

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GHRYVELIN 60 mg granule pro perorální suspenzi v sáčku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje macimorelinum 60 mg (ve formě macimorelini acetatas). Jeden mililitr rekonstituované suspenze obsahuje macimorelinum 500 mg.

### Pomocná látka / Pomocné látky se známým účinkem

Obsahuje monohydrát laktózy 1 691,8 mg v jednom sáčku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi. Bílé až téměř bílé granule.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Přípravek GHRYVELIN je indikován k diagnostice deficitu růstového hormonu u dospělých (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku GHRYVELIN musí probíhat pod dohledem lékaře nebo zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s diagnostikou deficitu růstového hormonu.

#### Dávkování

Dávka se vypočítá na základě tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená jednotlivá dávka rekonstituované suspenze je 500 mikrogramů macimorelinu na kilogram tělesné hmotnosti.

Uvolňování růstového hormonu se hodnotí pomocí tří krevních vzorků odebraných 45, 60 a 90 minut po podání léčivého přípravku.

#### *Přerušení léčby růstovým hormonem nebo léčivými přípravky přímo ovlivňujícími sekreci somatotropinu v hypofýze*

Pacienty na substituční léčbě růstovým hormonem (somatotropin) nebo léčivými přípravky přímo ovlivňujícími sekreci somatotropinu v hypofýze (např. analogy somatostatinu, klonidin, levodopa a agonisté dopaminu) je třeba informovat, že tuto léčbu mají přerušit alespoň jeden měsíc před podáním macimorelinu, jelikož uvedené látky by mohly vést k nespolehlivým výsledkům stimulace růstového hormonu (viz rovněž body 4.4 a 4.5).

### *Porucha funkce ledvin a/nebo jater*

Bezpečnost a účinnost macimorelinu u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nebyla stanovena (viz rovněž bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje. Podá-li se macimorelin pacientům s poruchou funkce ledvin a/nebo jater, nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatické koncentrace macimorelinu. Není známo, zda tato skutečnost může ovlivnit interval QTc. Proto může být nutné indikovat kontroly EKG před podáním macimorelinu a 1 hodinu, 2 hodiny, 4 hodiny a 6 hodin po podání macimorelinu (viz také bod 4.4). Na základě současné úrovně poznatků tato možnost pravděpodobně nesníží přesnost testu.

### *Starší pacienti*

Sekrece růstového hormonu s věkem zpravidla klesá. Účinnost macimorelinu u pacientů starších 65 let nebyla stanovena. U pacientů ve věku do 60 let byla diagnostická účinnost testů MAC a ITT srovnatelná. Ve věkové skupině od 60 do 65 let omezené dostupné údaje nenaznačují nutnost jiné mezní hodnoty.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost macimorelinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz rovněž bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek GHRYVELIN granule se rekonstruuje s vodou a musí se použít do 30 minut od přípravy. Rekonstituovaná suspenze se má podávat perorálně pacientům, kteří jsou nalačno po dobu alespoň 8 hodin a kteří neprováděli žádnou namáhavou fyzickou aktivitu 24 hodin před testem, neboť obojí by mohlo ovlivnit hladinu růstového hormonu.

Počet sáčků potřebný k testu závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Pro pacienta s hmotností  $\leq 120$  kg bude zapotřebí jeden sáček, přičemž pro pacienty vážící více než 120 kg budou zapotřebí sáčky dva. Celý obsah jednoho sáčku se rozpustí ve 120 ml vody a dvou sáčků ve 240 ml vody.

Objem suspenze v ml nutný pro doporučenou dávku macimorelinu ve výši 0,5 mg/kg odpovídá tělesné hmotnosti pacienta v kg. Například pacient o hmotnosti 70 kg bude potřebovat 70 ml suspenze macimorelinu.

### *Posouzení stavu lačnosti a absence předchozí namáhavé fyzické aktivity*

Před použitím přípravku GHRYVELIN je důležité zajistit, aby pacient byl nalačno po dobu alespoň 8 hodin a neprováděl namáhavou fyzickou aktivitu 24 hodin před testem, neboť obojí by mohlo ovlivnit hladinu růstového hormonu. Pokud není splněna kterákoli z těchto podmínek, musí se stimulační test růstového hormonu přeložit na jiný vyšetřovací den.

V průběhu testu musí pacient zůstat nalačno až do ukončení odběrů krevních vzorků. Příjem tekutin je povolen v množství nanejvýš 100 ml neperlivé vody během jedné hodiny před podáním dávky a během jedné hodiny po jejím podání (viz bod 4.4).

### Dlouhodobé používání

Macimorelin je indikován jako jednodávkový diagnostický test. O bezpečnosti a účinnosti macimorelinu při dlouhodobém používání nejsou dostupné žádné informace.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Interpretace výsledků testů s macimorelinem

V klinických studiích bylo zjištěno, že maximální stimulovaná hladina růstového hormonu v séru nižší než 2,8 ng/ml (45, 60 a 90 minut) po podání macimorelinu potvrzuje diagnózu deficitu růstového hormonu v dospělosti. Podobně jako je tomu u všech stimulačních testů růstového hormonu, tak i výsledky testu s macimorelinem se mají vždy interpretovat na základě výsledků všech vyšetření v rámci diagnostiky daného pacienta.

