg di sodio propile paraidrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Capsula molle di gelatina, di aspetto opaco, di forma oblunga, di colore da bianco a giallastro-bianco, con la dicitura "HRA" impressa con inchiostro rosso su un lato e dal contenuto da viscoso a gelatinoso di colore vagamente giallastro.

Dimensioni della capsula: lunghezza 18,5 mm, diametro 7,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come test diagnostico per la carenza di ACTH e nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente.

Per la gestione dei pazienti con sindrome di Cushing endogena.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Applicazioni diagnostiche

(i) Test rapido a dose singola – diagnosi di carenza di ACTH

Può essere eseguito in ambulatorio. Questo test prevede la somministrazione di una dose singola di Cormeto per la determinazione dei livelli plasmatici di 11-desossicortisolo e/o ACTH. Il paziente deve assumere 30 mg/kg (massimo 3 g) di Cormeto a mezzanotte con yogurt o latte per minimizzare nausea e vomito.

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata nei bambini è identica a quella negli adulti.

Il campione di sangue per l'analisi viene prelevato la mattina presto (7:30 – 8:00). Il plasma deve essere congelato appena possibile. Quindi il paziente riceve una dose profilattica di 50 mg di cortisone acetato.

Valutazione

L'intervallo di normalità dei valori dipende dal metodo usato per la determinazione dei livelli di ACTH e 11-desossicortisolo. La presenza di una riserva intatta di ACTH è generalmente indicata da un aumento dei livelli plasmatici di ACTH ad almeno 44 pmol/L (200 ng/L) o da un aumento di 11-desossicortisolo a oltre 0,2 µmol/L (70 µg/L). I pazienti con sospetta insufficienza corticosurrenale devono essere ricoverati per la notte in via precauzionale.

(ii) Test a dosi multiple – diagnosi di carenza di ACTH e diagnosi differenziale di ipercorticosurrenalismo nella sindrome di Cushing

Il paziente deve essere ricoverato. Questo test misura i livelli degli steroidi nelle urine. Il primo giorno vengono determinati i valori basali per le 24 ore che precedono il test. Il secondo giorno, a intervalli di 4 ore per 24 ore, vengono somministrati 500-750 mg di Cormeto per una dose totale di 3,0-4,5 g. L'effetto è valutato su due campioni consecutivi di urine delle 24 ore. L'effetto massimo di Cormeto sui valori degli steroidi nelle urine dovrebbe essere raggiunto entro le 24 ore successive.

Popolazione pediatrica:

La dose raccomandata per la popolazione pediatrica si basa su dati limitati. Nei bambini la dose deve essere 15 mg/kg di peso corporeo, con una dose minima di 250 mg ogni 4 ore per 6 dosi.

Si raccomanda l'assunzione delle capsule con latte o dopo i pasti per minimizzare nausea e vomito.

Valutazione

Carenza di ACTH:

Se l'ipofisi anteriore funziona normalmente, Cormeto determina un aumento marcato (fino ad almeno due volte i valori basali) dei livelli urinari dei 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCS) o degli steroidi 17-chetogenici (17-KGS). L'assenza di risposta è indicativa di insufficienza corticosurrenale secondaria.

Sindrome di Cushing:

Un aumento eccessivo dei livelli urinari di 17-OHCS o 17-KGS in seguito all'assunzione di Cormeto è segno di un'iperproduzione di ACTH che ha determinato un quadro di iperplasia corticosurrenale (sindrome di Cushing). Tale aumento può essere considerato indicativo dell'assenza di tumori corticosurrenali secernenti cortisolo.

Uso terapeutico

Adulti

La dose iniziale di metirapone per la gestione della sindrome di Cushing può variare da 250 a 1.000 mg/die, a seconda della gravità dell'ipercortisolismo e della causa della sindrome di Cushing. La terapia con metirapone può iniziare a dosi di 750 mg/die. Per i pazienti con sindrome di Cushing di grado severo le dosi iniziali possono essere superiori, fino a 1500 mg/die. Dosi iniziali più basse possono essere usate in caso di malattia di Cushing di grado lieve o di adenoma surrenale o iperplasia surrenale. La dose di metirapone deve essere aggiustata su base individuale a seconda delle esigenze del paziente e della tollerabilità del prodotto.

La dose di mantenimento consueta è compresa tra 500 e 6.000 mg/die da somministrare in tre o quattro dosi refratte.

