

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GHRYVELIN 60 mg granulės geriamajai suspensijai paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 60 mg macimorelino (acetato pavidalu). Viename paruoštos suspensijos mililitre yra 500 mikrogramų macimorelino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename paketėlyje yra 1 691,8 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai paketėlyje.
Baltos arba beveik baltos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.
GHRYVELIN skirtas suaugusiųjų augimo hormono trūkumo (AHT) diagnozavimui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

GHRYVELIN vartojimą turi prižiūrėti gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas, turintis augimo hormono trūkumo diagnozavimo patirties.

Dozavimas

Suaugusiųjų populiacija

Vaistinio preparato dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno svorį. Rekomenduojama viena paruoštos suspensijos dozė yra 500 mikrogramų macimorelino/kg kūno svorio.

Augimo hormono išsiskyrimą reikia vertinti paimant tris kraujo mėginius praėjus 45, 60 ir 90 minučių po vaistinio preparato išgėrimo.

Augimo hormono (AH) terapijos arba vaistinių preparatų, turinčių tiesioginę įtaką somatotropino išsiskyrimui hipofizėje, vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems taikoma pakaitinė augimo hormono (AH, somatotropino) terapija arba kurie vartoja vaistinius preparatus, turinčius tiesioginę įtaką somatotropino išsiskyrimui hipofizėje (pvz., somatostatino analogus, klonidiną, levodopą ir dopamino agonistus), reikėtų patarti nutraukti tokį gydymą likus bent mėnesiui iki macimorelino vartojimo. Dėl šių vaistinių preparatų AH stimuliacijos rezultatai gali būti nepatikimi (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų veikla

Macimorelino saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų ir (arba) kepenų veikla sutrikusi, neištirti (taip pat žr. 5.2 skyrių). Duomenų nėra. Macimoreliną skiriant pacientams, kurių inkstų ir (arba) kepenų veikla sutrikusi, negalima atmesti padidėjusios macimorelino koncentracijos plazmoje susidarymo galimybės. Nežinoma, ar tai gali turėti įtakos QTc intervalui. Todėl galima paskirti atlikti kontrolinę elektrokardiogramą (EKG) prieš išgeriant macimoreliną ir praėjus 1-ai, 2-iem, 4-ioms ir 6-ioms valandoms po macimorelino išgėrimo (taip pat žr. 4.4 skyrių). Remiantis šiuo metu turimomis žiniomis, toks galimas macimorelino koncentracijos padidėjimas veikiausiai neturės neigiamos įtakos testo tikslumui.

Senyvi pacientai

Paprastai senstant organizme išskiriamo augimo hormono kiekis mažėja. Macimorelino veiksmingumas vyresniems nei 65 metų pacientams neištirtas. Jaunesnių nei 60 metų pacientų grupėje macimorelino testo (MAT) ir insulino tolerancijos testo (ITT) diagnostinis veiksmingumas buvo panašus. Atsižvelgiant į negausius turimus duomenis, surinktus 60–65 metų amžiaus grupėje, atskiro ribinio taško nereikia nustatyti.

Vaikų populiacija

Macimorelino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti (taip pat žr. 5.2 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

GHRYVELIN reikia ištirpdyti vandenyje ir būtina suvartoti per 30 minučių nuo suspensijos paruošimo. Paruoštą suspensiją turėtų išgerti bent 8 valandas nevalgę ir 24 val. iki testo intensyvioje fizinėje veikloje nedalyvavę pacientai, kadangi abu šie veiksniai gali turėti įtakos augimo hormono koncentracijai.

Testui atlikti reikalingų paketėlių skaičius priklauso nuo kūno svorio. 120 kg ir mažiau sveriančiam pacientui reikės vieno paketėlio, o jeigu pacientas sveria daugiau kaip 120 kg – reikės dviejų paketėlių. Pagal poreikį visas vieno paketėlio turinys ištirpinamas 120 ml vandens, o du paketėliai – 240 ml vandens.

Suspensijos kiekis mililitrais, kurio reikia rekomenduojamai 0,5 mg/kg macimorelino dozei gauti, lygus paciento kūno svoriui kilogramais. Pavyzdžiui, 70 kg sveriančiam pacientui reikės 70 ml macimorelino suspensijos.

Būtinybė užtikrinti, kad pacientas būtų nevalgęs ir nedalyvavęs intensyvioje fizinėje veikloje

Prieš pacientui išgeriant GHRYVELIN, svarbu užtikrinti, kad pacientas nebūtų valgęs bent 8 valandas ir nebūtų dalyvavęs intensyvioje fizinėje veikloje 24 valandas iki atliekant testą, nes abu šie veiksniai gali turėti įtakos AH kiekiui kraujyje. Jeigu bent vienos iš šių sąlygų nesilaikyta, augimo hormono stimuliacijos testui reikia paskirti naują datą.

Atliekant šį testą, pacientas turi nevalgyti, kol bus paimti visi kraujo mėginiai. Likus ne daugiau kaip valandai iki išgeriant vaistinį preparatą ir praėjus ne daugiau kaip valandai po to galima išgerti po ne daugiau kaip 100 ml nekarbonizuoto vandens (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikis vartojimas

Macimorelinas skirtas vartoti vieną kartą atliekant diagnostinį testą. Informacijos apie macimorelino saugumą ir poveikį jį vartojant ilgą laiką nėra.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Macimorelino testo rezultatų interpretacija

Klinikiniai tyrimais nustatyta, kad, kai išgėrus macimorelino maksimaliai stimuliuotas AH kiekis serume yra mažesnis nei 2,8 ng/ml (praėjus 45-ioms, 60-iai ir 90-iai minučių), tai patvirtina suaugusiųjų augimo hormono trūkumo diagnozę. Kaip atliekant ir visus kitus AH stimuliacijos testus, macimorelino testo rezultatus taip pat reikėtų vertinti atsižvelgiant į visų tyrimų, kurie atliekami pacientui siekiant nustatyti diagnozę, rezultatus.

