

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GHRYVELIN 60 mg гранули за перорална суспензия в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 60 mg макиморелин (macimorelin) (като ацетат). 1 ml от реконституираната суспензия съдържа 500 микрограма макиморелин.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Съдържа лактоза монохидрат 1691,8 mg на саше.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.

Бели до почти бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

GHRYVELIN е показан за диагностициране на дефицит на растежен хормон (GHD) при възрастни (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на GHRYVELIN трябва да се наблюдава от лекар или медицински специалист с опит в диагностицирането на дефицит на растежен хормон.

Дозировка

Дозата се изчислява въз основа на телесното тегло на пациента. Препоръчителната единична доза на реконституираната суспензия е 500 микрограма макиморелин на килограм телесно тегло.

Освобождаването на растежен хормон трябва да се оцени чрез вземане на три кръвни проби на 45, 60 и 90 минута след приложението на лекарствения продукт.

Прекратяване на терапия с растежен хормон (GH) или лекарствени продукти, които пряко влияят върху секрецията на соматотропин от хипофизата

Пациентите на заместваща терапия с растежен хормон (GH, соматотропин) или приемащи лекарствени продукти, които пряко влияят върху екрецията на соматотропин от хипофизата (напр. соматостатинови аналози, клонидин, леводопа и агонисти на допамин), трябва да бъдат посъветвани да прекратят това лечение поне 1 месец преди да приемат макиморелин. Тези вещества може да доведат до ненадеждни резултати от стимулирането на GH (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на макиморелин при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане не са установени (вж. също точка 5.2). Липсват данни. Ако макиморелин се прилага при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане, не може да се изключи възможността за повишаване на плазмената концентрация на макиморелин. Не е известно дали това може да повлияе на QTc. Затова може да са показани контролни ЕКГ преди приложението на макиморелин и 1 час, 2 часа, 4 часа и 6 часа след приложението на макиморелин (вж. също точка 4.4). Въз основа на настоящото разбиране, тази възможност е малко вероятно да намали специфичността на теста.

Старческа възраст

Секрецията на растежен хормон обикновено намалява с възрастта. Ефикасността на макиморелин при пациенти на възраст над 65 години не е установена. При пациенти на възраст до 60 години диагностичната ефективност на МАС и ИТТ е сравнима. Във възрастовата група от 60 години до 65 години наличните ограничени данни не показват необходимостта от отделна гранична стойност.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на макиморелин при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени (вж. също точка 5.2). Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

GHRVELIN гранули се реконституират с вода и трябва да се използват в рамките на 30 минути след приготвяне. Реконституираната суспензия трябва да се прилага перорално на пациенти, които са гладували в продължение на поне 8 часа и които не са имали интензивно физическо натоварване 24 часа преди теста, тъй като и двете обстоятелства може да повлияят на нивата на растежния хормон.

Броят на необходимите за теста сашета се определя въз основа на телесното тегло. Необходимо е едно саше при пациент с тегло ≤ 120 kg; ще са необходими две сашета, ако пациентът тежи над 120 kg. Цялото съдържание на едно саше се разтваря в 120 ml, а две сашета се разтварят в 240 ml, както е приложимо.

Обемът на суспензията в ml, необходим за препоръчителната доза макиморелин от 0,5 mg/kg, е равен на телесното тегло на пациента в kg. Например за пациент с тегло 70 kg ще са необходими 70 ml суспензия макиморелин.

Оценка на състоянието на гладно и липса на предходно интензивно физическо натоварване
Преди да се използва GHRVELIN, важно е да се гарантира, че пациентът е гладувал поне 8 часа и не е имал интензивно физическо натоварване 24 часа преди теста, тъй като и двете обстоятелства може да повлияят на нивата на GH. Ако някое от тези условия не е изпълнено, тестът за стимулиране на растежния хормон трябва да се планирана отново за друг ден.

По време на теста пациентът трябва да остане гладен до приключване на вземането на кръвна проба. Разрешава се прием на не повече от 100 ml негазирана вода, като всеки прием трябва да е в рамките на 1 час преди дозата, както и в рамките на 1 час след дозата (вж. точка 4.4).

Дългосрочна употреба

Макиморелин е показан като единична доза за диагностичен тест. Липсва информация за безопасността и ефектите на макиморелин по време на дългосрочна употреба.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интерпретация на резултати от тест с макиморелин

Клиничните проучвания показват, че ниво на максимално стимулиран серумен GH по-малко от 2,8 ng/ml (във времеви точки 45, 60 и 90 минути) след приложение на макиморелин потвърждава диагнозата за дефицит на растежен хормон при възрастни. Както при всички тестове за стимулиране на GH, така и резултатите от теста с макиморелин винаги трябва да се интерпретират въз основа на резултата от всички изследвания в рамките на пълната диагностика на пациента.

Безопасността и диагностичната ефективност на макиморелин не са установени при пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) $> 40 \text{ kg/m}^2$. Индуцираното от макиморелин освобождаване на GH е по-ниско при пациенти с по-висок ИТМ. При пациенти с висок ИТМ до 40 kg/m^2 диагностичната ефективност на МАС и ИТТ е сравнима.

Граничната стойност на макиморелин не е установена в преходния период от късен пубертет до достигане на зряла възраст. При пациенти на възраст между 18 и 25 години диагностичната ефективност на МАС и ИТТ е сравнима.

Удължаване на QTc интервала

По време на клиничната разработка са наблюдавани две преходни аномалии в ЕКГ при един тестован участник, които са съобщени като сериозни възможни нежелани реакции. Тези аномалии в ЕКГ се състоят от аномалии на Т вълната и удължаване на QT интервала.

Макиморелин предизвиква удължаване от около 11 ms на коригирания QT интервал (QTc) чрез неизвестен механизъм (вж. също точка 5.1). Удължаването на QT интервала може да доведе до развитие на камерна тахикардия от типа torsade de pointes, като рискът се увеличава със увеличаването на степента на удължаване. Съпътстващата употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират torsades de pointes, трябва да се избягва (вж. също точка 4.5). Макиморелин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, предразположени към аритмия (напр. анамнеза за миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност или удължен QTc интервал в ЕКГ, определен като QTc $> 500 \text{ ms}$). При тези пациенти може да са показани контролни ЕКГ преди приложението на макиморелин и 1 час, 2 часа, 4 часа и 6 часа след приложението на макиморелин. При пациенти с известен вроден или придобит синдром на удължен QT интервал и при пациенти с анамнеза за torsades de pointes употребата на макиморелин може да се обмисля само в сърдечносъдово клинично отделение.

Прекратяване на терапия с растежен хормон (GH) или лекарствени продукти, които пряко влияят върху екрецията на соматотропин от хипофизата

Пациентите на заместваща терапия с растежен хормон (GH, соматотропин) или приемащи лекарствени продукти, които пряко влияят върху екрецията на соматотропин от хипофизата (напр. соматостатинови аналози, клонидин, леводопа и агонисти на допамин), трябва да бъдат посъветвани да преустановят тази терапия поне 1 месец преди да получат тестова доза макиморелин. Екзогенният GH или лекарствени продукти, които пряко влияят върху хипофизната жлеза, може да повлияят на соматотропната функция на хипофизната жлеза и да

доведат до получаване на ненадеждни резултати от стимулирането на GH (вж. също точка 4.2 и точка 4.5).

Пациенти с дефицит, засягащ хормони, различни от растежен хормон (GH)

Пациенти с дефицит, засягащ хормони, различни от GH (напр. надбъбречна недостатъчност, недостатъчност на щитовидната жлеза и/или гонадна недостатъчност, безвкусен диабет) трябва да имат адекватна замяна на другите дефицитни хормони, преди да се извърши тестване за дефицит на стимулирането на GH, за да се изключи неуспех на стимулирането поради вторичен дефицит на GH.

Пациенти с болест на Cushing или на терапия със супрафизиологични дози глюкокортикоиди

Хиперкортизолизмът оказва значително въздействие върху оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза. Поради това диагностичната ефективност на теста може да бъде повлияна при пациенти с болест на Cushing или на терапия със супрафизиологични дози глюкокортикоиди (напр. системно приложение на дози хидрокортизон (или негов еквивалент), превишаващи 15 mg/m²/ден), и да доведе до фалшиви положителни резултати от теста.

Потенциал за повишена перорална бионаличност и плазмена концентрация на макиморелин при употреба на силни инхибитори на CYP3A4/P-gp

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с инхибитори на CYP3A4/P-gp. Не може да се изключи възможността за повишена перорална бионаличност и плазмена концентрация на макиморелин при употреба на силни инхибитори на CYP3A4/P-gp. Не е известно дали такива потенциални взаимодействия може също да засегнат QTc интервала (вж. по-горе). Въз основа на настоящото разбиране, тази възможност е малко вероятно да намали специфичността на теста.

Потенциал за фалшиви положителни резултати при употреба на силни индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4 с GHRYVELIN може да понижи значително плазмените нива на макиморелин и по този начин да доведе до фалшив положителен резултат (вж. също точка 4.5). Силните индуктори на CYP3A4 трябва да бъдат спрени и да се обмисли период на очистване, еквивалентен на пет полуживота на елиминиране, преди прилагане на теста.

Потенциал за фалшиви отрицателни резултати от теста при новопоявило се заболяване на хипоталамуса

Дефицитът на растежен хормон (GH) при възрастни, причинен от лезия на хипоталамуса, може да не бъде открит в ранния етап от процеса на заболяването. Макиморелин действа на ниво под хипоталамуса и стимулирането от макиморелин освобождаване на съхранените запаси от GH от предната хипофиза може да доведе до фалшив отрицателен резултат на ранен етап от заболяването, когато лезията засяга хипоталамуса. В тази ситуация може да се наложи да се повтори тестът.

Информация за лактоза и натрий

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт освен ако очакваната полза от теста явно превишава потенциалния риск, свързан с приема на максимум 1691,8 mg лактоза на саше.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Макиморелин се метаболизира предимно от CYP3A4 *in vitro*.

Едновременното приложение на инхибитор на CYP3A4 може да повиши плазмената концентрация на макиморелин, което от своя страна, може да доведе до по-високи плазмени нива на ГН. Въз основа на настоящото разбиране е малко вероятно това да намали специфичността на изпитването.

Приложението на индуктор на CYP3A4 (като карбамазепин, дафрафениб, ефавиренц, ензалутамид, есикарбазепин, фосфенитоин, лумакафтор, модафинил, невирапин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, пиоглитазон, питолисант, примидон, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да понижи плазмените концентрации на макиморелин и може да повлияе на диагностичната ефективност на теста, поради което трябва да се избягва. Преди прилагането на теста се препоръчва да се даде достатъчно време за очистване, еквивалентно на пет полуживота на елиминиране на индуктора на CYP3A4 (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия при хора.

Лекарствени продукти, влияещи върху освобождаването на растежен хормон

Следните лекарствени продукти може да повлияят на точността на диагностичния тест. Трябва да се избягва съпътстваща употреба със (вж. също точка 4.2 и точка 4.4):

- Лекарствени продукти, които пряко влияят върху хипофизната секреция на растежен хормон (като соматостатин, инсулин, глюкокортикоиди и инхибитори на циклооксигеназа, като ацетилсалицилова киселина или индометацин).
- Лекарствени продукти, които може преходно да повишат концентрацията на растежен хормон (като клонидин, леводопа и инсулин).
- Лекарствени продукти, които може да заслепят отговора на растежния хормон спрямо макиморелин (като мускаринови антагонисти: атропин, антитиреоидни лекарствени продукти: пропилтиоурацил и лекарствени продукти, съдържащи растежен хормон).

Лекарствените продукти, съдържащи растежен хормон, трябва да се спрат поне 1 месец преди приложението на макиморелин.

Препоръчва се да се даде достатъчно време за очистване (пет полуживота на елиминиране) на лекарствените продукти преди приложение на макиморелин.

Лекарствени продукти с потенциал за индуциране на torsades de pointes

Едновременното приложение на макиморелин с лекарствени продукти с потенциал за индуциране на torsades de pointes (антипсихотични лекарствени продукти, напр. хлорпромазин, халоперидол, антибиотици (напр. моксифлоксацин, еритромицин, кларитромицин), антиаритмични лекарства Клас Ia (напр. хинидин) и Клас III (напр. амиодарон, прокаинамид, соталол) или всички други лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes), трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на приложение на макиморелин.

Бременност

Липсват данни от употребата на макиморелин при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хората не е известен. Изследване с макиморелин не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали макиморелин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи макиморелин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от теста за жената.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при животните (вж. точка 5.3) или за мъжкия и женския фертилитет при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GHRYVELIN повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за замаяност при някои пациенти, приемащи макиморелин. В случай че пациент съобщава за замаяност като нежелана реакция, пациентът трябва да бъде инструктиран да не шофира и да не използва машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, свързани с Макиморелин, съобщени в проучване 052 (вж. точка 5.1) при 154 пациенти, са дисгеузия (5 %), главоболие, умора, гадене (всяка по 3 %), замаяност (2 %), както и болка в корема, диария, усещане за топлина, усещане за студ, глад, палпитации, синусова брадикардия, сънливост, жажда, тремор и световъртеж (всяка по 1 %). Като цяло съобщените нежелани реакции са предимно леки по интензитет и с кратка продължителност, без необходимост от специално лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени в проучване 052, са изброени по-долу по системно-органен клас на MedDRA и по честота: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Дисгеузия (горчив/метален вкус)	Сънливост	
	Замаяност	Тремор	
	Главоболие		
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	
Сърдечни нарушения		Палпитации	Удължен

			QT интервал в ЕКГ
		Синусова брадикардия	Аномалия на Т вълната в ЕКГ
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка	
	Диария		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Усещане за топлина	Усещане за студ Глад Жажда	

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечна електрофизиология

По време на клиничната разработка са наблюдавани две преходни отклонения в ЕКГ при един тестован участник, които са съобщени като сериозни възможни нежелани реакции. Тези отклонения в ЕКГ се състоят от промени в Т вълната и удължаване на QT интервала (вж. също точка 4.4).

Ефектите на макиморелин върху параметрите на ЕКГ са изследвани в специално задълбочено проучване на QT интервала при супратерапевтична доза макиморелин (2 mg/kg) и в едно проучване на еднократна възходяща доза, което включва три дозови нива на макиморелин (0,5 mg/kg, 1 mg/kg и 2 mg/kg). Макиморелин предизвиква повишение с около 11 ms на коригирания QT интервал (QTc) (вж. точка 5.1). Механизмът на наблюдаваното удължаване на QTcF интервала е неизвестен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са дадени конкретни препоръки след предозиране. В случай на предозиране трябва да се използват симптоматични и поддържащи мерки. Допълнителните възможни нежелани ефекти в случай на предозиране може да включват главоболие, гадене, повръщане и диария. При пациенти с QTc > 500 ms трябва да се извършва наблюдение на ЕКГ (вж. точки 4.4 и 5.1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диагностични средства, тестове на функцията на хипофизата, АТС код: V04CD06

Механизъм на действие

Макиморелин е пептидомиметик, който се усвоява след перорално приложение, секретарог на растежния хормон (GH), подобно на грелин. Макиморелин стимулира освобождаването на

GH чрез активиране на секреторните рецептори за растежен хормон (GHSR), намиращи се в хипофизата и хипоталамуса.

Фармакодинамични ефекти

Стимулиране на GH

В проучвания за определяне на дозата при здрави участници максимално стимулиране на секрецията на GH се постига след приложение на еднократна доза 0,5 mg/kg макиморелин. Максимални нива на GH се наблюдават приблизително от 45 до 60 минути след приложение на макиморелин.

В едно диагностично проучване, сравняващо макиморелин с тест за инсулинова толерантност (ИТТ), концентрациите на GH след стимулиране с макиморелин са средно 1,4 пъти по-високи, отколкото при ИТТ.

Сърдечна електрофизиология

Ефектите на макиморелин върху параметрите на ЕКГ са изследвани в специално задълбочено проучване на QT интервала, което изследва чрез троен кръстосан дизайн ефектите на супратерапевтична доза макиморелин (2 mg/kg, т.е. 4 пъти над препоръчителната доза) при 60 здрави участници в сравнение с плацебо и с моксифлоксацин. Това проучване показва средна промяна, коригирана спрямо изходно ниво и плацебо (горен едностранен 95 % доверителен интервал), на QTcF от 9,6 ms (11,4 ms) 4 часа след дозата (вж. също точка 4.4), която настъпва след средната максимална плазмена концентрация на макиморелин (0,5 часа). Подобно увеличение на QTcF интервала се наблюдава и при едно проучване с единична покачваща се доза, което включва три дозови нива (0,5 mg/kg, 1 mg/kg и 2 mg/kg (съответно 2 пъти и 4 пъти над препоръчителната доза). И трите проучени дозови нива показват сходна степен на удължаване на QTcF в задълбоченото проучване на QTcF интервала, което предполага отсъствие на зависимости от дозата промени. Механизмът на наблюдаваното удължаване на QTcF интервала е неизвестен.

Клинична ефикасност и безопасност

Диагностичната ефикасност на GHRYVELIN е установена в едно рандомизирано, отворено, кръстосано проучване с единична доза (AEZS-130-052), сравняващо нивото на съгласуваност между резултатите от теста с макиморелин (MAC) и резултатите от теста за инсулинова толерантност (ИТТ). Оценяват се четири групи лица: три групи от възрастни пациенти с различна степен на вероятност за дефицит на растежен хормон преди теста (група А (голяма степен на вероятност), група Б (средна степен на вероятност), група В (ниска степен на вероятност) и контролна група от здрави участници (група Г).

И при MAC, и при ИТТ теста серумните концентрации на GH се измерват на 30, 45, 60 и 90 минута след приложението. Резултатът от теста се счита за положителен (т.е. диагноза за дефицит на растежен хормон (GHD), ако максималното серумно ниво на GH, наблюдавано след стимулация, е по-малко, отколкото предварително определената гранична стойност от 2,8 ng/ml за MAC теста или 5,1 ng/ml за ИТТ.

Нивата на GH се определят централно чрез IDS-iSYS анализ (Immunodiagnostic Systems Ltd., Обединено кралство).

Нивото на отрицателната и положителната съгласуваност между резултатите от ИТТ и MAC теста се използва за оценка на ефективността на MAC теста. Отрицателна съгласуваност е делът на участниците с отрицателен ИТТ (т.е. тези, които нямат GHD според ИТТ), които имат и отрицателен MAC тест. При високо ниво на отрицателна съгласуваност MAC тестът не позволява погрешно диагностициране на дадено лице без GHD според ИТТ като такова с GHD. Положителна съгласуваност е делът на участниците с положителен ИТТ (т.е. тези, които имат GHD според ИТТ), които имат и положителен тест с макиморелин. При високо ниво на

положителна съгласуваност МАС тестът не позволява погрешно диагностициране на дадено лице с GHD според ИТТ като такова без GHD.