Dopo alcuni giorni la dose giornaliera deve essere aggiustata per abbassare i livelli medi di cortisolo plasmatico/sierico e/o i livelli di cortisolo libero nelle urine delle 24 ore a un valore target normale o fino a raggiungere la dose massima tollerata di metirapone. I livelli medi di cortisolo sierico/plasmatico possono essere calcolati sulla media di 5-6 campioni di plasma/siero ottenuti nell'arco di una giornata o sulla base dei livelli di cortisolo misurati appena prima della dose mattutina. Per apportare ulteriori modifiche della dose, se eventualmente necessarie, occorre monitorare settimanalmente i livelli plasmatici/sierici di cortisolo e/o i livelli di cortisolo libero nelle urine delle 24 ore. Il periodo di aggiustamento della dose è solitamente di 1-4 settimane. Quando i livelli di cortisolo risultano prossimi ai livelli ottimali, è possibile allungare i tempi del monitoraggio (generalmente una volta al mese o ogni due mesi).

Alla soppressione completa della produzione di cortisolo ottenuta con metirapone è possibile aggiungere una terapia corticosteroidica sostitutiva fisiologica (regime «block-and replace»). Questa terapia sostitutiva va iniziata quando il livello sierico o urinario di cortisolo è nell'intervallo normale e le dosi di metirapone vengono aumentate per ottenere la soppressione totale della secrezione di cortisolo. In caso di rapido incremento della dose o per i pazienti con sindrome di Cushing ciclica, è possibile aggiungere una terapia corticosteroidica sostitutiva fisiologica.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica:

La dose raccomandata per la popolazione pediatrica si basa su dati limitati. Descrizioni di casi clinici hanno dimostrato che non esiste una dose specificamente raccomandata per l'uso pediatrico nel trattamento della sindrome di Cushing. La dose deve essere aggiustata su base individuale in funzione dei livelli di cortisolo e della tollerabilità del prodotto.

Popolazione anziana:

Stessa posologia degli adulti. I dati disponibili sull'uso di metirapone negli anziani (≥ 65 anni) sono limitati. In base alle evidenze cliniche non sono necessarie raccomandazioni posologiche particolari per nessuna delle indicazioni.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte con latte o dopo un pasto per minimizzare la comparsa di nausea e vomito che possono compromettere l'assorbimento.

4.3 Controindicazioni

- Insufficienza corticosurrenale primaria manifesta
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Applicazioni diagnostiche

L'uso del test diagnostico con metirapone è limitato ai centri ospedalieri specializzati.

Pazienti con ridotta secrezione surrenale e ipopituitarismo grave

Prima di utilizzare Cormeto come test diagnostico occorre verificare la capacità della corteccia surrenale di rispondere all'ACTH esogeno poiché in pazienti con ridotta secrezione surrenale e in pazienti con insufficienza ipofisaria globale Cormeto può indurre insufficienza surrenale acuta. Il test deve essere eseguito in ospedale tenendo il paziente sotto stretto monitoraggio in caso di sospetta insufficienza corticosurrenale.

Ridotta funzionalità epatica

I pazienti con cirrosi epatica presentano spesso un ritardo nella risposta a Cormeto a causa del danno epatico che prolunga l'emivita di eliminazione plasmatica del cortisolo.

Pazienti con ipotiroidismo o in trattamento con farmaci che svolgono un'azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

In caso di ipofunzionamento della tiroide, i livelli degli steroidi nelle urine possono aumentare molto lentamente, o non aumentare affatto, in risposta a Cormeto. Prima di eseguire il test con Cormeto, è necessario interrompere il trattamento con farmaci che agiscono sulla funzione dell'ipofisi o della corteccia surrenale (vedere paragrafo 4.5). Se la funzione della corteccia surrenale o dell'ipofisi anteriore è compromessa in misura notevolmente superiore a quanto indicato dai risultati del test, Cormeto potrebbe provocare insufficienza corticosurrenale transitoria che può essere corretta rapidamente con la somministrazione di dosi appropriate di corticosteroidi.

Uso terapeutico

Supervisione

Il prodotto deve essere usato solo sotto la supervisione di specialisti che abbiano a disposizione la strumentazione adeguata per il monitoraggio delle risposte cliniche e biochimiche. Il trattamento con Cormeto determina una riduzione rapida dei livelli circolanti di cortisolo e in via potenziale ipocortisolismo/iposurrenalismo. Pertanto è necessario monitorare e istruire i pazienti sui segni e sui sintomi associati a ipocortisolismo (p. es. debolezza, affaticamento, anoressia, nausea, vomito, ipotensione, iperkaliemia, iponatremia, ipoglicemia). In caso di ipocortisolismo documentato potrebbe essere necessaria una terapia sostitutiva temporanea a base di steroidi esogeni (glucocorticoidi) e/o la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Cormeto.