Macimorelino saugumas ir diagnostinis veiksmingumas pacientų, kurių KMI didesnis nei 40 kg/m², grupėje neištirti. Pacientų, kurių KMI didesnis, organizme dėl macimorelino poveikio išsiskyręs augimo hormono kiekis buvo mažesnis. Pacientų, kurių KMI didelis, bet neviršija 40 kg/m², grupėje MAT ir ITT diagnostinis veiksmingumas buvo panašus.

Macimorelino poveikio ribinis taškas pereinamuoju laikotarpiu nuo vėlyvo lytinio brendimo etapo iki visiškos lytinės brandos nenustatytas. 18–25 metų pacientų grupėje MAT ir ITT diagnostinis veiksmingumas buvo panašus.

QTc intervalo pailgėjimas

Atliekant klinikinius tyrimus, vienam tiriamajam buvo nustatyti du laikini EKG nukrypimai nuo normos, kurie nurodyti kaip rimtos galimos nepageidaujamos reakcijos. Šie EKG nukrypimai nuo normos – tai T bangos pokyčiai ir QT intervalo pailgėjimas.

Dėl nenustatyto veikimo mechanizmo macimorelinas sukelia maždaug 11 ms koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimą (taip pat žr. 5.1 skyrių). QT intervalo pailgėjimas gali išsivystyti į verpstinio tipo skilvelių tachikardiją (*torsades de pointes*), ir kuo pailgėjimas didesnis, tuo ši rizika didesnė. Reikėtų vengti tuo pat metu vartoti vaistinius preparatus, kurie sukelia verpstinę skilvelių tachikardiją (*torsades de pointes*) (taip pat žr. 4.5 skyrių). Macimoreliną reikėtų atsargiai vartoti pacientams, kuriems diagnozuotas aritmiją paskatinti galintis sveikatos sutrikimas (pvz., praeityje patirtas miokardo infarktas, širdies nepakankamumas arba QTc intervalo pailgėjimas EKG, kai QTc > 500 ms). Tokiems pacientams galima paskirti atlikti kontrolinę elektrokardiogramą (EKG) prieš išgeriant macimoreliną ir praėjus 1-ai, 2-iem, 4-ioms ir 6-ioms valandoms po macimorelino išgėrimo. Pacientams, kuriems diagnozuotas įgimtas arba įgytas pailgėjusio QT intervalo sindromas arba praeityje pasireiškę verpstinė skilvelių tachikardija (*torsades de pointes*), vartoti macimoreliną galima tik širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų gydymo skyriuje.

Augimo hormono (AH) terapijos arba vaistinių preparatų, turinčių tiesioginę įtaką somatotropino išsiskyrimui hipofizėje, vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems taikoma pakaitinė augimo hormono (AH, somatotropino) terapija arba kurie vartoja vaistinius preparatus, turinčius tiesioginę įtaką somatotropino išsiskyrimui hipofizėje (pvz., somatostatino analogus, klonidiną, levodopą ir dopamino agonistus), reikėtų patarti nutraukti tokį gydymą likus bent mėnesiui iki išgeriant testui skirtą macimorelino dozę. Egzogeninis AH arba vaistiniai preparatai, tiesiogiai veikiantys hipofizę, gali turėti įtakos somatotropino išsiskyrimui hipofizėje ir lemti nepatikimus AH stimuliacijos rezultatus (taip pat žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Pacientai, kuriems nustatytas kitų hormonų trūkumas (ne AH)

Prieš atliekant testus dėl AH stimuliacijos nepakankamumo, pacientams, kuriems nustatytas kitų hormonų (ne AH) trūkumas (pvz., antinksčių, skydliaukės ir (arba) lytinių liaukų nepakankamumas, necukrinis diabetas), turėtų būti paskirtos pakankamos kitų trūkstamų hormonų dozės, kad būtų galima atmesti stimuliacijos nepakankamumo dėl antrinio AH trūkumo galimybę.

Pacientai, kuriems diagnozuota Kušingo liga arba taikoma terapija suprafiziologinėmis gliukokortikoidų dozėmis

Hiperkortizolizmas turi stiprų poveikį pagumburio liaukos-hipofizės-antinksčių ašiai. Todėl testo diagnostinis veiksmingumas tiriant pacientus, kuriems diagnozuota Kušingo liga arba taikoma terapija suprafiziologinėmis gliukokortikoidų dozėmis (pvz., sistemškai vartojamos didesnės nei 15 mg/m² per parą hidrokortizono (arba jo atitiktens) dozės) gali nukentėti ir jo rezultatai gali būti klaidingai teigiami.

Kartu su stipriais CYP3A4/P-gp inhibitoriais vartojamo macimorelino biologinis įsisavinamumas per virškinamąjį traktą ir koncentracija plazmoje gali būti didesni

Vaistinių preparatų su macimorelinu sąveikos su CYP3A4/P-gp inhibitoriais tyrimų neatlikta. Negalima atmesti kartu su stipriais CYP3A4/P-gp inhibitoriais vartojamo macimorelino biologinio įsisavinamumo per virškinamąjį traktą ir koncentracijos plazmoje padidėjimo galimybes. Nežinoma, ar tokia galima sąveika taip pat gali turėti įtakos QTc intervalui (žr. pirmiau pateiktą informaciją). Remiantis šiuo metu turimomis žiniomis, toks galimas macimorelino koncentracijos padidėjimas veikiausiai neturės neigiamos įtakos testo tikslumui.

Tuo pat metu vartojant stiprius CYP3A4 induktorius, testo rezultatai gali būti klaidingai teigiami

Tuo pat metu vartojant stiprius CYP3A4 induktorius ir GHRYVELIN, gali reikšmingai sumažėti macimorelino koncentracija plazmoje, todėl testo rezultatai gali būti klaidingai teigiami (taip pat žr. 4.5 skyrių). Prieš atliekant testą, reikėtų nutraukti stiprių CYP3A4 induktorių vartojimą ir numatyti penkis kartus už pusinės eliminacijos laiką ilgesnį išplovimo laikotarpį.

Esant neseniai prasidėjusiai pagumburio liaukos ligai, testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami

Ankstyvame ligos etape gali nepavykti nustatyti pagumburio liaukos pakitimų sukkelto suaugusiųjų augimo hormono (AH) trūkumo. Macimorelinas veikia žemiau pagumburio liaukos esančias sritis ir dėl macimorelino sukkelto sukauptų AH rezervų išsiskyrimo iš priekinės hipofizės dalies, kai pakitimai apima pagumburio liauką, testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami. Tokiomis aplinkybėmis būtų pagrįsta pakartoti testą.

Informacija apie laktozę ir natrij

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientai, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šį vaistinį preparatą turėtų vartoti, tik jeigu numatyta testo nauda yra aiškiai didesnė už galimą riziką, siejamą su ne daugiau kaip 1 691,8 mg laktozės iš vieno paketėlio suvartojimu.

Šio vaistinio preparato viename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro macimoreliną daugiausia metabolizuoja CYP3A4.

Tuo pat metu vartojamas CYP3A4 inhibitorius gali padidinti macimorelino koncentraciją plazmoje, dėl to AH kiekis plazmoje gali padidėti. Remiantis šiuo metu turimomis žiniomis, toks macimorelino koncentracijos padidėjimas veikiausiai neturės neigiamos įtakos testo tikslumui.

Tuo pat metu vartojamas CYP3A4 induktorius (kaip antai karbamazepinas, dabrafenibas, efavirenas, enzalutamidas, eslikarbazepinas, fosfenitoinas, lumakaftoras, modafinilas, nevirapinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, pioglitazonas, pitolizantas, primidonas, rifabutinas, rifampicinas ir jonažolė (*Hypericum perforatum*)) gali sumažinti macimorelino koncentraciją plazmoje ir tai gali turėti neigiamos įtakos testo diagnostiniam veiksmingumui, todėl šių vaistinių preparatų reikėtų vengti. Prieš atliekant testą rekomenduojama numatyti pakankamą penkis kartus už CYP3A4 induktoriaus pusinės eliminacijos laiką ilgesnį išplovimo laikotarpį (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kitų vaistinių preparatų ir šio vaistinio preparato sąveikos tyrimų su žmonėmis neatlikta.

Augimo hormono išsiskyrimą veikiantys vaistiniai preparatai

Toliau nurodyti vaistiniai preparatai gali turėti poveikį diagnostinio testo tikslumui. Reikėtų vengti tuo pat metu vartoti (taip pat žr. 4.2 ir 4.4 skyrius):

- vaistinius preparatus, kurie tiesiogiai veikia augimo hormono išsiskyrimą iš hipofizės (pvz., somatostatina, insulina, gliukokortikoidus, ir ciklooksigenazės inhibitorius, pvz., acetilsalicilo rūgštį arba indometacina);
- vaistinius preparatus, dėl kurių poveikio gali laikinai padidėti augimo hormono koncentracija (pvz., klonidina, levodopa ir insulina);
- vaistinius preparatus, dėl kurių poveikio gali susilpnėti augimo hormono atsakas į macimorelina (pvz., muskarininius antagonistus (atropina), skydliaukės veiklą slopinančius vaistinius preparatus (propiltiouracila) ir vaistinius preparatus su augimo hormonu).

Vaistinių preparatų su augimo hormonu vartojimą reikėtų nutraukti likus ne mažiau kaip mėnesiui iki macimorelino vartojimo.

Rekomenduojama prieš vartojant macimorelina numatyti pakankamą vaistinių preparatų išplovimo laikotarpį (penkis kartus ilgesnį už jų pusinę eliminacijos trukmę).

Vaistiniai preparatai, kurie gali sukelti verpstinę skilvelių tachikardiją (*torsades de pointes*)

Reikėtų vengti macimorelina skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti verpstinę skilvelių tachikardiją (antipsichozinius vaistinius preparatus, pvz., chlorpromazina, haloperidolį, antibiotikus (pvz., moksifloksacina, eritromicina, klaritromicina), Ia klasės antiaritmikikus (pvz., chinidina) ir III klasės antiaritmikikus (pvz., amiodarona, prokainamida, sotalolį) ir visus kitus vaistinius preparatus, kurie gali sukelti verpstinę skilvelių tachikardiją (*torsades de pointes*)) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moterims vartoti macimorelina galima, tik jeigu jos naudoja tinkamas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie macimorelino vartojimą nėštumo metu nėra. Atlikta nepakankamai toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių). Kokią riziką šis vaistinis preparatas gali kelti žmonėms, nežinoma. Macimorelino nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar macimorelinas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos piena. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir tyrimo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar susilaikyti nuo macimorelino vartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį gyvūnų (žr. 5.3 skyrių) arba vyrų ir moterų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

GHRYVELIN gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Kai kuriems macimorelina vartojusiems pacientams pasireiškė galvos svaigimas. Jeigu pacientui kaip šalutinis poveikis pasireiškė galvos svaigimas, reikėtų pasakyti, kad jam negalima nei vairuoti, nei valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios GHRYVELIN sukeltos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta tyrimo Nr. 052 (žr. 5.1 skyrių) metu (jame dalyvavo 154 pacientai), buvo dizgeuzija (5 proc.), galvos skausmas, nuovargis, pykinimas (kiekviena iš jų pasireiškė 3 proc. pacientų), galvos svaigimas (2 proc.), taip pat pilvo skausmas, viduriavimas, visą kūną apimantis karščio pojūtis, šaltkrėtis, alkis, palpitacijos, sinusinė bradikardija, mieguistumas, troškulys, tremoras ir galvos sukimasis (kiekviena iš pastarųjų reakcijų pasireiškė 1 proc. pacientų). Apskritai, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, daugiausia buvo nedidelio intensyvumo, nedidelės trukmės ir dėl jų pacientams neprireikė jokio specifinio gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Tyrimo Nr. 052 metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal MedDRA sisteminę organų klasę ir dažnį: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų klasė	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Dizgeuzija (kartumo ir (arba) metalo skonis burnoje) Galvos svaigimas Galvos skausmas	Mieguistumas Tremoras	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos sukimasis	
Širdies veiklos sutrikimai		Palpitacijos Sinusinė bradikardija	Pailgėjęs EKG QT intervalas EKG T bangos nukrypimas nuo normos
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Viduriavimas	Pilvo skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Karščio pojūtis visame kūne	Šaltkrėtis Alkis Troškulys	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Širdies elektrofiziologija

Atliekant klinikinius tyrimus, vienam tiriamajam buvo nustatyti du laikini EKG nukrypimai nuo normos, kurie nurodyti kaip rimtos galimos nepageidaujamos reakcijos. Šie EKG nukrypimai nuo normos – tai T bangos pokyčiai ir QT intervalo pailgėjimas (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Macimorelino poveikis EKG parametrams tirtas atliekant specialų išsamų supraterapinės macimorelino dozės (2 mg/kg) poveikio QT intervalui tyrimą ir vieną dozės didinimo tyrimą, kurio metu vartotos trys macimorelino dozės (0,5 mg/kg, 1 mg/kg ir 2 mg/kg). Macimorelinas sukelia

maždaug 11 ms koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimą (žr. 5.1 skyrių). Nustatytą QTcF pailgėjimą lemiantis veikimo mechanizmas nežinomas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Konkrečių rekomendacijų dėl perdozavimo nepateikiama. Perdozavus reikėtų imtis atitinkamų simptominio gydymo ir pagalbinių priemonių. Perdozavus šio vaistinio preparato, gali pasireikšti galvos skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Pacientams, kurių QTc > 500 ms, reikėtų taikyti EKG rodiklių stebėseną (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – diagnostinės medžiagos, hipofizės funkcijos testai, ATC kodas – V04CD06.

Veikimo mechanizmas

Macimorelinas yra per virškinamąjį traktą įsisavinamas peptidomimetikas, kurio augimo hormono (AH) išsiskyrimą skatinančios savybės panašios į grelino. Macimorelinas skatina AH išsiskyrimą aktyvindamas hipofizėje ir pagumburio liaukoje esančius augimo hormono išsiskyrimą skatinančius receptorių (AHSR).

Farmakodinaminis poveikis

AH išsiskyrimo skatinimas

Atliekant dozės nustatymo tyrimus su sveikais tiriamaisiais, maksimali AH išsiskyrimo stimuliacija buvo pasiekta išgėrus vieną 0,5 mg/kg macimorelino dozę. Didžiausias AH kiekis nustatytas praėjus maždaug 45–60 minučių po macimorelino išgėrimo.

Atliekant diagnostinį tyrimą, kurio metu macimorelino testas buvo lyginamas su insulino tolerancijos testu (ITT), AH koncentracija atlikus macimorelino testą buvo vidutiniškai 1,4 karto didesnė, nei atlikus ITT.

Širdies elektrofiziologija

Macimorelino poveikis EKG parametrų buvo tiriamas atliekant specialų išsamų poveikio QT intervalui tyrimą su 60 sveikų tiriamųjų, kurio metu, taikant trigubą pereinamojo tyrimo modelį, buvo vertinamas supraterapinės macimorelino dozės (2 mg/kg, t. y. 4 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę) poveikis, jį lyginant su placebo ir moksifloksacino poveikiu. Šio tyrimo duomenimis, praėjus 4 val. po macimorelino pavartojimo, vidutinis pagal tyrimo pradžios ir placebo poveikio duomenis koreguotas QTcF intervalo pokytis (vienpusio 95 proc. pasikliautinio intervalo viršutinio rėžio riba) buvo 9,6 ms (11,4 ms) (taip pat žr. 4.4 skyrių) ir tai nutiko po to, kai plazmoje susidarė vidutiniškai didžiausia macimorelino koncentracija (0,5 h). Panašus QTcF intervalo padidėjimas buvo nustatytas atliekant ir vienos dozės didinimo tyrimą, kurio metu buvo vertinamos trys dozės (0,5 mg/kg, 1 mg/kg ir 2 mg/kg) (atitinkamai 2 ir 4 kartus viršijančios rekomenduojamą dozę). Atliekant išsamų poveikio QT intervalui tyrimą, vartojant visas tris dozes, QTcF intervalo pailgėjimas buvo panašaus dydžio, o tai leidžia manyti, kad šie pokyčiai nepriklauso nuo dozės. Nustatytą QTcF pailgėjimą lemiantis veikimo mechanizmas nežinomas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

GHRYVELIN diagnostinis veiksmingumas buvo įrodytas atliekant atsitiktinių imčių, atvirą, vienos dozės, pereinamojo modelio tyrimą (AEZS-130-052), kurio metu buvo vertinamas macimorelino testo (MAT) ir insulino tolerancijos testo (ITT) rezultatų atitikimas. Buvo vertinamos keturios tiriamųjų grupės: trys suaugusių pacientų, kuriems prieš atliekant testą buvo nustatyta skirtinga augimo hormono trūkumo tikimybė (A grupė – didelė tikimybė, B grupė – vidutinė tikimybė, C grupė – maža tikimybė), grupės ir sveikų kontrolinių tiriamųjų grupė (D grupė).

Atliekant tiek ITT, tiek MAT, AH koncentracija serume buvo matuojama praėjus 30-iai, 45-ioms, 60-iai ir 90-iai minučių po vaistinio preparato išgėrimo. Testo rezultatas buvo laikomas teigiamu (t. y. augimo hormono trūkumas (AHT) buvo diagnozuojamas), jeigu didžiausias AH kiekis serume po stimuliacijos buvo mažesnis už iš anksto nustatytą ribinį tašką – 2,8 ng/ml MAT atveju arba 5,1 ng/ml ITT atveju.

AH kiekis serume buvo tiriamas centralizuotai, naudojant IDS-iSYS tyrimo metodą („Immunodiagnostic Systems Ltd“, UK).

MAT veiksmingumas vertintas pagal ITT ir MAT rezultatų neigiamo ir teigiamo atitikimo lygį. Neigiamas atitikimas – tai dalis tiriamųjų, kurių ITT rezultatas buvo neigiamas (t. y. pagal ITT rezultatą jiems nenustatyta AHT) ir kurių MAT rezultatas taip pat buvo neigiamas. Esant aukštam neigiamo atitikimo lygiui, atliekant MAT, AHT nebus klaidingai diagnozuotas asmeniui, kuriam pagal ITT nedidžiuotus AHT. Teigiamas atitikimas – tai dalis tiriamųjų, kurių ITT rezultatas buvo teigiamas (t. y. pagal ITT rezultatą jiems nustatytas AHT) ir kurių macimorelino testo rezultatas taip pat buvo teigiamas. Esant aukštam teigiamo atitikimo lygiui, atliekant MAT, AHT nebus klaidingai nedidžiuotus asmeniui, kuriam pagal ITT diagnozuotas AHT.

Abiejų augimo hormono stimuliacijos testų (AHST) jautrumas ir tikslumas buvo vertinami darant prielaidą, kad visi prie didelės SAHT tikimybės A grupės priskirti tiriamieji tikrai serga SAHT ir visi sveiki D grupės tiriamieji tikrai neseraga SAHT.

Rezultatai

Šio tyrimo metu bent vienas testas buvo atliktas 157-iems tiriamiesiems; 59 proc. buvo vyrai, 41 proc. – moterys, 86 proc. buvo baltosios rasės atstovai. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 41 metai (nuo 18 iki 66 metų), kūno masės indekso mediana – 27,5 kg/m² (nuo 16 iki 40 kg/m²). Pateikti 140-ies tiriamųjų – 38 (27 proc.) A grupės, 37 (26 proc.) B grupės, 40 (29 proc.) C grupės ir 25 (18 proc.) D grupės tiriamųjų – abiejų testų duomenys. Vienas (0,6 proc.) iš atliktų 154 MAT tyrimų buvo nesėkmingas dėl techninės klaidos, 27 (17,2 proc.) iš atliktų 157 ITT tyrimų buvo nesėkmingi, nes nepavyko pasiekti (sukelti) sunkios hipoglikemijos.

MAT ir ITT neigiamo ir teigiamo atitikimo įverčiai bendroje tyrimo populiacijoje buvo 94 proc. ir 74 proc., 95 proc. pasikliautiną intervalo apatinio rėžio riboms siekiant atitinkamai 85 proc. ir 63 proc. MAT ir ITT neigiamas ir teigiamas atitikimas vidutinės arba mažos rizikos (B ir C) grupėse buvo 93 proc. ir 61 proc., 95 proc. pasikliautiną intervalo apatinio rėžio riboms siekiant atitinkamai 80 proc. ir 43 proc. Šie rezultatai pagrįsti aukščiausiai pakilusiomis AH vertėmis (didžiausia AH koncentracija visais matavimo momentais).

Taškiniai MAT jautrumo įverčiai svyravo nuo 0,87 iki 0,90, ITT – nuo 0,97 iki 1,0, priklausomai nuo į analizę atitinkamai įtrauktų arba neįtrauktų kriterijų neatitikusių A grupės tiriamųjų duomenų. Abiejų augimo hormono stimuliacijos testų apskaičiuotasis tikslumas siekė 0,96 ir jis nepriklausė nuo į analizę įtrauktų ir (arba) neįtrauktų kriterijų neatitikusių A grupės tiriamųjų duomenų. Pakartojamumas buvo patikrintas su 34 tiriamaisiais, kuriems MAT buvo atliktas 2 kartus. Pirmo ir antro testų rezultatai sutapo 31 atveju (91,2 proc.).

Post hoc analizė naudojant ITT nustatytą 3,0 ng/ml ribinį tašką

Remiantis ITT nustatytu 3,0 ng/ml ribiniu tašku buvo atlikta žvalgomoji MAT veiksmingumo analizė. Neigiamo ir teigiamo atitikimo įverčiai buvo 95 proc. ir 86 proc., 95 proc. pasikliautinio intervalo apatinio rėžio riboms siekiant atitinkamai 87 proc. ir 75 proc. Pakartojamumas siekė 97 proc. Taškiniai jautrumo ir tikslumo įverčiai pagal kriterijų neatitikusių A grupės tiriamųjų duomenis buvo atitinkamai 87 proc. ir 96 proc.

Abi pirminės vertinamosios baigtys, kurios buvo iš anksto apibrėžtos atliekant tyrimą Nr. 052 (neigiamo atitikimo 95 proc. PI apatinė riba – ≥ 75 proc., teigiamo atitikimo 95 proc. PI apatinė riba – ≥ 70 proc.), pasiektos naudojant ITT nustatytą 3,0 ng/ml ribinį ir iš anksto apibrėžtą MAT nustatytą 2,8 ng/ml ribinį tašką.

Vaikų populiacija

EMA atidėjo įpareigojimą pateikti GHRYVELIN tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių diagnozuojant augimo hormono trūkumą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Senyvi pacientai

Macimorelino farmakodinamika vyresnių nei 65 metų senyvų pacientų populiacijoje nepakankamai ištirta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Macimorelinas absorbuotas greitai ir didžiausia jo koncentracija plazmoje (C_{max}) susidarė praėjus maždaug nuo 30 min. iki 1 val. ir 10 min. po 0,5 mg/kg macimorelino dozės išgėrimo, prieš tai nevalgius bent 8 valandas. Suvalgius skysto maisto, macimorelino C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 0,42 ir 0,5 karto.

Biologinis įsisavinamumas per virškinamąjį traktą (be kita ko) gali sumažėti dėl CYP3A4 atliekamo metabolizmo pirmojo pasažo metu (žr. 4.5 skyrių).

Pasiskirstymas

Macimorelinas vidutiniškai stipriai jungiasi su plazmos baltymais. Jungimasis su plazmos baltymais mažėja didėjant koncentracijai – nuo 78 proc. esant 0,1 μ M koncentracijai iki 62 proc. esant 10 μ M koncentracijai. Esant kliniškai svarbiai 0,1 μ M koncentracijai (klinikinė $C_{max} = 11,2$ ng/ml = maždaug 0,02 μ M), laisvoji macimorelino dalis žmogaus plazmoje siekia 22 proc.

Biotransformacija

CYP3A4 yra pagrindinis macimoreliną metabolizuojantis fermentas. Atlikus macimorelino metabolitų nustatymo tyrimus, jokių metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

In vitro žmogaus kepenų mikrosomų tyrimu nustatyta, kad CYP3A4 yra pagrindinis macimoreliną metabolizuojantis fermentas.