Чувствителността и специфичността и на двата теста за стимулиране на растежен хормон (GHSTs) се оценяват, като се приема, че всички AGHD участници от група А с голяма степен на вероятност са „истински“ AGHD участници и всички здрави съвпадащи участници от група Г са „истински“ AGHD отрицателни участници.

Резултати

Сто петдесет и седем (157) участници, от които 59 % са мъже, 41 % са жени и 86 % са от бялата раса, са подложени поне на един от двата теста в това проучване. Медианата на възрастта е 41 години (диапазон: 18 - 66 години), а индексът на телесно тегло е 27,5 kg/m² (диапазон: 16 – 40 kg/m²). Данни и от двата теста са налични за 140 участници; 38 (27 %) в група А, 37 (26 %) в група Б, 40 (29 %) в група В и 25 (18 %) в група Г. Един от извършените 154 МАС тестове (0,6 %) е неуспешен поради техническа грешка и 27 от 157 ИТТ тестове (17,2 %) са неуспешни, защото не може да се постигне индуциране на тежка хипогликемия (т.е. стимулът).

Оценките за отрицателна и положителна съгласуваност между МАС и ИТТ в общата популация на проучването са 94 % и 74 %, с долна граница на 95 % доверителен интервал съответно 85 % и 63 %. Отрицателната и положителната съгласуваност между МАС и ИТТ при участниците със среден или нисък риск (групи Б и В съответно) е 93 % и 61 % с долна граница на 95 % доверителен интервал съответно 80 % и 43 %. Тези резултати се основават на пиковите стойности на GH (максимални концентрации на GH във всички времеви точки на измерване).

Точковите оценки за чувствителност варират от 0,87 до 0,90 за МАС и от 0,97 до 1,0 за ИТТ, в зависимост съответно от включването или изключването на данни от неотговарящи на група А участници. И за двата GGHSTs очакваната специфичност е 0,96, независимо от данните за включване/изключване от неотговарящи на група А участници.

Повтаряемостта е тествана в подгрупа от 34 участници, които са подложени на два МАС теста. Съгласуваност между резултата от първия тест и втория тест се наблюдава в 31 случая (91,2 %).

Post-hoc анализ с гранична стойност от 3,0 ng/ml за ИТТ

Проведен е експлораторен анализ на ефективността на МАС въз основа на гранична стойност на ИТТ от 3,0 ng/ml. Оценките за отрицателна и положителна съгласуваност са 95 % и 86 %, с долна граница на 95 % доверителен интервал съответно 87 % и 75 %. Повтаряемостта е 97 %. Точковите оценки за чувствителност и специфичност са съответно 87 % и 96 % от неотговарящите на група А участници.

И двете съставни първични крайни точки, както са предварително определени в проучване 052 (долна граница на 95 % ДИ за отрицателна съгласуваност ≥ 75 %, долна граница на 95 % ДИ за положителна съгласуваност ≥ 70 %), са изпълнени, когато се използва гранична стойност от 3,0 ng/ml за ИТТ и предварително определената гранична стойност от 2,8 ng/ml за МАС.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за представяне на резултатите от изследвания с GHRVVELIN в една или повече подгрупи на педиатричната популация при диагностициране на дефицит на растежен хормон (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Старческа възраст

Фармакодинамиката на макиморелин не е оценена в достатъчна степен при популацията в старческа възраст над 65 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Макиморелин се абсорбира бързо и максималните плазмени концентрации на макиморелин ($C_{\max}$) се достигат приблизително от 30 минути до 1 час и 10 минути след перорално приложение на 0,5 mg/kg макиморелин след гладуване в продължение на поне 8 часа. Течната храна понижава $C_{\max}$ и AUC на макиморелин съответно с 0,42 и 0,5 пъти.

Пероралната бионаличност може да бъде ограничена (наред с другите) поради метаболизма при първо преминаване през черния дроб чрез CYP3A4 (вж. Точка 4.5).

Разпределение

Макиморелин се свързва в умерена степен с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини намалява с увеличаването на концентрациите от 78 % при 0,1 μM до 62 % при 10 μM . При клинично подходящата концентрация 0,1 μM (клинична $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml}$ = приблизително 0,02 μM) несвързаната фракция на макиморелин в човешката плазма е 22 %.

Биотрансформация

CYP3A4 е основният ензим, който метаболизира макиморелин. Проучванията за откриване на метаболити на макиморелин не установяват никакви метаболити.

Елиминиране

Проучване *in vitro* на микросоми от човешки черен дроб показва, че CYP3A4 е основният ензим, който метаболизира макиморелин.

Макиморелин се елиминира със среден терминален полуживот ($t_{1/2}$) от 4,1 часа.

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка

Макиморелин показва дозозависимо освобождаване на ГН след перорално прилагане. Показано е, че доза от 0,5 mg/kg макиморелин индуцира максимално освобождаване. Максимално освобождаване на ГН се наблюдава при плазмени концентрации на макиморелин $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Специални популации

Не са провеждани проучвания за оценка на фармакокинетиката на макиморелин при педиатрични пациенти или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Има само ограничени фармакокинетични данни при пациенти в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенността и ефектите по отношение на репродуктивните способности и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Колоиден безводен силициев диоксид
Кросповидон тип А
Захарин натриев дихидрат
Натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Неотворено саше

Срокът на годност на сашето е 4 години.

Реконституирана суспензия

Суспензията трябва да се приеме в рамките на 30 минути след приготвянето.
Останалото количество суспензия трябва да се изхвърли в съответствие с местните разпоредби.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Едно саше от LDPE/Al/LDPE/хартия, съдържащо 1817 mg гранули, поставено в картонена кутия.

Всяка картонена кутия съдържа 1 саше.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Суспензията трябва да се приготвя и прилага от медицински специалист.

Необходими елементи: GHRYVELIN саше, питейна вода от чешмата в кана, градуиран стъклен или прозрачен пластмасов съд, устройство за разбъркване, 50 ml градуирана спринцовка без игла, чаша за пиене.

Стъпка 1

Измерете теглото на пациента.

Стъпка 2

Определете броя на необходимите за теста сашета въз основа на телесното тегло: едно саше за пациент с тегло до 120 kg, две сашета, ако пациентът тежи над 120 kg.

Стъпка 3

Добавете необходимия обем вода в градуиран стъклен или прозрачен пластмасов съд. Разтворете цялото съдържание на сашето във вода: едно саше в 120 ml, две сашета в 240 ml, както е приложимо.

Разбъркайте внимателно суспензията в продължение на 2 минути (малко количество неразтворени частици ще останат, образувайки леко мътна суспензия). Суспензията трябва да се разбърква, докато стане леко мътна, без частици на дъното на съда. Суспензията трябва да се разбърква отново, когато някои частици се утаят на дъното на съда, например след като суспензията е оставена да престои известно време.

Стъпка 4

Определете обема на суспензията, необходим за препоръчителната доза макиморелин от 0,5 mg/kg. Обемът на суспензията в ml е равен на теглото на пациента в kg. Например за 70 kg пациент ще са необходими 70 ml суспензия макиморелин.

Измерете необходимия обем с помощта на 50 ml градуирана спринцовка без игла.

Прехвърлете измереното количество в чаша за пиене.

Стъпка 5

Накарайте пациента да изпие цялото съдържание на чашата в рамките на 30 секунди.

Суспензията трябва да се използва в рамките на 30 минути след приготвянето. Ако има останало количество суспензия, то не трябва да се съхранява, а да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Стъпка 6

Вземете кръвни проби от вена за определяне на растежния хормон на 45, 60 и 90 минута след приложение.

Стъпка 7

Пригответе проби от плазма или серум и ги изпратете в лаборатория за определяне на растежния хормон.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1337/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 11 януари 2019 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския интернет портал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GHRYVELIN 60 mg гранули за перорална суспензия в саше
макиморелин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 60 mg макиморелин (като ацетат).
1 ml от реконституираната суспензия съдържа 500 микрограма макиморелин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия

1 саше (1817 mg гранули)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след реконституиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина и влага.

Реконституирана суспензия:

Суспензията трябва да се използва в рамките на 30 минути след приготвянето.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1337/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

2D баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GHRYVELIN 60 mg гранули за перорална суспензия
макиморелин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Съдържа 60 mg макиморелин (като ацетат)
След реконституиране: 500 микрограма макиморелин/ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия в саше
1817 mg гранули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след реконституиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Реконституирана суспензия:
Суспензията трябва да се използва в рамките на 30 минути след приготвянето.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1337/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

GHRYVELIN 60 mg гранули за перорална суспензия в саше макиморелин (macimorelin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GHRYVELIN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете GHRYVELIN
3. Как да приемате GHRYVELIN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GHRYVELIN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява GHRYVELIN и за какво се използва

Това лекарство съдържа активно вещество, наречено макиморелин. Макиморелин действа като естествен хормон и кара хипофизната жлеза да освобождава растежен хормон в кръвообращението.

GHRYVELIN се използва при възрастни за тестване на способността на организма да произвежда растежен хормон. Използва се, когато Вашият лекар смята, че може да не разполагате с достатъчно количество растежен хормон (дефицит на растежен хормон при възрастни). Това не е лечение за пациенти, които нямат достатъчно количество растежен хормон. Това е тест, който помага на Вашия лекар да диагностицира това състояние.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете GHRYVELIN

Не приемайте GHRYVELIN

- ако сте алергични към макиморелин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете GHRYVELIN.