Bezpečnost a diagnostická účinnost macimorelinu nebyly stanoveny u pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup>. U pacientů s vyšším BMI bylo uvolnění růstového hormonu navozené macimorelinem nižší. U pacientů s vysokým BMI až do hodnoty 40 kg/m<sup>2</sup> byla diagnostická účinnost testů MAC a ITT srovnatelná.

Pro období přechodu z pozdní puberty do plné dospělosti nebyla pro macimorelin mezní hodnota stanovena. U pacientů ve věku 18 až 25 let byla diagnostická účinnost testů MAC a ITT srovnatelná.

##### Prodloužení intervalu QTc

Během klinického vývoje byly u jednoho testovaného subjektu pozorovány dvě přechodné abnormality EKG, které byly nahlášeny jako závažné potenciálně nežádoucí účinky. Jednalo se o abnormality T vlny a prodloužení intervalu QT.

Macimorelin způsobuje prodloužení korigovaného intervalu QT (QTc) o cca 11 ms neznámým mechanismem (viz rovněž bod 5.1). Prodloužení intervalu QT může vést k rozvoji komorové tachykardie typu torsades de pointes s rizikem stoupajícím se zvyšující se mírou prodloužení. Je nutné zamezit souběžnému podávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že navozují torsades de pointes (viz rovněž bod 4.5). Macimorelin se má používat opatrně u pacientů s proarytmickým stavem (např. infarkt myokardu, srdeční selhání nebo prodloužený interval QTc na EKG definovaný jako QTc > 500 ms v anamnéze). U takových pacientů může být nutné indikovat kontrolu EKG před podáním macimorelinu a 1 hodinu, 2 hodiny, 4 hodiny a 6 hodin po jeho podání. U pacientů se známým vrozeným nebo získaným syndromem dlouhého intervalu QT a u pacientů s torsades de pointes v anamnéze je možné uvažovat o podání macimorelinu pouze na kardiologickém oddělení.

##### Přerušení léčby růstovým hormonem nebo léčivými přípravky přímo ovlivňujícími sekreci somatotropinu v hypofýze

Pacienty na substituční léčbě růstovým hormonem (somatotropin) nebo léčivými přípravky přímo ovlivňujícími sekreci somatotropinu v hypofýze (např. analogy somatostatinu, klonidin, levodopa a agonisté dopaminu) je třeba informovat, že tuto léčbu mají přerušit alespoň jeden měsíc před podáním testovací dávky macimorelinu. Exogenní růstový hormon nebo léčivé přípravky přímo ovlivňující hypofýzu by mohly ovlivnit somatotropní funkci hypofýzy a vést k nespolehlivým výsledkům stimulace růstového hormonu (viz také body 4.2 a 4.5).

##### Pacienti s deficitem postihujícím jiné hormony než růstový hormon

U pacientů s deficitem postihujícím jiné hormony než růstový hormon (např. insuficience kůry nadledvin, štítné žlázy a/nebo gonád, diabetes insipidus) je možné provést testy na deficit stimulace růstového hormonu teprve po zajištění náležité substituce ostatních chybějících hormonů, aby se vyloučilo selhání stimulace v důsledku sekundárního deficitu růstového hormonu.

##### Pacienti s Cushingovým syndromem nebo na léčbě suprafyziologickými dávkami glukokortikoidů

Hyperkortizolismus má významný dopad na osu hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin. Diagnostická účinnost testu proto může být ovlivněna u pacientů s Cushingovým syndromem nebo u pacientů na léčbě suprafyziologickými dávkami glukokortikoidů (jako je systémové podávání dávek hydrokortizonu (nebo jeho ekvivalentu) přesahujících 15 mg/m<sup>2</sup>/den), což může vést k falešně

pozitivním výsledkům testu.

#### Možnost zvýšené perorální biologické dostupnosti a plazmatické koncentrace macimorelinu při podávání silných inhibitorů CYP3A4/P-gp

Studie lékových interakcí s inhibitory CYP3A4/P-gp nebyly provedeny.

Možnost zvýšené perorální biologické dostupnosti a plazmatické koncentrace macimorelinu při podávání silných inhibitorů CYP3A4/P-gp nelze vyloučit. Není známo, zda takové potenciální interakce mohou ovlivnit rovněž interval QTc (viz výše). Na základě současné úrovně poznatků tato možnost pravděpodobně nesníží přesnost testu.

#### Možnost falešně pozitivních výsledků testu při podávání silných induktorů CYP3A4

Souběžné podání silných induktorů CYP3A4 s přípravkem GHRYVELIN může významně snížit plazmatickou hladinu macimorelinu a vést tak k falešně pozitivnímu výsledku (viz také bod 4.5). Podávání silných induktorů CYP3A4 se má před provedením testu přerušit a před podáním je třeba zvážit vymývací dobu v délce pěti eliminačních poločasů.

#### Možnost falešně negativních výsledků testu u hypotalamického onemocnění s nedávným počátkem

Deficit růstového hormonu u dospělých způsobený hypotalamickou lézí nemusí být v časném stadiu onemocnění zjištěn. Macimorelin působí ve směru od hypotalamu dál a macimorelinem stimulované uvolnění zásob růstového hormonu z přední hypofýzy by mohlo vést k falešně negativnímu výsledku v časném stadiu onemocnění, kdy léze postihuje hypotalamus. Taková situace může vyžadovat opakování testu.

#### Informace o laktóze a sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplný nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by neměli tento léčivý přípravek užívat, ledaže by očekávaný přínos testu jasně převyšoval potenciální riziko spojené s příjmem maximálního množství 1 691,8 mg laktózy v jednom sáčku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Macimorelin je metabolizován zejména CYP3A4 *in vitro*.

Souběžné podání inhibitoru CYP3A4 může zvýšit plazmatickou koncentraci macimorelinu, což by mohlo následně vést k vyšší hladině růstového hormonu v plazmě. Na základě současné úrovně poznatků tato skutečnost pravděpodobně nesníží přesnost testu.

Podání induktoru CYP3A4 (jako je karbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslikarbazepin, fosfentyoin, lumakaftor, modafinil, nevirapin, oxkarbazepin, fenobarbital, fentyoin, pioglitazon, pitolisant, primidon, rifabutin, rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) může snížit plazmatické koncentrace macimorelinu a může ovlivnit diagnostickou účinnost testu, a proto je třeba se ho vyvarovat. Před provedením testu se doporučuje dodržet dostatečnou vymývací dobu induktoru CYP3A4, a sice pět eliminačních poločasů (viz body 4.2 a 4.4).

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí u člověka.

#### Léčivé přípravky ovlivňující uvolňování růstového hormonu

Přesnost diagnostického testu mohou ovlivnit následující léčivé přípravky. Je nutné vyvarovat se souběžného podání těchto léčivých přípravků (viz také body 4.2 a 4.4):

- léčivé přípravky, které přímo ovlivňují sekreci růstového hormonu v hypofýze (např.

somatostatin, inzulin, glukokortikoidy a inhibitory cyklooxygenázy, jako je kyselina acetylsalicylová nebo indometacin),

- léčivé přípravky, které mohou přechodně zvýšit koncentrace růstového hormonu (např. klonidin, levodopa a inzulin),
- léčivé přípravky, které mohou ztlumit odpověď růstového hormonu na macimorelin (jako jsou antagonisté muskarinových receptorů: atropin, antityreoidální léčivé přípravky: propylthiouracil a léčivé přípravky obsahující růstový hormon).

Podávání léčivých přípravků obsahujících růstový hormon je třeba přerušit alespoň jeden měsíc před podáním macimorelinu.

Před podáním macimorelinu se doporučuje dodržet dostatečnou vymývací dobu (pět eliminačních poločasů) léčivých přípravků.

#### Léčivé přípravky, které mohou navodit torsades de pointes

Je nutné vyvarovat se souběžného podání macimorelinu s léčivými přípravky, které mohou navodit torsades de pointes (antipsychotika, např. chlorpromazin, haloperidol; antibiotika, např. moxifloxacin, erythromycin, klarithromycin; antiarytmika třídy Ia, např. chinidin, a třídy III, např. amiodaron, prokainamid, sotalol; nebo kterékoli jiné léčivé přípravky, které mohou navodit torsades de pointes) (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v době podání macimorelinu používat náležité antikoncepční metody.

#### Těhotenství

Údaje o podávání macimorelinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Podávání macimorelinu se v těhotenství nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se macimorelin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti testu pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo se zdržet podání macimorelinu.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu u zvířat (viz bod 5.3) nebo na fertilitu u mužů a žen.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

GHRYVELIN má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U některých pacientů užívajících macimorelin byla hlášena závrať. V případě, že pacient ohlásí jako nežádoucí účinky závrať, má být poučen, že nemá řídit ani obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s přípravkem GHRYVELIN hlášenými ve studii 052 (viz bod 5.1) u 154 pacientů byly dysgeuzie (5 %); bolest hlavy, únava, nauzea (3 %); závrať (2 %); jakož i bolest břicha, průjem, pocit horka, pocit chladu, hlad, palpitace, sinusová bradykardie, somnolence, žízeň, tremor a vertigo (1 %). Celkově byly hlášené nežádoucí účinky většinou mírné intenzity a krátkého trvání bez nutnosti specifické léčby.

## Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve studii 052 jsou uvedeny níže v klasifikaci podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle četnosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třída orgánových systémů podle MedDRA     | Časté   | Méně časté                    | Není známo     |
|---|---|-------------------------------|----------------|
| Poruchy nervového systému                 | Dysgeuzie (hořká/kovová chuť)<br>Závrať<br>Bolest hlavy | Somnolence<br>Tremor          |                |
| Poruchy ucha a labyrintu                  |   | Vertigo                       |                |
|   |   |                               | Prodloužený    |
|   |   |                               | interval QT na |
| Srdeční poruchy                           |   | Palpitace                     | EKG            |
|   |   |                               | Abnormální     |
|   |   | Sinusová bradykardie          | T vlna na EKG  |
| Gastrointestinální poruchy                | Nauzea<br>Průjem  | Bolest břicha                 |                |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava<br>Pocit horka                                    | Pocit chladu<br>Hlad<br>Žízeň |                |

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Elektrofyzologie srdce*

Během klinického vývoje byly u jednoho testovaného subjektu pozorovány dvě přechodné abnormality EKG, které byly nahlášeny jako závažné potenciálně nežádoucí účinky. Jednalo se o abnormality T vlny a prodloužení intervalu QT (viz také bod 4.4).

