

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GHRYVELIN 60 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 60 mg macimorelin (ως οξικό). 1 mL ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια macimorelin.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Το προϊόν περιέχει 1.691,8 mg λακτόζης μονοϋδρικής ανά φακελίσκο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται αποκλειστικά για διαγνωστική χρήση.

Το GHRYVELIN ενδείκνυται για τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (GHD) σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση του GHRYVELIN πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού ή επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

Δοσολογία

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς. Η συνιστώμενη εφάπαξ δόση του ανασυσταθέντος εναιωρήματος είναι 500 μικρογραμμάρια macimorelin ανά κιλό σωματικού βάρους.

Η απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης θα αξιολογείται βάσει τριών δειγμάτων αίματος, τα οποία θα συλλέγονται 45, 60 και 90 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Διακοπή της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (GH) ή φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν άμεσα την υποφυσιακή έκκριση σωματοτρόπου ορμόνης

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη (GH, σωματοτρόπος ορμόνη) ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν άμεσα την υποφυσιακή έκκριση σωματοτρόπου ορμόνης (π.χ. ανάλογα σωματοστατίνης, κλονιδίνη, λεβοντόπα και αγωνιστές ντοπαμίνης) θα πρέπει να συνιστάται η διακοπή αυτής της

θεραπείας τουλάχιστον 1 μήνα πριν από τη λήψη του macimorelin. Αυτές οι ουσίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μη αξιόπιστα αποτελέσματα διέγερσης GH (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5).

Νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του macimorelin σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. επίσης παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Σε περίπτωση χορήγησης του macimorelin σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αυξημένης συγκέντρωσης macimorelin στο πλάσμα αυτών των ασθενών. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό μπορεί να επηρεάσει το QTc. Κατά συνέπεια, μπορεί να ενδείκνυται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφικών (ΗΚΓ) ελέγχων πριν από τη χορήγηση του macimorelin και 1 ώρα, 2 ώρες, 4 ώρες και 6 ώρες μετά τη χορήγηση του macimorelin (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Με βάση την τρέχουσα αντίληψη, αυτή η πιθανότητα δεν μπορεί να μειώσει την ειδικότητα της δοκιμασίας.

Ηλικιωμένοι

Η έκκριση αυξητικής ορμόνης συνήθως μειώνεται με την ηλικία. Η αποτελεσματικότητα του macimorelin σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε ασθενείς ηλικίας έως και 60 ετών, η διαγνωστική απόδοση των MAC και ITT ήταν συγκρίσιμη. Στην ηλικιακή ομάδα από 60 έως και 65 ετών, τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν την ανάγκη για ένα ξεχωριστό σημείο διαχωρισμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του macimorelin σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. επίσης παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα κοκκία GHRYVELIN προορίζονται για ανασύσταση με νερό και πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του εναιωρήματος. Το ανασυσταθέν εναιώρημα θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε ασθενείς που έχουν παραμείνει σε κατάσταση νηστείας για τουλάχιστον 8 ώρες και δεν έχουν επιδοθεί σε έντονη σωματική άσκηση για 24 ώρες πριν από τη δοκιμασία, εφόσον και τα δύο θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης.

Ο αριθμός των φακελίσκων δοκιμασίας που απαιτούνται βασίζεται στο σωματικό βάρος. Για έναν ασθενή με σωματικό βάρος ≤ 120 kg απαιτείται ένας φακελίσκος. Εάν ο ασθενής ζυγίζει περισσότερο από 120 kg, απαιτούνται δύο φακελίσκοι. Ολόκληρο το περιεχόμενο ενός φακελίσκου διαλύεται σε 120 mL, ενώ το περιεχόμενο δύο φακελίσκων διαλύεται σε 240 mL, κατά περίπτωση.

Ο όγκος εναιωρήματος σε mL που απαιτείται για τη συνιστώμενη δόση macimorelin των 0,5 mg/kg ισοδυναμεί με το σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg. Για παράδειγμα, ένας ασθενής βάρους 70 kg θα χρειαστεί 70 mL εναιωρήματος macimorelin.

Αξιολόγηση της κατάστασης νηστείας και της απουσίας προηγούμενης έντονης σωματικής άσκησης

Πριν από τη χρήση του GHRYVELIN είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής έχει παραμείνει σε κατάσταση νηστείας για τουλάχιστον 8 ώρες και δεν έχει επιδοθεί σε έντονη

σωματική άσκηση για 24 ώρες πριν από τη δοκιμασία, εφόσον και τα δύο θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα GH. Στην περίπτωση που δεν πληρούνται κάποια από αυτές τις προϋποθέσεις, η δοκιμασία διέγερσης αυξητικής ορμόνης πρέπει να προγραμματιστεί εκ νέου για νέα ημερομηνία δοκιμασίας.

Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει σε κατάσταση νηστείας έως το τέλος της δειγματοληψίας αίματος. Η πρόσληψη υγρών που δεν υπερβαίνει τα 100 mL μη ανθρακούχου νερού επιτρέπεται εντός 1 ώρας πριν τη δόση, καθώς και εντός 1 ώρας μετά τη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Μακροχρόνια χρήση

Το macimorelin ενδείκνυται για χρήση ως διαγνωστική δοκιμή εφάπαξ δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και τις επιδράσεις του macimorelin κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χρήσης του.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας με το macimorelin

Βάσει κλινικών μελετών, έχει τεκμηριωθεί ότι ένα μέγιστο επίπεδο διέγερσης GH στον ορό που δεν υπερβαίνει τα 2,8 ng/mL (στα χρονικά σημεία των 45, 60 και 90 λεπτών) έπειτα από τη χορήγηση macimorelin επιβεβαιώνει μια διάγνωση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης ενηλίκων. Όπως ισχύει για όλες τις δοκιμασίες διέγερσης GH, και στην περίπτωση της δοκιμασίας με macimorelin, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντα να ερμηνεύονται με βάση την έκβαση όλων των εξετάσεων στο πλαίσιο του διαγνωστικού ελέγχου για έναν ασθενή.

Η ασφάλεια και η διαγνωστική απόδοση του macimorelin δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$). Η επαγόμενη από το macimorelin απελευθέρωση GH ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με υψηλότερο $\Delta\text{ΜΣ}$. Σε ασθενείς με υψηλό $\Delta\text{ΜΣ}$ έως και 40 kg/m^2 , η διαγνωστική απόδοση των MAC και ITT ήταν συγκρίσιμη.

Το σημείο διαχωρισμού για το macimorelin δεν έχει τεκμηριωθεί στη μεταβατική περίοδο από την όψιμη εφηβεία έως την πλήρη ωρίμανση. Σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 25 ετών, η διαγνωστική απόδοση των MAC και ITT ήταν συγκρίσιμη.

Επιμήκυνση QTc

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκαν δύο παροδικές ανωμαλίες ΗΚΓ σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε δοκιμασία και αναφέρθηκαν ως σοβαρές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι ανωμαλίες ΗΚΓ συνίστανται σε ανωμαλίες κύματος T και σε επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Το macimorelin προκαλεί αύξηση κατά περίπου 11 ms στο διορθωμένο διάστημα QT (QTc) μέσω ενός μηχανισμού που δεν είναι γνωστός (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη κοιλιακής ριπιδοειδούς

ταχυκαρδίας και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με την αύξηση του βαθμού επιμήκυνσης. Η ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ριπιδοειδή ταχυκαρδία θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Το macimorelin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προαρρυθμικές παθήσεις (π.χ. ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας ή παρατεταμένου διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, όπως ορίζεται ως QTc > 500 ms). Για αυτούς τους ασθενείς μπορεί να ενδείκνυται η διενέργεια ΗΚΓ ελέγχων πριν από τη χορήγηση του macimorelin και 1 ώρα, 2 ώρες, 4 ώρες και 6 ώρες μετά τη χορήγηση του macimorelin. Σε ασθενείς με γνωστό συγγενές ή επίκτητο σύνδρομο μακρού QT ή σε ασθενείς με ιστορικό ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας, η χρήση macimorelin μπορεί να εξεταστεί σαν ενδεχόμενο μόνον σε κλινική μονάδα καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Διακοπή της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (GH) ή φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν άμεσα την υποφυσιακή έκκριση σωματοτρόπου ορμόνης

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη (GH, σωματοτρόπος ορμόνη) ή λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν άμεσα την υποφυσιακή έκκριση σωματοτρόπου ορμόνης (π.χ. ανάλογα σωματοστατίνης, κλονιδίνη, λεβοντόπα και αγωνιστές ντοπαμίνης) θα πρέπει να συνιστάται η διακοπή αυτής της θεραπείας τουλάχιστον 1 μήνα πριν από τη λήψη του macimorelin σε δόση δοκιμασίας. Η εξωγενής GH ή τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν άμεσα την υπόφυση, θα μπορούσαν να επιδράσουν στη σωματοτροπική λειτουργία της υπόφυσης και να οδηγήσουν σε μη αξιόπιστα αποτελέσματα διέγερσης GH (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ανεπάρκεια που επηρεάζει άλλες ορμόνες πέραν της αυξητικής ορμόνης (GH)

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια που επηρεάζει άλλες ορμόνες πέραν της GH (π.χ. επινεφριδιακή ανεπάρκεια, θυρεοειδική ανεπάρκεια ή/και γοναδική ανεπάρκεια, άποιος διαβήτης) θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή θεραπεία υποκατάστασης για τις αντίστοιχες ελλείπουσες ορμόνες πριν από οποιαδήποτε δοκιμασία για ανεπάρκεια διέγερσης GH, ώστε να αποκλείεται η πιθανότητα διαταραχής διέγερσης οφειλόμενης σε δευτεροπαθή ανεπάρκεια GH.

Ασθενείς με νόσο Cushing ή υπό θεραπεία με υπερφυσιολογικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών

Η υπερκορτιζολαιμία έχει σημαντικές επιπτώσεις στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Κατά συνέπεια, η διαγνωστική απόδοση της δοκιμασίας μπορεί να επηρεαστεί σε ασθενείς με νόσο Cushing ή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υπερφυσιολογικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (π.χ. συστηματική χορήγηση δόσεων υδροκορτιζόνης (ή ισοδύναμου φαρμάκου) που υπερβαίνουν τα 15 mg/m²/ημέρα), οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα δοκιμασίας.

Πιθανότητα αυξημένης από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας και συγκέντρωσης macimorelin στο πλάσμα με τη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4/P-gp

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με αναστολείς του CYP3A4/P-gp.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αυξημένης από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας και συγκέντρωσης macimorelin στο πλάσμα με τη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4/P-gp. Δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μπορούν επίσης να επηρεάσουν το QTc (βλ. ανωτέρω). Με βάση την τρέχουσα αντίληψη, αυτή η πιθανότητα δεν μπορεί να μειώσει την ειδικότητα της δοκιμασίας.

Πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας με τη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με το GHRYVELIN μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα macimorelin στο πλάσμα οδηγώντας έτσι σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Η χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ένα χρονικό διάστημα ανάπαυλας πέντε ημίσεων ζώων αποβολής πριν από την πραγματοποίηση της δοκιμασίας.

Πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε υποθαλαμική νόσο πρόσφατης έναρξης

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GH) ενηλίκων που προκαλείται από υποθαλαμική βλάβη μπορεί να μην ανιχνευθεί σε πρώιμο στάδιο της νόσου. Το macimorelin δρα καθοδικά του υποθαλάμου και η προκαλούμενη από το macimorelin απελευθέρωση των αποθηκευμένων αποθεμάτων GH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης θα μπορούσε να οδηγήσει πρώιμα σε ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, όταν η βλάβη εκτείνεται στον υποθάλαμο. Ενδεχομένως να συντρέχει λόγος επανάληψης της δοκιμασίας σε αυτήν την περίπτωση.

Πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα σε λακτόζη και νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρά μόνο εφόσον το προβλεπόμενο όφελος της δοκιμασίας υπερσχύει εμφανώς του πιθανού κινδύνου που σχετίζεται με τη μέγιστη πρόσληψη 1.691,8 mg λακτόζης ανά φακελίσκο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το macimorelin μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 *in vitro*.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με έναν αναστολέα του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση macimorelin στο πλάσμα και αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα GH στο πλάσμα. Με βάση την τρέχουσα αντίληψη, είναι μάλλον απίθανο να μειωθεί η ειδικότητα της δοκιμασίας.

Η χορήγηση ενός επαγωγέα του CYP3A4 [όπως καρβαμαζεπίνη, νταμπραφενίμπη, εφαιβιρένζη, ενζαλουταμίδη, εσλικαρβαζεπίνη, φωσφαινιτοΐνη, λουμακαφτόρη, μοδαφινίλη, νεβιραπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινιτοΐνη, πιογλιταζόνη, πιτολισάντη, πριμιδόνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)] μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις macimorelin στο πλάσμα και μπορεί να επηρεάσει τη διαγνωστική απόδοση της δοκιμασίας και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται. Συνιστάται ένα επαρκές χρονικό διάστημα ανάπαυλας πέντε ημίσεων ζώων αποβολής για τον επαγωγέα του CYP3A4 πριν από την πραγματοποίηση της δοκιμασίας (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης

Τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσουν την ακρίβεια της διαγνωστικής δοκιμής. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση με (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4):

- Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν άμεσα την υποφυσιακή έκκριση αυξητικής ορμόνης (όπως σωματοστατίνη, ινσουλίνη, γλυκοκορτικοειδή και αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης, όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ινδομεθακίνη).
- Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να αυξήσουν παροδικά τις συγκεντρώσεις αυξητικής ορμόνης (όπως κλονιδίνη, λεβοντόπα και ινσουλίνη).
- Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να αμβλύνουν τη διέγερση αυξητικής ορμόνης ως απόκριση στο macimorelin (όπως οι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές: ατροπίνη, αντιθυρεοειδικά φαρμακευτικά προϊόντα: προπυλοθειουρακίλη και φαρμακευτικά προϊόντα αυξητικής ορμόνης).

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων αυξητικής ορμόνης θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 1 μήνα πριν από τη χορήγηση του macimorelin.

Συνιστάται ένα επαρκές χρονικό διάστημα ανάπαυλας (πέντε ημίσειων ζώων αποβολής) των φαρμακευτικών προϊόντων πριν από τη χορήγηση macimorelin.

Φαρμακευτικά προϊόντα με πιθανότητα επαγωγής ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας

Η συγχορήγηση macimorelin με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανό να προκαλέσουν ριπιδοειδή ταχυκαρδία [αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, αντιβιοτικά (π.χ. μοξιφλοξακίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη) και Κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, προκαΐναμίδη, σοταλόλη) ή οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν ριπιδοειδή ταχυκαρδία) θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς αντισυλληπτικές μεθόδους κατά την περίοδο που πρόκειται να χορηγηθεί macimorelin.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του macimorelin σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα σε ζώα είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Δεν συνιστάται η χρήση του macimorelin κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το macimorelin ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος. Η απόφαση για το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να αποφευχθεί η θεραπεία με macimorelin λαμβάνεται κατόπιν αξιολόγησης του οφέλους του θηλασμού για το παιδί και του οφέλους της δοκιμασίας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3) ή στους ανθρώπους και των δύο φύλων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το GHRYVELIN έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Έχει αναφερθεί ζάλη από ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν το macimorelin. Σε περίπτωση που ένας ασθενής αναφέρει τη ζάλη ως παρενέργεια, θα πρέπει να δοθεί οδηγία στον ασθενή να μην οδηγήσει και να μην χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με το GHRYVELIN ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη Μελέτη 052 (βλ. παράγραφο 5.1) σε 154 ασθενείς ήταν δυσγευσία (5%), κεφαλαλγία, κόπωση, ναυτία (καθεμία από 3%), ζάλη (2%), καθώς και κοιλιακό άλγος, διάρροια, αίσθημα ζέστης, αίσθημα κρύου, πείνα, αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, υπνηλία, δίψα, τρόμος και ίλιγγος (καθεμία από 1%). Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν κυρίως ήπιες έντασης και βραχείας διάρκειας χωρίς να χρήζουν ειδικής θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη 052 αναφέρονται παρακάτω βάσει κατηγοριοποίησης MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (πικρή/μεταλλική γεύση)	Υπνηλία	
	Ζάλη	Τρόμος	
	Κεφαλαλγία		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ΗΚΓ
		Φλεβοκομβική βραδυκαρδία	Μη φυσιολογικό κύμα T στο ΗΚΓ
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Κοιλιακό άλγος	
	Διάρροια		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Αίσθημα ζέστης	Αίσθημα κρύου Πείνα Δίψα	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκαν δύο παροδικές ανωμαλίες ΗΚΓ σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε δοκιμασία και αναφέρθηκαν ως σοβαρές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι ανωμαλίες ΗΚΓ συνίστανται σε ανωμαλίες κύματος T και σε επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Οι επιδράσεις του macimorelin στις παραμέτρους του ΗΚΓ διερευνήθηκαν σε μια αποκλειστική διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT μιας υπερθεραπευτικής δόσης του macimorelin (2 mg/kg) και σε μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ αύξουσας δόσης, η οποία περιλάμβανε τρία δοσολογικά επίπεδα του macimorelin (0,5 mg/kg, 1 mg/kg και 2 mg/kg). Το macimorelin προκαλεί αύξηση κατά περίπου 11 ms στο διορθωμένο διάστημα QT (QTc) (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Ο μηχανισμός της παρατηρούμενης επιμήκυνσης του QTcF δεν είναι γνωστός.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρέχονται ειδικές συστάσεις έπειτα από υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Οι περαιτέρω πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο και διάρροια. Σε ασθενείς με QTc > 500 ms, θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διαγνωστικοί παράγοντες, Εξετάσεις για τη θυρεοειδική λειτουργία, Κωδικός ATC: V04CD06

Μηχανισμός δράσης

Το macimorelin είναι ένα από του στόματος διαθέσιμο πεπτιδομιμητικό με διεγερτική δράση έκκρισης αυξητικής ορμόνης (GH) παρόμοια με της γκρελίνης. Το macimorelin διεγείρει την απελευθέρωση της GH ενεργοποιώντας τους υποδοχείς στην υπόφυση και στον υποθάλαμο που διεγείρουν την έκκριση αυξητικής ορμόνης (GHSR).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Διέγερση GH

Σε μελέτες καθορισμού της δοσολογίας σε υγιείς ασθενείς, η μέγιστη διέγερση της έκκρισης GH επιτεύχθηκε μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 0,5 mg/kg macimorelin. Τα μέγιστα επίπεδα GH παρατηρήθηκαν περίπου 45 έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση του macimorelin.