Metodi di analisi

Allo scopo di calcolare in modo preciso l'aggiustamento della dose di metirapone, per la determinazione dei livelli plasmatici/sierici e urinari di cortisolo si raccomanda l'impiego di una tecnica di analisi affidabile senza reattività crociata con i precursori steroidei, come un immunodosaggio specifico o una cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS/MS).

Pazienti con sindrome di Cushing ectopica

Durante il trattamento con Cormeto i pazienti con sindrome di Cushing ectopica sono a rischio di infezioni opportunistiche come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Per questa popolazione è possibile valutare un trattamento profilattico appropriato.

Ipertensione

Il trattamento a lungo termine con Cormeto può provocare ipertensione a causa dell'eccesso di secrezione di desossicorticosterone.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di metirapone nel latte materno. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Cormeto (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Gli eccipienti sodio etile paraidrossibenzoato e sodio propile paraidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche, che potrebbero essere reazioni ritardate.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il potenziale di interazione di metirapone è in parte sconosciuto, pertanto si consiglia prudenza nei casi di avvio e interruzione del trattamento con altri medicinali. Qualora si osservino variazioni nell'effetto e/o nel profilo di sicurezza di metirapone o del farmaco concomitante, occorre intraprendere misure adeguate.

Interazioni osservate

Relativamente all'uso come strumento diagnostico: anticonvulsivanti (p. es. fenitoina, barbiturici), antidepressivi e neurolettici (p. es. amitriptilina, clorpromazina, alprazolam), ormoni che agiscono sull'asse ipotalamo-ipofisi, corticosteroidi, agenti antitiroidei e ciproptadina possono alterare i risultati del test con Cormeto.

Se non è possibile sospendere questi farmaci, occorre rivalutare la necessità di eseguire il test con Cormeto.

Interazioni previste

Cormeto può potenziare la tossicità del paracetamolo (acetaminofene) nell'uomo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di metirapone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Cormeto non è raccomandato durante la gravidanza quando usato come test diagnostico o per la gestione della sindrome di Cushing endogena, salvo in caso di chiara necessità (in questo caso occorre monitorare la pressione arteriosa e gestire l'ipertensione con misure appropriate), e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di metirapone nel latte materno. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Cormeto (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Nell'uomo l'effetto di metirapone sulla fertilità non è stato indagato in studi clinici. Negli animali sono stati osservati effetti avversi sulla spermatogenesi e sullo sviluppo follicolare ovarico; tuttavia, non sono stati condotti studi formali sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cormeto altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché Cormeto può causare capogiri e sedazione, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

4.8 Effetti indesiderati

I dati di sicurezza provengono da segnalazioni spontanee e dalla letteratura pubblicata. Le reazioni avverse al farmaco (**Tabella 1**) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e termini preferiti MedDRA, in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

| Frequenza | Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito |
|--|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| Non nota: | Leucopenia, anemia, trombocitopenia |
| Patologie endocrine | |
| Raro: | Insufficienza surrenale |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune: | Capogiri, sedazione, cefalea |
| Patologie vascolari | |
| Comune: | Ipotensione |
| Non nota: | Ipertensione |
| Patologie gastrointestinali | |
| Comune: | Nausea, vomito |
| Raro: | Dolore addominale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Raro: | Irsutismo, dermatite allergica |
| Non nota: | Alopecia |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi: il quadro clinico dell'avvelenamento acuto da Cormeto è caratterizzato da sintomi gastrointestinali e da insufficienza corticosurrenale acuta.

Esami di laboratorio: iponatremia, ipocloremia e iperkaliemia. Nei pazienti in trattamento con insulina o antidiabetici orali, i segni e sintomi dell'avvelenamento acuto da Cormeto possono essere diversi o manifestarsi in forma aggravata.

Trattamento: non esiste un antidoto specifico. Il trattamento immediato è essenziale nella gestione del sovradosaggio da metirapone; i pazienti devono essere indirizzati con urgenza all'ospedale e ricevere cure mediche immediate. È possibile valutare il trattamento con carbone attivo se il sovradosaggio è avvenuto da non più di 1 ora. In aggiunta alle misure di carattere generale, si deve somministrare subito una dose elevata di idrocortisone con glucosio e soluzione salina per via endovenosa da ripetere, se necessario, in base alle condizioni cliniche del paziente. Per alcuni giorni occorre monitorare la pressione arteriosa e l'equilibrio idroelettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente diagnostico, test per la funzione ipofisaria, codice ATC: V04CD01