Účinky macimorelinu na parametry EKG byly zkoumány v příslušné důkladné studii intervalu QT se supratherapeutickou dávkou macimorelinu (2 mg/kg) a ve studii s jednorázovou stoupající dávkou, která zahrnovala tři síly dávky macimorelinu (0,5 mg/kg, 1 mg/kg a 2 mg/kg). Macimorelin způsobuje prodloužení korigovaného intervalu QT (QTc) o cca 11 ms (viz bod 5.1). Mechanismus pozorovaného prodloužení QTcF není znám.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádná specifická doporučení po předávkování. V případě předávkování se mají použít symptomatická a podpůrná opatření. Mezi další možné nežádoucí účinky v případě předávkování mohou patřit bolest hlavy, nauzea, zvracení a průjem. U pacientů s intervalem QTc > 500 ms se má provést monitorování EKG (viz body 4.4 a 5.1).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostika, testy k vyšetření funkce hypofýzy, ATC kód: V04CD06

#### Mechanismus účinku

Macimorelin je perorálně dostupné peptidomimetikum se sekretogenním působením na růstový hormon podobným ghrelinu. Macimorelin stimuluje uvolnění růstového hormonu aktivací sekretogenních receptorů růstového hormonu nacházejících se v hypofýze a hypotalamu.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Stimulace růstového hormonu*

Ve studiích ke zjištění dávky u zdravých subjektů bylo dosaženo maximální stimulace sekrece růstového hormonu po jednorázovém podání dávky 0,5 mg/kg macimorelinu. Maximální hladiny růstového hormonu byly pozorovány přibližně 45 až 60 minut po podání macimorelinu.

V diagnostické studii porovnávající macimorelin s inzulínovým tolerančním testem (ITT) byly stimulované koncentrace růstového hormonu po podání macimorelinu v průměru 1,4krát vyšší než v případě testu ITT.

#### Elektrofyzologie srdce

Účinky macimorelinu na parametry EKG byly zkoumány v příslušné důkladné trojitě zkřížené studii QT, která u 60 zdravých subjektů zkoumala účinky supratherapeutické dávky macimorelinu (2 mg/kg, tj. 4násobek doporučeného dávkování) ve srovnání s placebem a s moxifloxacinem. Z této studie vyplynula průměrná změna intervalu QTcF korigovaná s ohledem na výchozí hodnotu a placebo (horní jednostranný 95% interval spolehlivosti) rovnající se 9,6 ms (11,4 ms) v časovém bodě 4 hodiny po podání dávky (viz také bod 4.4), ke které došlo po dosažení průměrné maximální plazmatické koncentrace macimorelinu (0,5 hodiny). Podobné zvýšení intervalu QTcF bylo pozorováno rovněž ve studii s jednorázovou vzestupnou dávkou, která zahrnovala tři síly dávky (0,5 mg/kg, 1 mg/kg a 2 mg/kg (2násobek a 4násobek doporučeného dávkování)). Všechny tři zkoumané síly dávky vykazovaly podobný rozsah prodloužení intervalu QTcF v důkladné studii intervalu QT, což naznačuje neexistenci změny v závislosti na dávce. Mechanismus pozorovaného prodloužení QTcF není znám.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Diagnostická účinnost přípravku GHRYVELIN byla stanovena v randomizované otevřené jednodávkové zkřížené studii (AEZS-130-052) porovnávající míru shody mezi výsledky testu s macimorelinem (MAC) a inzulínového tolerančního testu (ITT). Hodnoceny byly čtyři skupiny subjektů: tři skupiny dospělých pacientů s různou pravděpodobností deficitu růstového hormonu před testem (skupina A (vysoká pravděpodobnost), skupina B (střední pravděpodobnost), skupina C (nízká pravděpodobnost)) a zdravé kontrolní subjekty (skupina D).

V obou testech (ITT a MAC) se měřily sérové koncentrace růstového hormonu 30, 45, 60 a 90 minut po podání. Test se považoval za pozitivní (tj. byl diagnostikován deficit růstového hormonu), pokud maximální hladina růstového hormonu v séru pozorovaná po stimulaci byla menší než předem stanovená mezní hodnota 2,8 ng/ml pro test MAC nebo 5,1 ng/ml pro test ITT.

Hladiny růstového hormonu byly stanoveny centrálně pomocí testu IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., Velká Británie).

K vyhodnocení účinnosti testu MAC se použila míra negativní a pozitivní shody mezi výsledky testů ITT a MAC. Negativní shoda je procento subjektů, u nichž je test ITT negativní (tj. dle testu ITT nevykazují deficit růstového hormonu) a u nichž je negativní rovněž test MAC. Při vysoké míře



negativní shody nebude test MAC chybně diagnostikovat jedince bez deficitu růstového hormonu dle testu ITT jako subjekt, který deficit růstového hormonu má. Pozitivní shoda je procento subjektů, u nichž je test ITT pozitivní (tj. dle testu ITT vykazují deficit růstového hormonu) a u nichž je pozitivní rovněž test s macimorelinem. Při vysoké míře pozitivní shody nebude test MAC chybně diagnostikovat jedince s deficitem růstového hormonu dle testu ITT jako subjekt, který deficit růstového hormonu nemá.

Byla odhadnuta senzitivita a přesnost obou stimulačních testů růstového hormonu za předpokladu, že všechny subjekty s vysokou pravděpodobností deficitu růstového hormonu ve skupině A jsou „skutečně“ subjekty s deficitem růstového hormonu v dospělosti a že všechny zdravé subjekty ve skupině D jsou „skutečně“ subjekty bez deficitu růstového hormonu v dospělosti.

#### *Výsledky*

Alespoň jeden ze dvou testů v této studii podstoupilo jedno sto padesát sedm (157) subjektů, 59 % tvořili muži, 41 % ženy a 86 % bylo bělošského původu. Medián věku byl 41 let (rozmezí: 18–66 let) a indexu tělesné hmotnosti 27,5 kg/m<sup>2</sup> (rozmezí: 16–40 kg/m<sup>2</sup>). Údaje z obou testů byly k dispozici u 140 subjektů; 38 (27 %) ve skupině A, 37 (26 %) ve skupině B, 40 (29 %) ve skupině C a 25 (18 %) ve skupině D. Jeden ze 154 provedených testů MAC (0,6 %) selhal v důsledku technické chyby a 27 ze 157 provedených testů ITT (17,2 %) selhalo, protože nebylo možné dosáhnout navození silné hypoglykemie (tj. stimulu).

Odhad negativní shody mezi testy MAC a ITT u celkové populace studie byl 94 % s dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 85 % a odhad pozitivní shody byl 74 % s dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 63 %. Negativní shoda mezi testy MAC a ITT u subjektů se středním nebo nízkým rizikem (skupiny B a C) byla 93 %, přičemž dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti byla 80 %, a pozitivní shoda mezi testy MAC a ITT u uvedených subjektů byla 61 %, přičemž dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti byla 43 %. Tyto výsledky jsou založeny na maximálních hodnotách růstového hormonu (maximální koncentrace růstového hormonu v rámci všech časových bodů měření).

Bodové odhady senzitivity se pohybovaly v rozmezí od 0,87 do 0,90 u testu MAC a od 0,97 do 1,0 u testu ITT v závislosti na zařazení nebo vyloučení údajů od nespárovaných subjektů ze skupiny A. U obou stimulačních testů růstového hormonu byla odhadovaná přesnost 0,96 bez ohledu na zařazení/vyloučení údajů od nespárovaných subjektů ze skupiny A.

Opakovatelnost byla testována v podskupině 34 subjektů, které podstoupily dva testy MAC. Shoda mezi výsledky prvního a druhého testu byla zaznamenána ve 31 případech (91,2 %).

#### Post-hoc analýza s mezní hodnotou 3,0 ng/ml pro test ITT

Byla provedena exploratorní analýza účinnosti testu MAC založená na mezní hodnotě pro test ITT rovnající se 3,0 ng/ml. Odhady negativní shody byly 95 % a pozitivní shody 86 %, přičemž dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti byly po řadě 87 % a 75 %. Opakovatelnost činila 97 %. U nespárovaných subjektů ze skupiny A byly bodové odhady senzitivity 87 % a přesnosti 96 %.

Oba předem definované koprimary cílové parametry ve studii 052 (dolní limit 95 % intervalu spolehlivosti pro negativní shodu  $\geq 75$  %, dolní limit 95 % intervalu spolehlivosti pro pozitivní shodu  $\geq 70$  %) jsou splněny při použití mezní hodnoty 3,0 ng/ml pro test ITT a předem definované mezní hodnoty 2,8 ng/ml pro test MAC.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem GHRYVELIN u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při diagnostice deficitu růstového hormonu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Starší pacienti

Farmakodynamika macimorelinu nebyla u starší populace ve věku nad 65 let dostatečně hodnocena.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Macimorelin byl absorbován rychle a maximální plazmatické koncentrace macimorelinu ( $C_{\max}$ ) byly pozorovány přibližně 30 minut až 1 hodinu a 10 minut po perorálním podání 0,5 mg/kg macimorelinu po lačnění po dobu alespoň 8 hodin. Tekutá strava snížila  $C_{\max}$  macimorelinu 0,42násobně a AUC macimorelinu 0,5násobně.

Perorální biologická dostupnost může být omezena (mimo jiné) metabolismem prvního průchodu prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

### Distribuce

Macimorelin se středně silně váže na plazmatické proteiny. Vazba na plazmatické proteiny klesá se vzrůstající koncentrací od 78 % při 0,1  $\mu\text{m}$  do 62 % při 10  $\mu\text{m}$ . Při klinicky relevantní koncentraci 0,1  $\mu\text{m}$  (klinická  $C_{\max}$  = 11,2 ng/ml = přibl. 0,02  $\mu\text{m}$ ) činí volná frakce macimorelinu v lidské plazmě 22 %.

### Biotransformace

Hlavním enzymem metabolizujícím macimorelin je CYP3A4. Studie zaměřené na detekci metabolitů macimorelinu neidentifikovaly žádné metabolity.

### Eliminace

Ze studie *in vitro* na lidských jaterních mikrozomech vyplynulo, že hlavním enzymem metabolizujícím macimorelin je CYP3A4.

Macimorelin byl eliminován s průměrným terminálním poločasem ( $t_{1/2}$ ) 4,1 hodiny.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Po perorálním podání vykazoval macimorelin uvolňování růstového hormonu závislé na dávce. Bylo prokázáno, že dávka 0,5 mg/kg macimorelinu navozuje maximální uvolnění růstového hormonu. Maximální uvolnění růstového hormonu bylo zaznamenáno při plazmatických koncentracích macimorelinu  $\geq 7$  ng/ml.

### Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící farmakokinetiku macimorelinu u pediatrických pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. U starších osob jsou k dispozici pouze omezené farmakokinetické údaje.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící kancerogenitu a účinky na reprodukci a vývoj.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Krospovidon typ A  
Dihydrát sodné soli sacharinu  
Natrium-stearyl-fumarát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřený sáček

Doba použitelnosti sáčku je 4 roky.

#### Rekonstituovaná suspenze

Suspenze se musí podat do 30 minut od přípravy.  
Zbylá suspenze se musí zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.  
Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jeden sáček z LDPE/Al/LDPE/papíru obsahující 1 817 mg granulí umístěný v kartonové krabičce.

Jedna kartonová krabička obsahuje jeden sáček.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Suspenzi musí připravit a podat zdravotnický pracovník.

Potřebné položky: sáček přípravku GHRYVELIN, kohoutková voda v karafě, skleněná nebo průhledná plastová nádoba se stupnicí, míchadlo, 50ml stříkačka se stupnicí bez jehly, sklenice

1. krok

Zvažte pacienta.

2. krok

Určete potřebný počet testovacích sáčků na základě tělesné hmotnosti: pro pacienta s hmotností do 120 kg bude zapotřebí jeden sáček, pro pacienta s hmotností vyšší než 120 kg budou zapotřebí sáčky dva.

3. krok

Do skleněné nebo průhledné plastové nádoby se stupnicí přidejte požadovaný objem vody. Rozpusťte celý obsah sáčku ve vodě: jeden sáček ve 120 ml, dva sáčky ve 240 ml.

Suspenzi opatrně míchejte po dobu 2 minut (zbude malé množství nerozpuštěných částic, díky čemuž vznikne lehce zakalená suspenze). Suspenzi je třeba míchat, dokud není lehce zakalená a bez částic na dně nádoby. Pokud se nějaké částice usadí na dně nádoby, například pokud se nechala suspenze po nějakou dobu stát, je třeba suspenzi znovu promíchat.

#### 4. krok

Určete objem suspenze potřebný pro doporučenou dávku macimorelinu 0,5 mg/kg. Objem suspenze v ml odpovídá tělesné hmotnosti pacienta v kg. Například pacient o hmotnosti 70 kg bude potřebovat 70 ml suspenze macimorelinu.

Odměřte požadovaný objem pomocí 50ml stříkačky se stupnicí bez jehly.

Přeneste naměřené množství do sklenice.

#### 5. krok

Nechte pacienta vypít celý obsah sklenice do 30 sekund.

Suspenze se musí podat do 30 minut po přípravě. Zbýlá suspenze se nesmí uchovávat a musí se zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### 6. krok

Odeberte vzorky žilní krve ke stanovení hladiny růstového hormonu, a to 45, 60 a 90 minut po podání.

#### 7. krok

Připravte vzorky plazmy nebo séra a odešlete je do laboratoře ke stanovení hladiny růstového hormonu.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/18/1337/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. ledna 2019  
Datum prvního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismüllerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (Periodic safety update reports - PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (Marketing Authorisation Holder (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GHRYVELIN 60 mg granule pro perorální suspenzi v sáčku  
macimorelinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje macimorelinum 60 mg (ve formě macimorelini acetat).  
Jeden mililitr rekonstituované suspenze obsahuje macimorelinum 500 mg.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi

Jeden sáček (1 817 mg granulí)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání po rekonstituci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Rekonstituovaná suspenze:

Suspense se musí podat do 30 minut po přípravě.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1337/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### SÁČEK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GHRYVELIN 60 mg granule pro perorální suspenzi  
macimorelinum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Obsahuje macimorelinum 60 mg (ve formě macimorelini acetat).  
Po rekonstituci: macimorelinum 500 mg/ml

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi v sáčku  
1 817 mg granulí

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání po rekonstituci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Rekonstituovaná suspenze:  
Suspenze se musí podat do 30 minut po přípravě.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1337/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **GHRYVELIN 60 mg granule pro perorální suspenzi v sáčku macimorelinum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek GHRYVELIN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek GHRYVELIN podán
3. Jak se přípravek GHRYVELIN podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GHRYVELIN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek GHRYVELIN a k čemu se používá**

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku zvanou macimorelin. Macimorelin působí jako přirozený hormon a způsobuje uvolnění růstového hormonu z hypofýzy do krevního řečiště.

Přípravek GHRYVELIN se používá u dospělých k vyšetření schopnosti těla vytvářet růstový hormon. Používá se v případě, kdy se lékař domnívá, že nemáte dostatek růstového hormonu (deficit růstového hormonu v dospělosti). Nejedná se o léčbu pacientů, kteří nemají dostatek růstového hormonu. Jedná se o vyšetření, které lékaři pomůže toto onemocnění diagnostikovat.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek GHRYVELIN podán**

##### **Přípravek GHRYVELIN Vám nesmí být podán**

- jestliže jste alergický(á) na macimorelin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, než Vám bude přípravek GHRYVELIN podán.