Предупреждения и предпазни мерки

За да сте сигурни, че резултатите от теста са надеждни, трябва да спазвате следните правила:

- Гладуване — не трябва да се храните в продължение на поне 8 часа преди теста и по време на теста.
- Физическо натоварване — избягвайте интензивно физическо натоварване 24 часа преди теста.

- Прием на течности — разрешава се до 100 ml негазирана вода в рамките на 1 час преди и в рамките на 1 час след прием на макиморелин.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- наскоро сте лекувани с растежен хормон (соматотропин) или с лекарства, които влияят върху секрецията на растежния хормон от хипофизната жлеза. Трябва да спрете такова лечение поне 1 месец преди теста.
- наскоро сте лекувани за болест на Кушинг (нарушение, което води до високи нива на хормона кортизол) или ако приемате висока доза от лекарството хидрокортизон — може да доведе до фалшиви положителни резултати от теста.
- Вашият организъм има дефицит на някакъв друг хормон, напр. кортизол, тиреоидни или полови хормони, вазопресин (при безвкусен диабет), те трябва да бъдат адекватно заменени преди теста за дефицит на растежен хормон. Другите дефицити на хормони, ако не са лекувани, може да доведат до неточни резултати от теста за стимулиране на растежния хормон.
- имате сърдечно заболяване или проблеми със сърдечния ритъм (включително вроден или придобит синдром на удължен QT интервал или т. нар. тахикардия torsades de pointes в миналото). GHRYVELIN може да причини промени в ЕКГ (електрокардиограма), включително удължаване на QT интервала, които са свързани с увеличен риск от аритмии. Ако това се случи, тези промени ще бъдат своевременно ограничени и няма да траят дълго.

Ако някое от горните се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

GHRYVELIN е показан като диагностичен тест с еднократна доза. Липсва информация за безопасността и ефектите на макиморелин по време на дългосрочна употреба.

Потенциална нужда от повторен тест на ранен етап на заболяването

Ако дефицитът на растежен хормон е започнал наскоро и ако се дължи на нараняване в част от мозъка, наречена хипоталамус, резултатът от теста може да е отрицателен, въпреки че имате заболяването. В такъв случай може да е необходимо повторение на теста.

Деца и юноши

GHRYVELIN не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефективността в тези групи все още не са установени.

Други лекарства и GHRYVELIN

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства, които могат да променят Вашия сърдечен ритъм, като:

- лекарства за лечение на психоза (като хлорпромазин, халоперидол)
- лекарства за лечение на инфекции (антибиотици като еритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин)
- лекарства за коригиране на сърдечния ритъм (антиаритмични лекарства като амиодарон, прокаинамид, хинидин или соталол)
- всички други лекарства, които могат да удължат QT интервала или да предизвикат torsades de pointes

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства, които биха могли да ускорят разграждането на макиморелин, като специфични лекарства за лечение на:

- припадъци/епилепсия (карбамазепин, ескликарбазепин, фосфенитоин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон)
- нарушение на съня (модафанил, питолисант)

- леки до умерени депресивни епизоди (жълт кантарион (*Hypericum perforatum*))
- кистозна фиброза (лумакафтор)
- инфекции (антибиотици като рифабутин, рифампицин)
- HIV (ефавиренц, невирапин)
- диабет тип 2 (пиоглитазон)
- рак (дабрафениб, ензалутамид)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства, които могат да повлияят на точността на диагностичния тест. Избягвайте едновременно употреба с лекарства:

- които може да влияят пряко върху секрецията на растежен хормон от хипофизната жлеза като: соматостатин, инсулин, глюкокортикоиди, ацетилсалицилова киселина, индометацин
- които може да увеличат нивата на растежен хормон като: клонидин, леводопа, инсулин
- които може да намалят отговора на растежния хормон към макиморелин като: атропин, пропилтиоурацил, лекарства с растежен хормон

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди употребата на това лекарство. GHRYVELIN не се препоръчва по време на бременност. Ако сте жена, която може да има деца, трябва да използвате ефективни контрацептивни методи, за да сте сигурни, че не сте бременна по време на теста. Ако кърмите или възнамерявате да кърмите, не може да се изключи риск за кърмачето. Моля, попитайте Вашия лекар дали да прекратите кърменето или да се въздържите от теста с макиморелин.

Шофиране и работа с машини

GHRYVELIN може да причини замаяност. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.

GHRYVELIN съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство

GHRYVELIN съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате GHRYVELIN

Подготовката и употребата на GHRYVELIN трябва да се наблюдава от медицински специалист. В края на тази листовка са дадени инструкции за подготовка на теста.

Описанието в тази листовка е за Ваша информация относно процедурата на тестване.