Vidutinis galutinis macimorelino pusinės eliminacijos laikas ($T_{1/2}$) – 4,1 valandos.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Išskiriama AH kiekis priklauso nuo išgertos macimorelino dozės. Išgėrus 0,5 mg/kg macimorelino dozę, išskiriamas maksimalus AH kiekis. Maksimalus AH kiekis išskiriamas, kai macimorelino koncentracija plazmoje yra ≥ 7 ng/ml.

Ypatingos populiacijos

Macimorelino farmakokinetikos vaikų arba inkstų arba kepenų veiklos sutrikimų turinčių pacientų organizme tyrimų neatlikta. Duomenų apie macimorelino farmakokinetiką senyvų pacientų organizme nėra daug.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmonėms nerodo. Kancerogeniškumo ir poveikio reprodukcijai bei vystymuisi tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
A tipo krospovidonas
Sacharino natrio druska dihidratas
Natrio stearilfumaratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatplėštas paketėlis

Paketėlio tinkamumo laikas – 4 metai.

Paruošta suspensija

Suspensija turi būti išgerta per 30 minučių nuo jos paruošimo.
Likusią suspensiją reikia sunaikinti vadovaujantis vietiniais teisės aktais.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C).

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas paketėlis pagamintas iš mažo tankio polietileno (MTPE), aliuminio folijos, MTPE ir popieriaus, kuriame yra 1 817 mg granulių, supakuotas kartono dėžutėje.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 1 paketėlis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošti suspensiją ir paduoti ją išgerti pacientui turi sveikatos priežiūros specialistas.

Reikalingų daiktų sąrašas: GHRYVELIN paketėlis, grafinas su vandeniu iš čiaupo, graduota stiklinė arba permatoma plastikinė talpyklė, įrankis suspensijai išmaišyti, 50 ml graduotas švirškėtas be adatos, stiklinė.

1 žingsnis

Pasverkite pacientą.

2 žingsnis

Pagal paciento kūno svorį nustatykite, kiek vaistinio preparato paketėlių reikės testui: ne daugiau kaip 120 kg sveriančiam pacientui reikės vieno paketėlio, o jeigu pacientas sveria daugiau kaip 120 kg – dviejų paketėlių.

3 žingsnis

Į sugraduotą stiklinę arba skaidrią plastikinę talpyklę įpilkite reikiamą vandens kiekį. Ištirpinkite visą paketėlio turinį vandenyje: pagal poreikį vieną paketėlį – 120 ml vandens, du paketėlius – 240 ml vandens.

Palengva maišykite suspensiją 2 minutes (dėl nedidelio neištirpusių kietųjų dalelių kiekio suspensija išliks šiek tiek drumzlina). Suspensiją reikėtų maišyti, kol ji pasidarys šiek tiek drumzlina be kietųjų dalelių talpyklės dugne. Kietosioms dalelėms nusėdus ant talpyklės dugno, pvz., suspensijai šiek tiek pastovėjus, ją reikėtų dar kartą pamaišyti.

4 žingsnis

Nustatykite, kokio kiekio suspensijos reikia, kad pacientas gautų rekomenduojamą 0,5 mg/kg macimorelino dozę. Suspensijos kiekis mililitrais lygus paciento kūno svoriui kilogramais. Pavyzdžiui, 70 kg sveriančiam pacientui reikės 70 ml macimorelino suspensijos.

Atmatuokite reikiamą kiekį, naudodami 50 ml graduotą švirškėtą be adatos.

Atmatuotą kiekį išleiskite į stiklinę.

5 žingsnis

Liepkite pacientui per 30 sekundžių išgerti visą stiklinės turinį.

Suspensija turi būti suvartota per 30 minučių nuo jos paruošimo. Likusios suspensijos negalima palikti vėlesniam laikui, ją reikia išpilti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6 žingsnis

Pacientui išgėrus suspensiją, praėjus 45-ioms, 60-iai ir 90-iai minučių, paimkite kraujo iš jo venos.

7 žingsnis

Paruoškite plazmos arba serumo mėginius ir nusiųskite juos į laboratoriją, kad būtų nustatytas augimo hormono kiekis.

7. REGISTRUOTOJAS

Consilient Health Limited
5th Floor, Beaux Lane House
Mercer Street Lower
Dublin 2

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1337/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmosios registracijos data: 2019 m. Sausio 11 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo(-ų), atsakingo (-ų) už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GHRYVELIN 60 mg granulės geriamajai suspensijai paketėlyje
macimorelinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 60 mg macimorelino (acetato pavidalu).
Viename paruoštos suspensijos mililitre yra 500 mikrogramų macimorelino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai paketėlyje.
1 paketėlis (1 817 mg granulių)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Paruošus vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Paruošta suspensija

Suspensija turi būti suvartota per 30 minučių nuo jos paruošimo.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Consilient Health Limited
5th Floor, Beaux Lane House
Mercer Street Lower
Dublin 2

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1337/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GHRYVELIN 60 mg granulės geriamajai suspensijai
macimorelinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Paketėlyje yra 60 mg macimorelino (acetato pavidalu).
1 ml paruoštos suspensijos yra 500 mikrogramų macimorelino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai paketėlyje.
1 817 mg granulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Paruošus vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Paruošta suspensija
Suspensija turi būti suvartota per 30 minučių nuo jos paruošimo.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Consilient Health Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1337/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui / vartotojui

GHRYVELIN® 60 mg granulės geriamajai suspensijai paketyje macimorelinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš išgerdami vaistą, nes jame pateikiama jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra GHRYVELIN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant GHRYVELIN
3. Kaip vartoti GHRYVELIN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti GHRYVELIN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra GHRYVELIN ir kam jis vartojamas

Vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos macimorelinu. Macimorelinas veikia kaip natūralus hormonas ir skatina hipofizę į kraujotaką išskirti augimo hormoną.