Σε μια διαγνωστική μελέτη για τη σύγκριση της δοκιμασίας με macimorelin με τη δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη (ITT), οι συγκεντρώσεις GH έπαιτα από διέγερση της έκκρισης GH με τη χρήση macimorelin ήταν κατά μέσο όρο 1,4 φορές υψηλότερες σε σχέση με την ITT.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Οι επιδράσεις του macimorelin στις παραμέτρους του ΗΚΓ διερευνήθηκαν σε μια αποκλειστική διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με διασταυρούμενο σχεδιασμό 3 κατευθύνσεων με 60 υγιείς συμμετέχοντες, όπου εξετάστηκαν οι επιδράσεις μιας υπερθεραπευτικής δόσης του macimorelin (2 mg/kg, δηλ., 4 φορές η συνιστώμενη δόση) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τη μοξιφλοξακίνη. Η μελέτη κατέδειξε μια μέση, προσαρμοσμένη ως προς την τιμή αναφοράς και το εικονικό φάρμακο μεταβολή (ανώτερο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%) στο QTcF της τάξεως των 9,6 ms (11,4 ms) σε 4 ώρες μετά τη δόση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Παρόμοια μεταβολή παρατηρήθηκε μετά τη μέση μέγιστη συγκέντρωση macimorelin στο πλάσμα (0,5 ώρες). Παρόμοια αύξηση στο διάστημα QTcF παρατηρήθηκε επίσης σε μια μελέτη χορήγησης εφάπαξ αύξουσας δόσης, η οποία περιλάμβανε τρία δοσολογικά επίπεδα (0,5 mg/kg, 1 mg/kg και 2 mg/kg (2 φορές και 4 φορές η συνιστώμενη δόση, αντίστοιχα). Τα τρία αυτά δοσολογικά επίπεδα που μελετήθηκαν κατέδειξαν παρόμοιο βαθμό επιμήκυνσης του QTcF στη διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT, υποδεικνύοντας την απουσία δοσοεξαρτώμενων μεταβολών. Ο μηχανισμός της παρατηρούμενης επιμήκυνσης του QTcF δεν είναι γνωστός.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η διαγνωστική αποτελεσματικότητα του GHRYVELIN τεκμηριώθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, εφάπαξ δόσης, διασταυρούμενη μελέτη (AEZS-130-052) για τη σύγκριση του επιπέδου συμφωνίας μεταξύ των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας με macimorelin (MAC) και των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ανοχής στην ινσουλίνη (ITT). Αξιολογήθηκαν τέσσερις ομάδες ατόμων: τρεις ομάδες ενήλικων ασθενών με διαφορετική πιθανότητα ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης πριν από τη δοκιμασία [Ομάδα Α (υψηλή πιθανότητα), Ομάδα Β (ενδιάμεση πιθανότητα), Ομάδα Γ (χαμηλή πιθανότητα) και υγιείς μάρτυρες (Ομάδα Δ)].

Για αμφότερες τις δοκιμασίες ITT και MAC, οι συγκεντρώσεις GH στον ορό μετρήθηκαν 30, 45, 60 και 90 λεπτά μετά τη χορήγηση. Η δοκιμασία θεωρήθηκε θετική [δηλ. διαγνώστηκε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD)] εάν το μέγιστο επίπεδο GH που παρατηρήθηκε στον ορό μετά τη διέγερση ήταν μικρότερο από το προκαθορισμένο σημείο διαχωρισμού των 2,8 ng/mL για τη δοκιμασία MAC ή των 5,1 ng/mL για τη δοκιμασία ITT.

Τα επίπεδα GH προσδιορίστηκαν σε κεντρικό επίπεδο με τη δοκιμή IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

Το επίπεδο αρνητικής και θετικής συμφωνίας μεταξύ των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ITT και MAC χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της απόδοσης της δοκιμασίας MAC. Αρνητική συμφωνία είναι το ποσοστό των ασθενών με αρνητική ITT (δηλ. των ασθενών χωρίς GHD βάσει της ITT), που έχουν επίσης αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία MAC. Με ένα υψηλό επίπεδο αρνητικής συμφωνίας, η δοκιμασία MAC δεν θα οδηγήσει στην εσφαλμένη διάγνωση ενός ατόμου χωρίς GHD βάσει της ITT ως άτομο με GHD. Θετική συμφωνία είναι το ποσοστό των ασθενών με θετική ITT (δηλ. των ασθενών με GHD βάσει της ITT), που έχουν επίσης θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία με macimorelin. Με ένα υψηλό επίπεδο θετικής συμφωνίας, η δοκιμασία MAC δεν θα οδηγήσει στην εσφαλμένη διάγνωση ενός ατόμου με GHD βάσει της ITT ως άτομο χωρίς GHD.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα για αμφότερες τις δοκιμασίες διέγερσης της αυξητικής ορμόνης (GHST) εκτιμήθηκαν θεωρώντας όλους τους ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για AGHD της Ομάδας Α ως «πραγματικούς» ασθενείς με AGHD και όλα τα αντίστοιχα υγιή άτομα της Ομάδας Δ ως «πραγματικά» αρνητικά για AGHD άτομα.