Cormeto agisce inibendo la sintesi degli adrenocorticosteroidi. Riduce la produzione di cortisolo e corticosterone inibendo la reazione di 11 β -idrossilazione nella corteccia surrenale. L'eliminazione del forte meccanismo di feedback negativo esercitato dal cortisolo determina un aumento della produzione

di ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte dell'ipofisi. Il blocco continuo delle fasi enzimatiche che portano alla produzione di cortisolo e corticosterone induce un aumento marcato della secrezione corticosurrenale dei loro precursori immediati, 11-desossicortisolo e desossicorticosterone, che sono deboli soppressori del rilascio di ACTH, e un corrispondente aumento dei livelli plasmatici di questi steroidi e dei loro metaboliti nelle urine. Questi metaboliti possono essere individuati facilmente determinando i livelli urinari dei 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCS) o degli steroidi 17-chetogenici (17-KGS). È per queste proprietà che Cormeto è usato come test diagnostico: i livelli plasmatici di 11-desossicortisolo e quelli urinari di 17-OHCS sono considerati indice di responsività dell'ipofisi all'ACTH. Cormeto può inoltre sopprimere la biosintesi dell'aldosterone, provocando una lieve natriuresi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il metirapone è assorbito rapidamente ed eliminato dal plasma in seguito a somministrazione orale.

Assorbimento: generalmente i picchi delle concentrazioni plasmatiche vengono raggiunti un'ora dopo la somministrazione orale.

Distribuzione: dopo la somministrazione di 750 mg, la media dei picchi delle concentrazioni plasmatiche è di 3,7 µg/ml. A 4 ore dalla somministrazione questo valore scende a 0,5 µg/ml.

Biotrasformazione: metirapol, la forma ridotta di metirapone, è il principale metabolita attivo. Otto ore dopo una singola dose orale il rapporto di metirapone/metirapol nel plasma è 1:1,5. Il tempo di eliminazione di metirapol dal plasma è circa due volte quello di metirapone.

Eliminazione: l'emivita di eliminazione plasmatica di metirapone è di circa 2 ore dalla somministrazione orale. Settantadue ore dopo una prima dose giornaliera di 4,5 g di Cormeto (750 mg ogni 4 ore), il 5,3% della dose totale era stato escreto nelle urine sotto forma di metirapone (il 9,2% in forma libera e il 90,8% coniugato con acido glucuronico) e il 38,5% sotto forma di metirapol, il principale metabolita attivo (l'8,1% in forma libera e il 91,9% coniugato con acido glucuronico).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici per Cormeto (metirapone) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola e a dosi ripetute. Il metirapone non è risultato mutageno né genotossico né *in vitro* né *in vivo*. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali adatti a valutare il potenziale teratogeno e lo sviluppo postnatale con Cormeto. Il metirapone inibisce la sintesi del testosterone negli esemplari maschi di roditori, cani e primati non umani e influisce sulla steroidogenesi nelle cellule della granulosa e della teca ovarica nei ratti. Questi effetti sono stati annullati negli animali trattati in concomitanza con metirapone e corticosterone e sono stati pertanto attribuiti all'inibizione della sintesi del corticosterone ad opera di metirapone. Il trattamento di esemplari maschi di cani e langur con metirapone rispettivamente per 40 o 30 giorni ha provocato una perdita marcata di spermatogoni, spermatociti e spermatozoi. In esemplari giovani di topo (età: 30 giorni) trattati con metirapone per 21 giorni sono stati osservati uteri sottosviluppati e atresia dei follicoli terziari nelle ovaie. La rilevanza di questi rilievi per i pazienti con sindrome di Cushing non è attualmente chiara. In uno studio sui conigli è stato dimostrato che il metirapone attraversa la placenta. A oggi non sono stati condotti studi preclinici sul potenziale cancerogeno di Cormeto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etilvanillina
Gelatina

Glicerolo
Macrogol 400
Macrogol 4000
P-metossiacetofenone
Sodio etile paraidrossibenzoato (E215)
Sodio propile paraidrossibenzoato (E217)
Titanio diossido (E171)
Acqua depurata

Inchiostro di stampa (rosso):

Acido carminico (E120)
Alluminio cloruro esaidrato
Sodio idrossido
Ipromellosa
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo l'apertura: 2 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.
Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE (polietilene ad alta densità) con tappo a vite antimanomissione contenente 50 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRE HRA PHARMA
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043094010 "250 Mg Capsule Molli" 50 Capsule In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 aprile 1979

Data del rinnovo più recente: 01 novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco