



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-5482-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 19 de Junio de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000566-23-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000566-23-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. en representación de HRA PHARMA RARE DISEASES solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 17/04/2024 12:34:44 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 17/04/2024 12:34:44 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2023-153457503-APN-DGA#ANMAT.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial METOPIRONE y nombre/s genérico/s METIRAPONA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., representante del laboratorio HRA PHARMA RARE DISEASES.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 29/08/2023 13:22:09, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 29/08/2023 13:22:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 30/01/2024 15:46:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 29/08/2023 13:22:09 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma HRA PHARMA RARE DISEASES representada por CELNOVA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000566-23-1

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.06.19 19:41:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

METOPIRONE®

METIRAPONA 250 MG

CAPSULAS BLANDAS

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Metirapona 250 mg

Excipientes:

Macrogol 400 215,00 mg

Glicerol (85%) 20,00 mg

Agua purificada 20,00 mg

Macrogol 4000 15,00 mg

Contenido capsula

Gelatina 155,30 mg

Glicerol (85%) 89,80 mg

Dióxido de titanio E171 3,19 mg

Etil parahidroxibenzoato sódico 0,71 mg

Propil parahidroxibenzoato sódico 0,35 mg

Etil vainillina 0,64 mg

P-metoxiacetofenona 0,01 mg

Composición de la tinta de impresión

Tinta roja c.s.p

Acido carmínico 2,00%

Cloruro de aluminio hexahidratado 1,16%

Hidróxido de sodio 1,20%

Hipromelosa 1,30%

Agua purificada 74,64%

Alcohol isopropílico 13,00%

Propilenglicol 6,70%

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 03.07.2023 10:55:33

POSOLOGÍA: ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Conservar por debajo de 25°C.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con tapa a rosca con precinto de seguridad con 50 cápsulas blandas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

ELABORADOR: CTALENT GERMANY EBERBACH GmbH., Gammelsbacher Str.2, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: DELPHARM LILLE S.A.S., Parc d'activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers CS 50070, Lys Lez Lannoy, 59452, Francia

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **HRA PHARMA RARE DISEASES.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 05.2022



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACION AL PACIENTE

METOPIRONE®

METIRAPONA 250 MG

CAPSULAS BLANDAS

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es Metopirone y para qué se utiliza.**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Metopirone.**
- 3. Cómo tomar Metopirone.**
- 4. Posibles efectos adversos.**
- 5. Conservación de Metopirone.**
- 6. Contenido del envase e información adicional.**

1. Qué es Metopirone y para qué se utiliza

Metopirone contiene 250 mg de metirapona. La metirapona pertenece a un grupo de medicamentos utilizados como pruebas para la evaluación de la función hipofisaria. La metirapona se utiliza como prueba diagnóstica para identificar si usted tiene un nivel insuficiente de ACTH, una hormona que secreta la hipófisis (glándula pituitaria), que controla la secreción de cortisol, o bien puede utilizarse para ayudar a diagnosticar un tipo específico de síndrome de Cushing.

El medicamento también puede utilizarse para tratar los signos y síntomas del síndrome de Cushing endógeno, disminuyendo los niveles elevados de cortisol (una hormona producida por las glándulas suprarrenales). El síndrome de Cushing es un conjunto de síntomas provocados por niveles elevados de cortisol, que producen en el organismo las glándulas suprarrenales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Metopirone

No tome Metopirone como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH:

- si sufre una afección en la cual las glándulas suprarrenales no producen suficientes hormonas esteroides, cortisol o aldosterona, denominada enfermedad de Addison.

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 03.07.2023 10:55:31

No tome Metopirone:

- si es alérgico a la metirapona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Metopirone para una prueba diagnóstica

- si sufre, o piensa que puede sufrir, una afección en la que sus niveles hormonales son bajos (por ejemplo, una producción reducida de cortisol en las glándulas suprarrenales o hipopituitarismo severo).

Su médico deberá hacerle una prueba para verificar que Metopirone sea adecuado para usted,

- si tiene enfermedad hepática o daño en el hígado, ya que esto puede provocar que el medicamento actúe más lentamente,
- si está tomando medicamentos tales como glucocorticoides; su médico puede decidir que no se someta a la prueba con Metopirone, ya que debería dejar de tomarlos.

Durante el tratamiento con Metopirone

Metopirone puede disminuir temporalmente la cantidad de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (cortisol), pero su médico lo corregirá mediante una medicación hormonal apropiada.

Si tiene síndrome de Cushing, su médico puede además darle medicamentos para evitar el desarrollo de infecciones. Pero si presenta falta de aire y fiebre durante horas o días, comuníquese con su médico de inmediato, ya que podría estar desarrollando una infección pulmonar grave.

Pruebas antes y durante el tratamiento con Metopirone

Su médico le hará un análisis de sangre antes de empezar el tratamiento y regularmente durante el mismo.

Esto es para detectar cualquier posible anomalía en sus niveles de potasio y también para medir sus niveles de cortisol. En función de los resultados, su médico podrá adaptar la dosis y/o prescribir un tratamiento correctivo.

Dependiendo de sus factores de riesgo cardíacos, su médico puede decidir realizar un ECG antes del inicio o durante el tratamiento con Metopirone.

Consulte a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: debilidad, fatiga, mareo, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Estos síntomas, y también la tensión arterial baja, los niveles elevados de potasio, los niveles bajos de sodio o los niveles bajos de glucosa en sangre, pueden ser signos de hipocortisolismo (niveles insuficientes de cortisol en sangre).

En consecuencia, su médico le controlará la presión arterial y le hará un análisis de sangre. Si se le diagnostica hipocortisolismo, su médico puede decidir administrarle temporalmente una terapia de sustitución de esteroides (glucocorticoides), y/o reducir la dosis o suspender el tratamiento con Metopirone.

Si toma Metopirone durante un tiempo prolongado

Su presión arterial puede elevarse al tomar este medicamento.

Otros medicamentos y Metopirone

Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que podrían influir los resultados de la prueba con este medicamento. Los siguientes medicamentos pueden afectar los resultados de la prueba con Metopirone:

- Anticonvulsivos utilizados para el control de la epilepsia (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos).
- Antidepresivos y neurolépticos utilizados para tratar la ansiedad, la depresión o problemas psiquiátricos (por ejemplo, amitriptilina, clorpromazina, alprazolam).
- Hormonas que afectan el eje hipotalámico-hipofisario que regula muchos procesos orgánicos tales como el estrés, las emociones, los niveles de energía, la digestión y el sistema inmunológico (por ejemplo, cortisol, hidrocortisona, ACTH, tetracosactina).
- Corticosteroides.
- Medicamentos antitiroideos utilizados para tratar enfermedades de la glándula tiroides (por ejemplo, tiroxina, liotiroxina, carbimazol).
- Ciproheptadina, utilizada para el tratamiento de alergias (por ejemplo, Periactin).

No debe tomar Metopirone junto con paracetamol sin consultar con su médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Uso durante el embarazo

Metopirone no se recomienda en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico tan pronto como sea posible para saber si debe detener o continuar tomando Metopirone.

En caso de que tome el medicamento durante el embarazo, si es necesario, su médico tendrá que controlar los niveles de cortisol de su bebé durante la primera semana de vida.

Uso durante la lactancia

Deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Metopirone, ya que existe la posibilidad de que la metirapona pueda pasar al niño en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado o aturdido después de tomar este medicamento, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos efectos hayan desaparecido.

Metopirone contiene parahidroxibenzoato sódico (E215) y propilparahidroxibenzoato sódico (E217), que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Metopirone contiene sodio

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

Vigilancia y supervisión

Cuando se utiliza como prueba diagnóstica, sólo se le debe administrar este medicamento en presencia de un profesional sanitario, ya que éste deberá controlar las respuestas de su organismo al medicamento.

3. Cómo tomar Metopirone

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Si se le va a administrar Metopirone para diagnosticar el síndrome de Cushing, deberá acudir al hospital para que se le hagan algunas pruebas.