Αποτελέσματα

Εκατόν πενήντα επτά (157) ασθενείς υποβλήθηκαν σε τουλάχιστον μία από τις δύο εξετάσεις σε αυτήν τη μελέτη, εκ των οποίων το 59% ήταν άνδρες, το 41% ήταν γυναίκες και το 86% ανήκαν στη λευκή φυλή. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 41 έτη (εύρος: 18 - 66 έτη) και ο δείκτης μάζας σώματος ήταν 27,5 kg/m² (εύρος: 16–40 kg/m²). Δεδομένα για αμφότερες τις δοκιμασίες ήταν διαθέσιμα για 140 ασθενείς: 38 (27%) από την Ομάδα Α, 37 (26%) από την Ομάδα Β, 40 (29%) από την Ομάδα Γ και 25 (18%) από την Ομάδα Δ. Μία από τις 154 δοκιμασίες MAC (0,6%) που διενεργήθηκαν απέτυχε λόγω τεχνικού σφάλματος και 27 από τις 157 δοκιμασίες ITT (17,2%) που διενεργήθηκαν απέτυχαν επειδή δεν ήταν δυνατή η επίτευξη επαγωγής βαριάς υπογλυκαιμίας (δηλ. το ερέθισμα).

Οι εκτιμήσεις για αρνητική και θετική συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών MAC και ITT στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ήταν 94% και 74% με χαμηλότερα όρια διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της τάξεως του 85% και του 63%, αντίστοιχα. Η αρνητική και θετική συμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών MAC και ITT σε ασθενείς με ενδιάμεσο ή χαμηλό κίνδυνο (Ομάδες Β και Γ) ήταν 93% και 61% με χαμηλότερα όρια διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της τάξεως του 80% και του 43%, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά βασίζονται στις μέγιστες τιμές GH (μέγιστες συγκεντρώσεις GH σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης).

Οι σημειακές εκτιμήσεις για την ευαισθησία κυμαίνονταν από 0,87 έως 0,90 για τη δοκιμασία MAC και από 0,97 έως 1,0 για τη δοκιμασία ITT, ανάλογα με τη συμπερίληψη ή την εξαίρεση δεδομένων από τους μη αντιστοιχισμένους ασθενείς της Ομάδας Α, αντίστοιχα. Για αμφότερες τις δοκιμασίες διέγερσης αυξητικής ορμόνης (GHST), η εκτιμώμενη ειδικότητα ήταν 0,96, ανεξάρτητα από τα δεδομένα συμπερίληψης/εξαίρεσης δεδομένων από τους μη αντιστοιχισμένους ασθενείς της Ομάδας Α.

Η επαναληψιμότητα εξετάστηκε σε μια υποομάδα 34 ασθενών που υποβλήθηκαν σε δύο δοκιμασίες MAC. Συμφωνία μεταξύ του αποτελέσματος της πρώτης δοκιμασίας και της δεύτερης δοκιμασίας παρατηρήθηκε σε 31 περιπτώσεις (91,2%).

Εκ των υστέρων ανάλυση (post-hoc) με σημείο διαχωρισμού της τάξεως των 3,0 ng/mL για τη δοκιμασία ITT

Πραγματοποιήθηκε μια διερευνητική ανάλυση σχετικά με την απόδοση της δοκιμασίας MAC βάσει ενός σημείου διαχωρισμού ITT της τάξεως των 3,0 ng/mL. Οι εκτιμήσεις για αρνητική και θετική συμφωνία ήταν 95% και 86% με κατώτατα όρια διαστήματος εμπιστοσύνης 95% καθορισμένα στο 87% και 75%, αντίστοιχα. Το ποσοστό επαναληψιμότητας ήταν 97%. Οι σημειακές εκτιμήσεις για την ευαισθησία και την ειδικότητα ήταν 87% και 96% από τους μη αντιστοιχισμένους ασθενείς της Ομάδας Α, αντίστοιχα.

Αμφότερα τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία όπως προκαθορίζονται στη μελέτη 052 (κατώτερο όριο 95% CI για αρνητική συμφωνία $\geq 75\%$, κατώτερο όριο 95% CI για θετική συμφωνία $\geq 70\%$) πληρούνται όταν χρησιμοποιείται ένα σημείο διαχωρισμού ITT της τάξεως των 3,0 ng/mL και το προκαθορισμένο σημείο διαχωρισμού για τη δοκιμασία MAC της τάξεως των 2,8 ng/mL.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το GHRYVELIN σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοδυναμική του macimorelin δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς στον πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας > 65 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το macimorelin απορροφήθηκε ταχέως και οι μέγιστες συγκεντρώσεις macimorelin στο πλάσμα (C_{max}) παρατηρήθηκαν περίπου 30 λεπτά έως 1 ώρα και 10 λεπτά μετά την από του στόματος χορήγηση 0,5 mg/kg macimorelin έπειτα από νηστεία για τουλάχιστον 8 ώρες. Ένα γεύμα σε υγρή μορφή μείωσε τη C_{max} και την AUC του macimorelin κατά 0,42 και κατά 0,5 φορές, αντίστοιχα.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να περιοριστεί (μεταξύ άλλων) από τον μεταβολισμό πρώτης διόδου μέσω του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατανομή

Το macimorelin παρουσιάζει μέτρια δέσμευση στις πρωτεΐνες πλάσματος. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες πλάσματος μειώνεται με την αύξηση των συγκεντρώσεων από 78% στα 0,1 μ M σε 62% στα 10 μ M. Στην κλινικά σημαντική συγκέντρωση των 0,1 μ M (κλινική C_{max} = 11,2 ng/ml = περίπου 0,02 μ M), το αδέσμευτο κλάσμα macimorelin στο πλάσμα ανθρώπινου αίματος είναι 22%.

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο μεταβολισμού του macimorelin. Στις μελέτες για την ανίχνευση μεταβολιτών του macimorelin δεν εντοπίστηκαν μεταβολίτες.

Αποβολή

Μια *in vitro* μελέτη με τη χρήση ανθρώπινων ηπατικών μικροσωματίων κατέδειξε ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο μεταβολισμού του macimorelin.

Ο μέσος χρόνος τελικής ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) του macimorelin ήταν 4,1 ώρες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Το macimorelin έδειξε δόσοεξαρτώμενη απελευθέρωση GH μετά την από του στόματος χορήγηση. Μία δόση 0,5 mg/kg macimorelin καταδείχθηκε ότι προκαλεί μέγιστη απελευθέρωση GH. Μέγιστη απελευθέρωση GH παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις macimorelin στο πλάσμα ≥ 7 ng/mL.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του macimorelin σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τους ηλικιωμένους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και των επιδράσεων στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Κροσποβιδόνη τύπου Α
Σακχαρίνη νατριούχος διυδρική
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένος φακελίσκος

Η διάρκεια ζωής ενός φακελίσκου είναι 4 έτη.