Трябва да гладувате поне 8 часа, преди да приемете GHRYVELIN. Не може да извършвате интензивни физически упражнения 24 часа преди теста. Можете да пиете до 100 ml негазирана вода в рамките на 1 час преди и 1 час след приема на GHRYVELIN.

Доза

Препоръчителната доза е 0,5 mg GHRYVELIN на kg телесно тегло.

Това съответства на обем от 1 ml от приготвената суспензия на kg телесно тегло.

Трябва да изпиете цялата доза за теста в рамките на 30 секунди.

Ще Ви бъдат взети три кръвни проби за измерване на растежния хормон — по една проба на всеки 45, 60 и 90 минути след приема на дозата за теста.

Ако сте приели повече от необходимата доза GHRYVELIN

Ако сте приели повече от необходимата доза GHRYVELIN , кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Възможните нежелани реакции в случай на предозиране може да включват главоболие, гадене, повръщане и диария. Ако имате нарушения на сърдечния ритъм, ще се извършва наблюдение чрез ЕКГ.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- горчив или метален вкус (дисгеузия)
- умора
- главоболие
- гадене
- замаяност
- диария
- усещане за топлина

Тези нежелани реакции са предимно леки, не траят дълго и обикновено отшумяват бързо без лечение.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- болка в корема
- усещане за студ
- глад
- сърцебиене
- по-ниска от нормалната сърдечна честота (синусова брадикардия)
- сънливост
- жажда
- треперене
- световъртеж

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- промени в електрокардиограмата (ЕКГ)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GHRYVELIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Неотворено саше

Срокът на годност на сашето е 4 години.

Приготвена суспензия

Суспензията трябва да се приеме в рамките на 30 минути след приготвянето.
Всяко останало количество от суспензията трябва да бъде изхвърлено от Вашия лекар или медицинска сестра в съответствие с местните разпоредби.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GHRYVELIN

- Активното вещество е макиморелин. Всяко саше съдържа 60 mg макиморелин (като ацетат). 1 ml от приготвената суспензия съдържа 500 микрограма макиморелин.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат (вижте точка 2 под „GHRYVELIN съдържа лактоза“), колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон тип А, захарин натриев дихидрат и натриев стеарилфумарат (вижте точка 2 под „GHRYVELIN съдържа натрий“).

Как изглежда GHRYVELIN и какво съдържа опаковката

GHRYVELIN е под формата на бели до почти бели гранули за перорална суспензия. Всяко саше съдържа 1817 mg гранули. Всяка картонена кутия съдържа 1 саше.

Притежател на разрешението за употреба

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Производител

Aeterna Zentaris GmbH
Weismüllerstrasse 50
D-60314 Frankfurt am Main
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УКАЗАНИЯ ЗА ПОДГОТОВКА И УПОТРЕБА

Суспензията трябва да се приготвя и прилага от медицински специалист.

Необходими елементи: GHRYVELIN саше, питейна вода от чешмата в кана, градуиран стъклен или прозрачен пластмасов съд, устройство за разбъркване, 50 ml градуирана спринцовка без игла, чаша за пиене.

Стъпка 1

Измерете теглото на пациента.

Стъпка 2

Определете броя на необходимите за теста сашета GHRYVELIN въз основа на телесното тегло: едно саше за пациент с тегло до 120 kg, две сашета, ако пациентът тежи над 120 kg.

Стъпка 3

Добавете необходимия обем вода в градуиран стъклен или прозрачен пластмасов съд. Разтворете цялото съдържание на сашето във вода: едно саше в 120 ml, две сашета в 240 ml, както е приложимо.

Разбъркайте внимателно суспензията в продължение на 2 минути (малко количество неразтворени частици ще останат, образувайки леко мътна суспензия). Суспензията трябва да се разбърква, докато стане леко мътна, без частици на дъното на съда. Суспензията трябва да се разбърква отново, когато някои частици се утаят на дъното на съда, например след като суспензията се остави да престои известно време.

Стъпка 4

Определете обема на суспензията, необходим за препоръчителната доза макиморелин от 0,5 mg/kg. Обемът на суспензията в ml е равен на теглото на пациента в kg. Например за 70 kg пациент ще са необходими 70 ml суспензия макиморелин.

Измерете необходимия обем с помощта на 50 ml градуирана спринцовка без игла.

Прехвърлете измереното количество в чаша за пиене.

Стъпка 5

Накарайте пациента да изпие цялото съдържание на чашата в рамките на 30 секунди.

Суспензията трябва да се използва в рамките на 30 минути след приготвянето. Ако има останало количество суспензия, то не трябва да се съхранява, а да се изхвърли.

Всяко неизползвано лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

Стъпка 6

Вземете кръвни проби от вена за определяне на растежния хормон на 45, 60 и 90 минута след приложение.

Стъпка 7

Пригответе проби от плазма или серум и ги изпратете в лаборатория за определяне на растежния хормон.