Uso en adultos

Si se le va a hacer una prueba corta con una sola dosis (para evaluar la función hipofisaria):

Se le pedirá que trague la(s) cápsula(s) con yogur o leche, alrededor de la medianoche. Luego se le extraerá una muestra de sangre por la mañana, que será revisada por el médico. La dosis recomendada es 30 mg/kg.

En niños se utiliza la misma dosis.

Si se le va a hacer una prueba con múltiples dosis (para evaluar la función hipofisaria y para ayudar a diagnosticar un tipo específico de síndrome de Cushing):

Su médico comenzará a tomarle muestras de orina 24 horas antes de que se le administre este medicamento. Luego se le administrarán 2-3 cápsulas (500 – 750 mg) cada 4 horas, durante las 24 horas siguientes. Debe tomar las cápsulas con leche o después de una comida. Posteriormente su médico le tomará más muestras de orina en el curso de las 24 horas siguientes.

Si recibe tratamiento por los signos y síntomas del síndrome de Cushing endógeno

La dosis que se le administre será específica para usted, y puede ir desde 1 cápsula (250 mg) a 24 cápsulas (6 g) por día, en tres o cuatro dosis divididas. Su médico puede ajustar periódicamente la dosis de Metopirone con el fin de restablecer los niveles normales de cortisol.

Siempre debe seguir escrupulosamente las instrucciones del médico, y nunca debe modificar la dosis a menos que su médico así se lo indique.

Uso en niños

Para la prueba con dosis múltiples, a los niños se les debe administrar 15 mg/kg, con una dosis mínima de 250 mg cada 4 horas.

Para el manejo del síndrome de Cushing, se debe ajustar la dosis en forma individual en función de los niveles de cortisol y de la tolerabilidad.

Si toma más Metopirone del que debe

Si toma cápsulas en exceso, informe de inmediato a su médico o enfermero o acuda a urgencias. Puede que tenga náuseas y dolor de estómago y/o diarrea. También es posible que se sienta mareado, cansado, con dolor de cabeza, que empiece a sudar y que le suba la tensión arterial. Puede que sea necesario tomar carbón activado y administrarle hidrocortisona.

Si olvidó tomar Metopirone

Si accidentalmente olvida tomar una dosis de cápsulas, debe tomarla en cuanto lo recuerde. Si ya es casi la hora de la próxima dosis, no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, sino continúe tomando las cápsulas en la forma habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

- Informe a su médico inmediatamente si tiene dos o más de estos síntomas: debilidad, mareo, fatiga, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Esto puede indicar que tiene insuficiencia suprarrenal (niveles bajos de cortisol). La insuficiencia suprarrenal se produce cuando la metirapona disminuye demasiado los niveles de cortisol. Es más probable que ocurra durante los períodos de aumento de dosis de metirapona o de mayor estrés. Su médico la corregirá utilizando un medicamento hormonal para compensar la falta de cortisol y/o ajustando la dosis de metirapona.
- Informe a su médico inmediatamente si tiene sangrados o cardenales que duran más de lo normal, si se observa sangre en las encías, la nariz o la piel y si se siente cansado la mayor parte del tiempo

Esto puede indicar que tiene una disminución de la cantidad de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos y/o plaquetas.

Efectos adversos por frecuencia:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más a de 1 de cada 10 personas)

- Insuficiencia suprarrenal (bajos niveles de cortisol)
- Pérdida de apetito
- Cefalea
- Mareo (aturdimiento)
- Presión sanguínea alta (hipertensión)
- Náuseas (ganas de vomitar)
- Dolor abdominal (de estómago)
- Diarrea
- Reacciones alérgicas en la piel (urticaria, erupción (enrojecimiento de la piel), picazón)
- Dolor articular
- Hinchazón de extremidades, manos o pies
- Trastornos asténicos (cansancio, fatiga)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Niveles bajos de potasio (hipopotasemia)
- Sensación de cansancio o somnolencia
- Tensión arterial baja (hipotensión)
- Vómitos
- Acné
- Crecimiento excesivo de vello en áreas inusuales (hirsutismo)
- Dolor muscular

De frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Función hepática anormal (enzimas hepáticas elevadas)
- Leucopenia, anemia, trombocitopenia (disminución de la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas en la sangre)
- Alopecia (caída del cabello)

- Infección pulmonar

Reporte de eventos adversos

Si tiene algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente a través de la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación contactarse al +54 011 4709-9020 o vía e-mail a: farmacovigilancia@celnova.com.