Ανασυσταθέν εναιώρημα

Το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του.
Το υπόλειμμα εναιωρήματος πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένας φακελίσκος από LDPE/Al/LDPE/χαρτί περιέχει 1,817 mg κοκκία συσκευασμένα σε χάρτινο κουτί.

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 1 φακελίσκο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το εναιώρημα πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Υλικά που απαιτούνται: Φακελίσκος GHRYVELIN, νερό βρύσης σε καράφα με πόμα, βαθμονομημένος γυάλινος ή πλαστικός διαφανής περιέκτης, αναδευτήρας, βαθμονομημένη σύριγγα των 50 mL χωρίς βελόνα, ποτήρι

Βήμα 1

Ζυγίστε τον ασθενή.

Βήμα 2

Προσδιορίστε τον αριθμό των φακελίσκων δοκιμασίας που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος: απαιτείται ένας φακελίσκος για έναν ασθενή που ζυγίζει έως και 120 kg, απαιτούνται δύο φακελίσκοι εάν ο ασθενής ζυγίζει περισσότερο από 120 kg.

Βήμα 3

Προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο νερού σε ένα βαθμονομημένο ποτήρι ή σε έναν διαφανή πλαστικό περιέκτη. Διαλύστε ολόκληρο το περιεχόμενο ενός φακελίσκου σε νερό: ένας φακελίσκος σε 120 mL, δύο φακελίσκοι σε 240 mL, κατά περίπτωση.

Αναδεύστε με ήπιες κινήσεις το εναιώρημα για 2 λεπτά (μικρή ποσότητα σωματιδίων θα παραμείνει αδιάλυτη, προσδίδοντας στο εναιώρημα μια ελαφρώς θολή όψη). Το εναιώρημα θα πρέπει να αναδεύεται μέχρι να αποκτήσει μια ελαφρώς θολή όψη χωρίς σωματίδια στο κάτω μέρος του περιέκτη. Το εναιώρημα θα πρέπει να αναδεύεται ξανά, σε περίπτωση σχηματισμού ιζήματος σωματιδίων στον πυθμένα του περιέκτη, για παράδειγμα αφού το εναιώρημα παραμείνει στην άκρη για λίγη ώρα.

Βήμα 4

Προσδιορίστε τον όγκο εναιωρήματος που απαιτείται για τη συνιστώμενη δόση macimorelin των 0,5 mg/kg. Ο όγκος εναιωρήματος σε mL ισοδυναμεί με το βάρος του ασθενούς σε kg. Για παράδειγμα, ένας ασθενής βάρους 70 kg θα χρειαστεί 70 mL εναιωρήματος macimorelin.

Μετρήστε τον απαιτούμενο όγκο χρησιμοποιώντας μια βαθμονομημένη σύριγγα 50 mL χωρίς βελόνα.

Μεταφέρετε την ποσότητα που μετρήσατε σε ένα ποτήρι.

Βήμα 5

Ζητήστε από τον ασθενή να πιεί όλο το περιεχόμενο του ποτηριού εντός 30 δευτερολέπτων.

Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του. Τυχόν υπολειπόμενη ποσότητα εναιωρήματος δεν πρέπει να φυλάσσεται, αλλά πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Βήμα 6

Συλλέξτε δείγματα φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων αυξητικής ορμόνης 45, 60 και 90 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Βήμα 7

Προετοιμάστε δείγματα πλάσματος ή ορού και αποστείλετέ τα σε ένα εργαστήριο για τον προσδιορισμό των επιπέδων αυξητικής ορμόνης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1337/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιανουαρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP)

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΜΑΗ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GHRYVELIN 60 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
macimorelin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 60 mg macimorelin (ως οξικό).
1 mL ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια macimorelin.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

1 φακελίσκος (1,817 mg κοκκία)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση μετά από ανασύσταση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Ανασυσταθέν εναιώρημα:

Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1337/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GHRYVELIN 60 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα
Macimorelin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Περιέχει 60 mg macimorelin (ως οξικό)
Μετά την ανασύσταση: 500 μικρογραμμάρια macimorelin/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο
1.817 mg κοκκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση μετά από ανασύσταση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ
ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Ανασυσταθέν εναιώρημα:

Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1337/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

GHRVVELIN 60 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα σε φακελίσκο macimorelin

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το GHRVVELIN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GHRVVELIN
3. Πώς να πάρετε το GHRVVELIN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το GHRVVELIN
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το GHRVVELIN και ποια είναι η χρήση του

Το φάρμακο περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται macimorelin. Το macimorelin δρα σαν φυσική ορμόνη και προκαλεί την απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση στην κυκλοφορία του αίματος.

Το GHRVVELIN χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τον έλεγχο της ικανότητας του οργανισμού τους να παράγει αυξητική ορμόνη. Χρησιμοποιείται όταν ο γιατρός σας πιστεύει ότι μπορεί να μην έχετε αρκετή ποσότητα αυξητικής ορμόνης στον οργανισμό σας (ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ενηλίκων). Δεν αποτελεί θεραπεία για ασθενείς που δεν έχουν αρκετή ποσότητα αυξητικής ορμόνης. Πρόκειται για μία εξέταση που βοηθά τον γιατρό σας να διαγνώσει αυτήν την πάθηση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το GHRVVELIN

Μην πάρετε το GHRVVELIN

- σε περίπτωση αλλεργίας στο macimorelin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το GHRVVELIN.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Για να διασφαλίσετε ότι τα αποτελέσματα της δοκιμασίας είναι αξιόπιστα, θα πρέπει να ακολουθήσετε τους παρακάτω κανόνες:

- Νηστεία - δεν πρέπει να φάτε για τουλάχιστον 8 ώρες πριν από τη δοκιμασία και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.
- Σωματική άσκηση - αποφύγετε την έντονη σωματική άσκηση 24 ώρες πριν από τη δοκιμασία.
- Κατανάλωση υγρών - επιτρέπεται η κατανάλωση έως και 100 mL μη ανθρακούχου νερού εντός 1 ώρας πριν, καθώς και εντός 1 ώρας μετά από τη λήψη του macimorelin.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν:

- υποβλήθήκατε πρόσφατα σε θεραπεία με αυξητική ορμόνη (σωματοτρόπο ορμόνη) ή με φάρμακα που επηρεάζουν την έκκριση αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση. Πρέπει να διακόψετε αυτού του είδους τις θεραπείες τουλάχιστον 1 μήνα πριν από τη δοκιμασία.
- υποβλήθήκατε πρόσφατα σε θεραπεία για τη νόσο Cushing (μια διαταραχή που οδηγεί σε υψηλά επίπεδα της ορμόνης κορτιζόλης) ή εάν λαμβάνετε υψηλή δόση του φαρμάκου υδροκορτιζόνη, καθώς η δοκιμασία μπορεί να έχει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.
- ο οργανισμός σας παρουσιάζει έλλειψη σε οποιαδήποτε άλλη ορμόνη, π.χ. κορτιζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες, ορμόνες των φύλων, βασοπρεσίνη (στον άποιο διαβήτη). Θα πρέπει να γίνει επαρκής υποκατάστασή τους πριν από τη διενέργεια της δοκιμασίας ανίχνευσης ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Άλλες ανεπάρκειες ορμονών, εάν δεν αντιμετωπισθούν, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μη ακριβή αποτελέσματα στη δοκιμασία διέγερσης αυξητικής ορμόνης.
- πάσχετε από καρδιακό νόσημα ή έχετε προβλήματα με τον καρδιακό ρυθμό σας (συμπεριλαμβανομένου συγγενούς ή επίκτητου συνδρόμου μακρού QT ή ιστορικού της λεγόμενης ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας). Το GHRYVELIN μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα), συμπεριλαμβανομένης της επιμήκυνσης του διαστήματος QT, οι οποίες συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για αρρυθμίες. Σε περίπτωση που προκύψουν τέτοιου είδους αλλαγές, θα περιοριστούν εγκαίρως και δεν θα έχουν μεγάλη διάρκεια.

Εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω στην περίπτωση σας ή εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το GHRYVELIN ενδείκνυται για χρήση ως διαγνωστική δοκιμή εφάπαξ δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και τις επιδράσεις του macimorelin κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας χρήσης του.

Υπάρχει πιθανότητα να απαιτείται επανάληψη της δοκιμασίας στα πρώιμα στάδια της νόσου

Εάν η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ενηλίκων εμφανίστηκε μόλις πρόσφατα και εάν οφείλεται σε κάποια βλάβη στην περιοχή του εγκεφάλου που ονομάζεται υποθάλαμος, τότε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θα μπορούσε να είναι αρνητικό, παρόλο που έχετε τη νόσο. Σε μια τέτοια περίπτωση, ενδεχομένως να απαιτείται η επανάληψη της δοκιμασίας.

Παιδιά και έφηβοι

Το GHRYVELIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε αυτές τις ομάδες δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και GHRYVELIN

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που μπορούν να μεταβάλουν τον καρδιακό ρυθμό σας, όπως:

- φάρμακα για τη θεραπεία των ψυχώσεων (όπως χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη)

- φάρμακα για τη θεραπεία των λοιμώξεων (αντιβιοτικά όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η μοξιφλοξακίνη)
- φάρμακα για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού (ανταρρυθμικά φάρμακα όπως αμιωδαρόνη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη ή σοταλόλη)
- οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, τα οποία μπορούν να επιμηκύνουν το διάστημα QT ή προκαλούν ριτιδοειδή ταχυκαρδία

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τη διάσπαση του macimorelin, όπως συγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία:

- των επιληπτικών κρίσεων/της επιληψίας (καρβαμαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη, φωσφαινοϊίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοϊίνη, πριμιδόνη)
- των διαταραχών ύπνου (μοδαφινίλη, πιτολίσαντη)
- των ήπιων έως μέτριας έντασης καταθλιπτικών επεισοδίων [βαλσαμόχορτο *Hypericum perforatum*)]
- της κυστικής ίνωσης (λουμακαφτόρη)
- των λοιμώξεων (αντιβιοτικά όπως ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη)
- του HIV (εφαβιρένζη, νεβιραπίνη)
- του διαβήτη τύπου 2 (πιογλιταζόνη)
- του καρκίνου (νταμπραφενίμη, ενζαλουταμίδη)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ακρίβεια της διαγνωστικής δοκιμασίας. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα:

- που θα μπορούσαν να έχουν άμεση επίδραση στην έκκριση αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση: όπως η σωματοστατίνη, η ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η ινδομεθακίνη
- που θα μπορούσαν να αυξήσουν τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης: όπως η κλονιδίνη, η λεβοντόπα και η ινσουλίνη
- που θα μπορούσαν να μειώσουν την απόκριση διέγερσης αυξητικής ορμόνης στο macimorelin, όπως: η ατροπίνη, η προπυλοθειουρακίλη, τα φάρμακα αυξητικής ορμόνης

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν συνιστάται η χρήση του GHRYVELIN κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να κάνει παιδιά, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους για να διασφαλιστεί ότι δεν είστε έγκυος κατά το χρονικό σημείο διενέργειας της δοκιμασίας. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να αποφύγετε τη δοκιμασία με macimorelin.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το GHRYVELIN μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε και μην χειριστείτε μηχανήματα.

Το GHRYVELIN περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας σάς ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το GHRYVELIN περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το GHRYVELIN

Ένας επαγγελματίας υγείας πρέπει να επιβλέπει την παρασκευή και τη χρήση του GHRYVELIN. Στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης παρέχονται οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία της δοκιμασίας.

Σκοπός της περιγραφής σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης είναι να σας παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία της δοκιμασίας.