##### **Upozornění a opatření**

Aby bylo zajištěno, že jsou výsledky testu spolehlivé, musíte se řídit těmito pravidly:

- Být nalačno – nesmíte jíst po dobu nejméně 8 hodin před testem a v průběhu testu.
- Fyzické cvičení – vyhněte se namáhavé fyzické aktivitě 24 hodin před testem.
- Pítí – je povoleno až 100 ml neperlivé vody během jedné hodiny před podáním macimorelinu a rovněž během jedné hodiny po podání macimorelinu.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste byl(a) v nedávné době léčen(a) růstovým hormonem (somatotropinem) nebo léky, které ovlivňují sekreci růstového hormonu hypofýzou. Takovou léčbu musíte ukončit alespoň jeden měsíc před testem,
- jste byl(a) v nedávné době léčen(a) kvůli Cushingově syndromu (porucha, která vede k vysoké hladině hormonu kortizolu) nebo jestliže užíváte vysokou dávku léku obsahujícího hydrokortizon, test totiž může vést k falešně pozitivním výsledkům,
- máte nedostatek jakéhokoli jiného hormonu v těle, např. kortizolu, hormonů štítné žlázy nebo pohlavních hormonů, vazopresinu (při onemocnění diabetes insipidus). Tyto hormony mají být před testováním nedostatku růstového hormonu náležitě nahrazeny. Neléčený nedostatek jiných hormonů by mohl vést k nepřesným výsledkům stimulačního testu růstového hormonu,
- máte srdeční onemocnění nebo problémy se srdečním rytmem (včetně vrozeného nebo získaného syndromu dlouhého intervalu QT nebo tachykardie typu torsades de pointes v anamnéze). Přípravek GHRYVELIN může způsobit změny na EKG (elektrokardiogramu), včetně prodloužení intervalu QT, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem poruch srdečního rytmu. Pokud k takovým změnám dojde, jsou časově omezené a netrvají dlouho.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poradte se před podáním tohoto přípravku se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

GHRYVELIN je určen k jednodávkovému diagnostickému testu. O bezpečnosti a účinnosti macimorelinu při dlouhodobém používání nejsou dostupné žádné informace.

V časném stadiu onemocnění může být nutné test opakovat

Jestliže se nedostatek růstového hormonu v dospělosti objevil teprve nedávno a je způsoben poraněním v části mozku zvané hypotalamus, pak by mohl být výsledek testu negativní, navzdory tomu, že toto onemocnění máte. V takové situaci může být nutné test opakovat.

### **Děti a dospívající**

Přípravek GHRYVELIN se nesmí podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, neboť u těchto skupin dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost.

### **Další léčivé přípravky a přípravek GHRYVELIN**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které mohou změnit srdeční rytmus, jako jsou:

- léky k léčbě psychózy (např. chlorpromazin, haloperidol),
- léky k léčbě infekcí (antibiotika, jako jsou erythromycin, klarithromycin, moxifloxacin),
- léky k nápravě srdečního rytmu (antiarytmika, jako jsou amiodaron, prokainamid, chinidin nebo sotalol),
- jakékoli jiné léky, které prodlužují interval QT nebo navozují torsades de pointes.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které by mohly zvýšit odbourávání macimorelinu, jako jsou speciální léky k léčbě těchto onemocnění:

- záchvaty/epilepsie (karbamazepin, esklikarbazepin, fosfenytoin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon),
- spánkové poruchy (modafinil, pitolisant),
- lehké až středně těžké epizody deprese (třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)),
- cystická fibróza (lumakaftor),
- infekce (antibiotika, jako jsou rifabutin, rifampicin),
- HIV (efavirenz, nevirapin),
- diabetes 2. typu (pioglitazon),
- nádorová onemocnění (dabrafenib, enzalutamid).



Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které mohou ovlivnit přesnost diagnostického testu. Vyhňte se souběžnému podání s léky:

- které by mohly mít přímý vliv na sekreci růstového hormonu hypofýzou: jako jsou somatostatin, inzulin, glukokortikoid, kyselina acetylsalicylová, indometacin,
- které by mohly zvýšit hladinu růstového hormonu: jako jsou klonidin, levodopa, inzulin,
- které by mohly snížit reakci růstového hormonu na macimorelin, jako jsou: atropin, propylthiouracil, léky obsahující růstový hormon.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Podávání přípravku GHRYVELIN se v těhotenství nedoporučuje. Pokud jste žena, která může mít děti, musíte používat účinné antikoncepční metody k zajištění, že v době testu nejste těhotná. Pokud kojíte nebo hodláte kojit, nelze vyloučit riziko pro kojene dítě. Poradte se se svým lékařem, zda máte přerušit kojení nebo se zdržet testu s macimorelinem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při podání přípravku GHRYVELIN se může vyskytnout točení hlavy. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

### **Přípravek GHRYVELIN obsahuje laktózu**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek GHRYVELIN obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek GHRYVELIN podává**

Příprava a podání přípravku GHRYVELIN musí probíhat pod dohledem zdravotnického pracovníka. Pokyny k přípravě testu jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Popis v této příbalové informaci Vás má informovat o postupu testování.