GHRYVELIN skirtas vartoti suaugusiems, siekiant iširti organizmo gebėjimą gaminti augimo hormoną. Šis vaistinis preparatas skiriamas, kai gydytojas mano, kad jūsų organizme galimai pagaminama nepakankamai augimo hormono (įtariamas suaugusiųjų augimo hormono trūkumas). Tai nėra vaistas pacientams, kurių organizme nepakanka augimo hormono. Tai yra testas, kuris padeda gydytojui diagnozuoti šį sutrikimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant GHRYVELIN

Jums negalima vartoti GHRYVELIN

- jeigu yra alergija macimorelinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, prieš išgerdami GHRYVELIN, pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant užtikrinti testo rezultatų patikimumą, būtina laikytis šių taisyklių:

- valgymas – jums negalima valgyti bent 8 valandas iki testo ir atliekant testą;
- fizinė veikla – venkite intensyvios fizinės veiklos 24 valandas iki testo;
- gėrimas – likus ne daugiau kaip valandai iki išgeriant macimorelino ir praėjus ne daugiau kaip valandai po to galima išgerti po ne daugiau kaip 100 ml nekarbonizuoto vandens.

Pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju, jeigu:

- jums neseniai taikytas gydymas augimo hormonu (somatotropinu) arba vaistais, kurie veikia augimo hormono išsiskyrimą hipofizėje. Jums reikės nutraukti tokį gydymą likus ne mažiau kaip mėnesiui iki atliekant testą;
- jums neseniai taikytas gydymas nuo Kušingo ligos (sutrikimo, dėl kurio organizme padidėja hormono kortizolio kiekis) arba jeigu jūs didelėmis dozėmis vartojate vaistą hidrokortizoną – testo rezultatai gali būti klaidingai teigiami;
- jūsų organizme trūksta kito hormono, pvz., kortizolio, skydliaukės arba lytinių hormonų, vazopresino (sergant necukriniu diabetu) – prieš atliekant tyrimus dėl augimo hormono trūkumo, jums reikėtų skirti atitinkamus pakaitinės hormonų terapijos vaistus. Esant negydomam kitų hormonų trūkumui, augimo hormono stimuliacijos testo rezultatai gali būti netikslūs;
- sergate širdies liga arba turite širdies ritmo sutrikimų (įskaitant įgimtą arba įgytą pailgėjusio QT intervalo sindromą arba praeityje patirtą vadinamąją verpstinę skilvelių (*torsades de pointes*) tachikardiją). GHRYVELIN gali sukelti elektrokardiogramos (EKG) pokyčius, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, o jie siejami su padidėjusia aritmijos rizika. Jeigu tokie pokyčiai pasireikštų, jie būtų laikini ir trumpalaikiai.

Jeigu Jums aktualus bent vienas iš minėtų teiginių arba Jūs nesate dėl to tikri, prieš išgerdami šio vaisto, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

GHRYVELIN skirtas vartoti vieną kartą atliekant diagnostinį testą. Informacijos apie macimorelino saugumą ir poveikį jį vartojant ilgą laiką nėra.

Esant ankstyvam ligos etapui, gali reikėti pakartoti testą

Jeigu suaugusiųjų augimo hormono trūkumas išsivystė tik visai neseniai ir jeigu jį sukėlė galvos smegenų skilties, vadinamos pagumburiu, sužeidimas, testo rezultatai gali būti neigiami, nors jūs ir sergate šia liga. Tokiomis aplinkybėmis gali reikėti pakartoti testą.

Vaikai ir paaugliai

GHRYVELIN negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams, nes šio vaisto saugumas ir veiksmingumas šiose grupėse neištirti.

Kiti vaistai ir GHRYVELIN

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistus, kurie gali turėti įtakos širdies ritmui, pvz.:

- vaistus, kuriais gydoma psichozė (pvz., chlorpromaziną, haloperidolį);
- vaistus, kuriais gydomos infekcijos (antibiotikus, pvz., eritromiciną, klaritromiciną, moksifloksaciną);
- vaistus, kuriais koreguojamas širdies ritmas (antiaritmikus, pvz., amjodaroną, prokainamidą, chinidiną arba sotalolį);
- kitus vaistus, dėl kurių poveikio gali pailgėti QT intervalas arba pasireikšti verpstinė skilvelių tachikardija (*torsades de pointes*).

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistus, dėl kurių gali pagreitėti macimorelino skilimas, pvz., specifinius vaistus:

- nuo priepuolių (epilepsijos) (karbamazepiną, esklikarbazepiną, fosfenitoiną, okskarbazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, primidoną);
- nuo miego sutrikimų (modafinilą, pitolizantą);
- nuo lengvų arba vidutinio sunkumo depresijos epizodų (jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistus);
- nuo cistinės fibrozės (lumakaftorą);
- nuo infekcijų (antibiotikus, pvz., rifabutiną, rifampiciną);
- nuo ŽIV (efavirenzą, nevirapiną);
- nuo 2 tipo diabeto (pioglitazoną);
- nuo vėžio (dabrafenibą, enzalutamidą).

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistus, kurie gali turėti poveikį diagnostinio testo tikslumui. Tuo pat metu nevartokite vaistų:

- kurie gali turėti tiesioginę įtaką augimo hormono išsiskyrimui hipofizėje, pvz., somatostatino, insulino, gliukokortikoidų, acetilsalicilo rūgšties, indometacino;
- dėl kurių poveikio gali padidėti augimo hormono kiekis kraujyje, pvz., klonidiną, levodopą, insuliną;
- dėl kurių poveikio gali susilpnėti augimo hormono atsakas į macimoreliną, pvz., atropiną, propiltiouracilą, vaistus su augimo hormonu.

Nėštumas ir žindymas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš išgerdama šio vaisto pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. GHRYVELIN nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, jūs turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones; tai būtina, siekiant užtikrinti, kad atliekant testą nebūtumėte nėščia. Jeigu žindote arba ketinate žindyti, negalima atmesti pavojaus žindomam vaikui galimybės. Pasiteiraukite savo gydytojo, ar vertėtų nutraukti žindymą arba susilaikyti nuo macimorelino testo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Išgėrus GHRYVELIN, gali pradėti sukintis galva. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

GHRYVELIN sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

GHRYVELIN sudėtyje yra natrio

Šio vaisto viename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti GHRYVELIN

Sveikatos priežiūros specialistas turi prižiūrėti, kaip ruošiamas ir vartojamas GHRYVELIN. Nurodymai, kaip paruošti testą, pateikti šio lapelio pabaigoje.