Πρέπει να νηστεύσετε για τουλάχιστον 8 ώρες πριν πάρετε το GHRYVELIN. Απαγορεύεται να επιδοθείτε σε έντονη σωματική άσκηση 24 ώρες πριν από τη δοκιμασία. Μπορείτε να πιείτε έως και 100 mL μη ανθρακούχου νερού εντός 1 ώρας πριν, καθώς και εντός 1 ώρας μετά τη λήψη του GHRYVELIN.

Δόση

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 mg GHRYVELIN ανά kg σωματικού βάρους. Αυτό αντιστοιχεί σε έναν όγκο της τάξεως του 1 mL παρασκευασμένου εναιωρήματος ανά kg σωματικού βάρους.

Πρέπει να πιείτε ολόκληρη τη δόση για τη δοκιμασία εντός 30 δευτερολέπτων.

Θα ληφθούν από εσάς τρία δείγματα αίματος για τη μέτρηση της αυξητικής ορμόνης: θα συλλεγεί ένα δείγμα 45, 60 και 90 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης της δοκιμασίας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GHRYVELIN από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση GHRYVELIN από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο και διάρροια. Σε περίπτωση που παρουσιάσετε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού σας, θα πραγματοποιηθεί ΗΚΓ παρακολούθηση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πικρή ή μεταλλική γεύση (δυσγευσία)
- κόπωση
- κεφαλαλγία
- τάση προς εμετό (ναυτία)
- ζάλη
- διάρροια
- αίσθημα ζέστης

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κατά κύριο λόγο ήπιες, δεν έχουν μεγάλη διάρκεια και συνήθως υποχωρούν γρήγορα χωρίς θεραπεία.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- κοιλιακό άλγος
- αίσθημα κρύου
- πείνα

- αίσθημα παλμών
- καρδιακός ρυθμός χαμηλότερος από τον κανονικό (φλεβοκομβική βραδυκαρδία)
- υπνηλία
- δίψα
- τρόμος
- ίλιγγος

Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το GHRYVELIN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μη ανοιγμένος φακελίσκος

Η διάρκεια ζωής ενός φακελίσκου είναι 4 έτη.

Ανασυσταθέν εναιώρημα

Το εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του. Τυχόν υπολειπόμενη ποσότητα εναιωρήματος πρέπει να απορρίπτεται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το GHRYVELIN

- Η δραστική ουσία είναι το macimorelin. Κάθε φακελίσκος περιέχει 60 mg macimorelin (ως οξικό). 1 mL ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια macimorelin.
- Τα άλλα συστατικά είναι: λακτόζη μονοϋδρική (βλ. «Το GHRYVELIN περιέχει λακτόζη» στην παράγραφο 2), κolloειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, κροσποβιδόνη

τύπου A, σακχαρίνη νατριούχος διυδρική και νάτριο στεατυλοφουμαρικό (βλ. «Το GHRYVELIN περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του GHRYVELIN και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το GHRYVELIN παρέχεται ως λευκά έως υπόλευκα κοκκία για πόσιμο εναιώρημα. Κάθε φακελίσκος περιέχει 1.817 mg κοκκία. Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 1 φακελίσκο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗΣ

Το εναιώρημα πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Υλικά που απαιτούνται: Φακελίσκος GHRYVELIN, νερό βρύσης σε καράφα με πώμα, βαθμονομημένος γυάλινος ή πλαστικός διαφανής περιέκτης, αναδευτήρας, βαθμονομημένη σύριγγα των 50 mL χωρίς βελόνα, ποτήρι

Βήμα 1

Ζυγίστε τον ασθενή.

Βήμα 2

Προσδιορίστε τον αριθμό των φακελίσκων GHRYVELIN που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος: απαιτείται ένας φακελίσκος για έναν ασθενή που ζυγίζει έως και 120 kg, απαιτούνται δύο φακελίσκοι εάν ο ασθενής ζυγίζει περισσότερο από 120 kg.

Βήμα 3

Προσθέστε τον απαιτούμενο όγκο νερού σε έναν βαθμονομημένο γυάλινο ή πλαστικό διαφανή περιέκτη. Διαλύστε ολόκληρο το περιεχόμενο ενός φακελίσκου σε νερό: ένας φακελίσκος σε 120 mL, δύο φακελίσκοι σε 240 mL, κατά περίπτωση.

Αναδεύστε με ήπιες κινήσεις το εναιώρημα για 2 λεπτά (μικρή ποσότητα σωματιδίων θα παραμείνει αδιάλυτη, προσδίδοντας στο εναιώρημα μια ελαφρώς θολή όψη). Το εναιώρημα θα πρέπει να αναδεύεται μέχρι να αποκτήσει μια ελαφρώς θολή όψη χωρίς σωματίδια στο κάτω μέρος του περιέκτη. Το εναιώρημα θα πρέπει να αναδεύεται ξανά, σε περίπτωση σχηματισμού ιζήματος σωματιδίων στον πυθμένα του περιέκτη, για παράδειγμα αφού το εναιώρημα παραμείνει στην άκρη για λίγη ώρα.

Βήμα 4

Προσδιορίστε τον όγκο εναιωρήματος που απαιτείται για τη συνιστώμενη δόση macimorelin των 0,5 mg/kg. Ο όγκος εναιωρήματος σε mL ισοδυναμεί με το βάρος του ασθενούς σε kg. Για παράδειγμα, ένας ασθενής βάρους 70 kg θα χρειαστεί 70 mL εναιωρήματος macimorelin.

Μετρήστε τον απαιτούμενο όγκο χρησιμοποιώντας μια βαθμονομημένη σύριγγα 50 mL χωρίς βελόνα.

Μεταφέρετε την ποσότητα που μετρήσατε σε ένα ποτήρι.

Βήμα 5

Ζητήστε από τον ασθενή να πιεί όλο το περιεχόμενο του ποτηριού εντός 30 δευτερολέπτων.

Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του. Τυχόν υπολειπόμενη ποσότητα εναιωρήματος δεν πρέπει να φυλάσσεται, αλλά πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Βήμα 6

Συλλέξτε δείγματα φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων αυξητικής ορμόνης 45, 60 και 90 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Βήμα 7

Προετοιμάστε δείγματα πλάσματος ή ορού και αποστείλετέ τα σε ένα εργαστήριο για τον προσδιορισμό των επιπέδων αυξητικής ορμόνης.