Před podáním přípravku GHRYVELIN musíte být alespoň 8 hodin nalačno. V průběhu 24 hodin před testem nesmíte provádět namáhavou fyzickou aktivitu. Můžete vypít až 100 ml neperlivé vody během jedné hodiny před podáním přípravku GHRYVELIN a během jedné hodiny po jeho podání.

### **Dávka**

Doporučená dávka přípravku GHRYVELIN je 0,5 mg na kg tělesné hmotnosti.

To odpovídá objemu jednoho ml hotové suspenze na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

Celou testovací dávku musíte vypít do 30 sekund.

Budou Vám odebrány tři krevní vzorky k měření růstového hormonu, a to po jednom vzorku 45, 60 a 90 minut po podání testovací dávky.

### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku GHRYVELIN, než mělo**

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku GHRYVELIN, než mělo, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Mezi možné nežádoucí účinky v případě předávkování mohou patřit bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení a průjem. Máte-li poruchy srdečního rytmu, bude u Vás provedeno monitorování EKG.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- hořká nebo kovová chuť (porucha chuti),
- únava,
- bolest hlavy,
- pocit na zvracení (nauzea),
- točení hlavy,
- průjem,
- pocit horka.

Tyto nežádoucí účinky jsou většinou mírné a netrvají dlouho a obvykle rychle odezní bez léčby.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- bolest břicha,
- pocit chladu,
- hlad,
- bušení srdce,
- nižší než normální srdeční frekvence (sinusová bradykardie).
- ospalost,
- žízeň,
- třes,
- závrať.

**Frekvence není známa** (z dostupných údajů nelze určit):

- změny na elektrokardiogramu (EKG).

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### 5. Jak přípravek GHRYVELIN uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnější krabičce a sáčku za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.  
Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

#### Neotevřený sáček

Doba použitelnosti sáčku je 4 roky.

#### Rekonstituovaná suspenze

Suspenze se musí užít do 30 minut po přípravě.

Zbylou suspenzi musí Váš lékař nebo zdravotní sestra zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek GHRYVELIN obsahuje

- Léčivou látkou je macimorelinum. Jeden sáček obsahuje macimorelinum 60 mg (ve formě macimorelini acetat). Jeden mililitr rekonstituované suspenze obsahuje macimorelinum 500 mg.
- Dalšími složkami jsou: monohydrát laktózy (viz bod 2 odstavce „Přípravek GHRYVELIN obsahuje laktózu“), koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon typ A, dihydrát sodné soli sacharinu a natrium-stearyl-fumarát (viz bod 2 odstavce „Přípravek GHRYVELIN obsahuje sodík“).

### Jak přípravek GHRYVELIN vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek GHRYVELIN je dodáván ve formě bílých až téměř bílých granulí pro perorální suspenzi. Jeden sáček obsahuje 1 817 mg granulí. Jedna kartonová krabička obsahuje jeden sáček.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

## NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ

### Suspenzi musí připravit a podat zdravotnický pracovník.

Potřebné položky: sáček přípravku GHRYVELIN, kohoutková voda v karafě, skleněná nebo průhledná plastová nádoba se stupnicí, míchadlo, 50ml stříkačka se stupnicí bez jehly, sklenice

1. krok

Zvažte pacienta.

## 2. krok

Určete potřebný počet sáčků přípravku GHRYVELIN na základě tělesné hmotnosti pacienta: pro pacienta s hmotností do 120 kg bude zapotřebí jeden sáček, pro pacienta s hmotností vyšší než 120 kg budou zapotřebí sáčky dva.

## 3. krok

Do skleněné nebo průhledné plastové nádoby se stupnicí přidejte požadovaný objem vody. Rozpusťte celý obsah sáčku ve vodě: jeden sáček ve 120 ml, dva sáčky ve 240 ml.

Suspenzi opatrně míchejte po dobu 2 minut (zbude malé množství nerozpuštěných částic, díky čemuž vznikne lehce zakalená suspenze). Suspenzi je třeba míchat, dokud není lehce zakalená a bez částic na dně nádoby. Pokud se nějaké částice usadí na dně nádoby, například pokud se nechala suspenze po nějakou dobu stát, je třeba suspenzi znovu promíchat.

## 4. krok

Určete objem suspenze potřebný pro doporučenou dávku macimorelinu 0,5 mg/kg. Objem suspenze v ml odpovídá tělesné hmotnosti pacienta v kg. Například pacient o hmotnosti 70 kg bude potřebovat 70 ml suspenze macimorelinu.

Odměřte požadovaný objem pomocí 50ml stříkačky se stupnicí bez jehly.

Přeneste naměřené množství do sklenice.

## 5. krok

Nechte pacienta vypít celý obsah sklenice do 30 sekund.

Suspenze se musí podat do 30 minut po přípravě. Zbylá suspenze se nesmí uchovávat a musí se zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 6. krok

Odeberte vzorky žilní krve ke stanovení hladiny růstového hormonu, a to 45, 60 a 90 minut po podání.

## 7. krok

Připravte vzorky plazmy nebo séra a odešlete je do laboratoře ke stanovení hladiny růstového hormonu.