Šiame lapelyje pateiktas aprašymas skirtas informuoti jus apie tyrimo procedūrą.

Prieš vartodami GHRYVELIN turite būti nevalgę bent 8 valandas. 24 valandas iki atliekant testą jums negalima imtis intensyvios fizinės veiklos. Likus ne daugiau kaip valandai iki išgeriant GHRYVELIN ir valandą po to galima išgerti ne daugiau kaip 100 ml paprasto vandens.

Dozė

Rekomenduojama GHRYVELIN dozė yra 0,5 mg/kg kūno svorio.

Tai atitinka 1 ml paruoštos suspensijos/kg kūno svorio.

Visą testui atlikti reikiamą vaisto dozę turite išgerti per 30 sekundžių.

Išgėrus testui atlikti reikiamą dozę, praėjus 45-ioms, 60-iai ir 90-iai minučių iš jūsų bus paimta po vieną kraujo mėginį augimo hormono kiekiui nustatyti.

Jeigu jums duotų išgerti per didelę GHRYVELIN dozę

Jeigu jums duotų išgerti per didelę GHRYVELIN dozę, pasakykite apie tai savo gydytojui arba slaugytojui. Perdozavus šio vaisto, gali pasireikšti šalutinio poveikio reiškiniai, kaip antai galvos skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Jeigu jums nustatyta širdies ritmo sutrikimų, jums bus taikoma EKG parametų stebėseną.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- kartus arba metalo skonis (dizgeuzija);
- nuovargis;
- galvos skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- galvos svaigimas;
- viduriavimas;
- karščio pojūtis visame kūne.

Šie šalutinio poveikio reiškiniai daugiausia yra lengvi, trumpalaikiai ir paprastai išnyksta savaime.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- pilvo skausmas;
- šaltkrėtis;
- alkis;
- palpitacijos;
- sulėtėjęs širdies plakimas (sinusinė bradikardija);
- mieguistumas;
- troškulys;
- tremoras;
- galvos sukimasis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- elektrokardiogramos (EKG) duomenų pokyčiai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti GHRYVELIN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir paketėlio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C).

Neatplėštas paketėlis

Paketėlio tinkamumo laikas – 4 metai.

Paruošta suspensija

Suspensija turi būti išgerta per 30 minučių nuo jos paruošimo.

Likusią suspensiją turi sunaikinti jūsų gydytojas arba slaugytojas laikydamasis vietos teisės aktų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

GHRYVELIN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra macimorelinas. Kiekviename paketyje yra 60 mg macimorelino (acetato pavidalu). Viename paruoštos suspensijos mililitre yra 500 mikrogramų macimorelino.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas (žr. skyriaus „GHRYVELIN sudėtyje yra laktozės“ 2 dalį), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, A tipo krosopovidonas, sacharino natrio druska dihidratas ir natrio stearilfumaratas (žr. skyriaus „GHRYVELIN sudėtyje yra natrio“ 2 dalį).

GHRYVELIN išvaizda ir kiekis pakuotėje

GHRYVELIN tiekiamas baltų arba beveik baltų granulių geriamajai suspensijai forma. Kiekviename paketyje yra 1 817 mg granulių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 1 paketėlis.

Registruotojas

Consilient Health Limited
5th Floor, Beaux Lane House
Mercer Street Lower
Dublin 2

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

NURODYMAI, KAIP PARUOŠTI IR VARTOTI SUSPENSIJĄ

Ruošti suspensiją ir paduoti ją išgerti pacientui turi sveikatos priežiūros specialistas.

Reikalingų daiktų sąrašas: GHRYVELIN paketėlis, grafinas su vandeniu iš čiaupo, graduota stiklinė arba permatoma plastikinė talpyklė, įrankis suspensijai išmaišyti, 50 ml graduotas švirkštas be adatos, stiklinė.

1 žingsnis
Pasverkite pacientą.

2 žingsnis

Pagal paciento kūno svorį nustatykite, kiek GHRYVELIN paketėlių reikės: ne daugiau kaip 120 kg sveriančiam pacientui reikės vieno paketėlio, o jeigu pacientas sveria daugiau kaip 120 kg – dviejų paketėlių.

3 žingsnis

Į sugraduotą stiklinę arba skaidrią plastikinę talpyklę įpilkite reikiamą vandens kiekį. Ištirpinkite visą paketėlio turinį vandenyje: pagal poreikį vieną paketėlį – 120 ml vandens, du paketėlius – 240 ml vandens.

Palengva maišykite suspensiją 2 minutes (dėl nedidelio neištirpusių kietųjų dalelių kiekio suspensija išliks šiek tiek drumzlina). Suspensiją reikėtų maišyti, kol ji pasidarys šiek tiek drumzlina be kietųjų dalelių talpyklės dugne. Kietosioms dalelėms nusėdus ant talpyklės dugno, pvz., suspensijai šiek tiek pastovėjus, ją reikėtų dar kartą pamaišyti.

4 žingsnis

Nustatykite, kokio kiekio suspensijos reikia, kad pacientas gautų rekomenduojamą 0,5 mg/kg macimorelino dozę. Suspensijos kiekis mililitrais lygus paciento kūno svoriui kilogramais. Pavyzdžiui, 70 kg sveriančiam pacientui reikės 70 ml macimorelino suspensijos.

Atmatuokite reikiamą kiekį, naudodami 50 ml graduotą švirkštą be adatos.

Atmatuotą kiekį išleiskite į stiklinę.

5 žingsnis

Liepkite pacientui per 30 sekundžių išgerti visą stiklinės turinį.

Suspensija turi būti suvartota per 30 minučių nuo jos paruošimo. Likusios suspensijos negalima palikti vėlesniam laikui, ją reikia išpilti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6 žingsnis

Pacientui išgėrus suspensiją, praėjus 45-ioms, 60-iai ir 90-iai minučių, paimkite kraujo iš jo venos.

7 žingsnis

Paruoškite plazmos arba serumo mėginius ir nusiųskite juos į laboratoriją, kad būtų nustatytas augimo hormono kiekis.