5. Conservación de Metopirone

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar en el embalaje original.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de VENCE. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Usar dentro de un período de dos meses tras su primera apertura.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Conservar por debajo de 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Metopirone

- El principio activo es metirapona. Cada cápsula contiene 250 mg de metirapona.

- Los demás componentes son: etil vainillina, gelatina, glicerol, macrogol 400, macrogol 4000, P-metoxiacetofenona, etil parahidroxibenzoato sódico (E215), propil parahidroxibenzoato sódico (E217), dióxido de titanio (E171) y agua purificada. La tinta de impresión (roja) de las cápsulas contiene ácido carmínico (E120), cloruro de aluminio hexahidratado, hidróxido de sodio, hipromelosa y propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cápsula de gelatina blanda, oblonga, opaca, de color blanco a blanco amarillento, con "HRA" grabado en tinta roja, con contenido viscoso a gelatinoso ligeramente amarillento. Tamaño de la cápsula: 18,5 mm de longitud, 7,5 mm de diámetro.

Cada frasco de plástico contiene 50 cápsulas.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con tapa a rosca con precinto de seguridad con 50 cápsulas blandas.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR: CATALENT GERMANY EBERBACH GmbH., Gammelsbacher Str.2, Alemania.
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: DELPHARM LILLE S.A.S., Parc d'activités
Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers CS 50070, Lys Lez Lannoy, 59452, Francia

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **HRA PHARMA RARE DISEASES**.
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 05.2022



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

METOPIRONE®

METIRAPONA 250 MG

CAPSULAS BLANDAS

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

Metirapona 250 mg

Excipientes:

Macrogol 400 215,00 mg

Glicerol (85%) 20,00 mg

Agua purificada 20,00 mg

Macrogol 4000 15,00 mg

Contenido capsula

Gelatina 155,30 mg

Glicerol (85%) 89,80 mg

Dióxido de titanio E171 3,19 mg

Etil parahidroxibenzoato sódico 0,71 mg

Propil parahidroxibenzoato sódico 0,35 mg

Etil vainillina 0,64 mg

P-metoxiacetofenona 0,01 mg

Composición de la tinta de impresión

Tinta roja c.s.p

Acido carmínico 2,00%

Cloruro de aluminio hexahidratado 1,16%

Hidróxido de sodio 1,20%

Hipromelosa 1,30%

Agua purificada 74,64%

Alcohol isopropílico 13,00%

Propilenglicol 6,70%

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente diagnóstico, prueba para función hipofisaria.

Código ATC: V04CD01

Firmado digitalmente por: CICILIANI
María Laura
Fecha y hora: 03.07.2023 10:55:32

INDICACIONES

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Metopirone actúa inhibiendo la síntesis de adrenocorticosteroides. Reduce la producción de cortisol y corticosterona a través de la inhibición de la reacción de 11 β -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-hidroxicorticosteroides (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.

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 μ g/ml, y disminuye a 0,5 μ g/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).

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 tecales 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, espermatozoides 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.

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-hidrocorticosteroides (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.

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia adrenocortical primaria diagnosticada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos al inicio del prospecto.

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 Interacción con otros medicamentos*). 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".

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.

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 *Datos preclínicos sobre seguridad*). 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 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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.

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 por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia de SOC/término de preferencia		
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, ($< 1/10$))	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Leucopenia, anemia, trombocitopenia
<i>Trastornos endocrinos</i>	Insuficiencia suprarrenal*		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Apetito disminuido	Hipocalcemia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea* Mareo*	Sedación	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Hipotensión*	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas* Dolor abdominal* Diarrea	Vómitos*	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Enzimas hepáticas elevadas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones, prurito y urticaria	Hirsutismo** Acné	Alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia	Mialgia	
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	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 Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT a través de <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación contactarse al +54 011 4709-9020 o vía e-mail a: farmacovigilancia@celnova.com.

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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Conservar por debajo de 25°C.

Período de validez: 3 años. Tras la primera apertura del medicamento: 2 meses

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con tapa a rosca con precinto de seguridad con 50 cápsulas blandas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR: CATALENT GERMANY EBERBACH GmbH., Gammelsbacher Str.2, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: DELPHARM LILLE S.A.S., Parc d'activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers CS 50070, Lys Lez Lannoy, 59452, Francia

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **HRA PHARMA RARE DISEASES.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: 05.2022



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

METOPIRONE®

METIRAPONA 250 MG

CAPSULAS BLANDAS

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Cada cápsula contiene: Metirapona 250 mg

Excipientes: c.s.

Conservar por debajo de 25°C.

Envase por 50 cápsulas blandas

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

E.M.A.M.S. CERT. ANMAT N°:

ELABORADOR: CATALENT GERMANY EBERBACH GmbH, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: DELPHARM LILLE S.A.S., Francia.

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A.,
Bajo Licencia de HRA PHARMA RARE DISEASES.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: CICILIANI
MARÍA LAURA
Fecha y hora: 30.01.2024 15:45:29

2 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 5482

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60161

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000566-23-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

METIRAPONA 250 mg - CAPSULA BLANDA

678397



**BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 2 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5482

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60161

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: HRA PHARMA RARE DISEASES

Representante en el país: CELNOVA ARGENTINA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: METOPIRONE

Nombre Genérico (IFA/s): METIRAPONA

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

METIRAPONA 250 mg

Excipiente (s)

PARAHIDROXIBENZOATO DE ETILO SODICO 0,71 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA GLICEROL 85% 89,8 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA 4-METOXIACETOFENONA 0,01 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA DIOXIDO DE TITANIO E 171 3,19 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA GELATINA 155,3 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA ETIL VAINILLINA 0,64 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA PROPIL PARAHIDROXIBENZOATO SODICO 0,35 mg CUBIERTA CAPSULA BLANDA ALCOHOL ISOPROPILICO 13 % TINTA DE IMPRESION GLICEROL 85% 20 mg CAPSULA BLANDA AGUA PURIFICADA 74,64 % TINTA DE IMPRESION CARMIN DE COCHINILLA, LACA ALUMINICA (CI 75470) 2 % TINTA DE IMPRESION PROPYLENGLICOL 6,7 % TINTA DE IMPRESION CLORURO DE ALUMINIO HEXAHIDRATADO 1,16 % TINTA DE IMPRESION MACROGOL 400 215 mg CAPSULA BLANDA AGUA PURIFICADA 20 mg CAPSULA BLANDA TINTA ROJA DE IMPRESION CSP TINTA DE IMPRESION HIPROMELOSA 1,3 % TINTA DE IMPRESION HIDROXIDO DE SODIO 1,2 % TINTA DE IMPRESION MACROGOL 4000 15 mg CAPSULA BLANDA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA A ROSCA CON PRECINTO DE SEGURIDAD CONTENIENDO 50 CÁPSULAS BLANDAS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA A ROSCA CON PRECINTO DE SEGURIDAD CONTENIENDO 50 CÁPSULAS BLANDAS

Presentaciones: 50

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EL FRASCO PERFECTAMENTE CERRADO PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

TRAS LA APERTURA DEL MEDICAMENTO, PERÍODO DE VALIDEZ: 2 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: V04CD01

Acción terapéutica: Agente diagnóstico, prueba para función hipofisaria

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH	GAMMELSBACHER STR. 2 EBERBACH, BADEN-WUERTTEMBERG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
DELPHARM LILLE S.A.S	PARC D'ACTIVITÉS ROUBAIX-EST, 22 RUE DE TOUFLERS CS 50070, LYS LEZ LANNOY, 59452		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
DELPHARM LILLE S.A.S	PARC D'ACTIVITÉS ROUBAIX-EST,22 RUE DE TOUFLERS CS 50070, LYS LEZ LANNOY, 59452		FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2023-11218-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000566-23-1



anmat



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Ministerio de Salud
Argentina



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

