

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GHRYVELIN 60 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 60 mg macimorelīna (acetāta formā). 1 ml sagatavotās suspensijas satur 500 mikrogramus macimorelīna (*Macimorelin*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Satur 1691,8 mg laktozes monohidrāta vienā paciņā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņā.
Baltas līdz gandrīz baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

GHRYVELIN ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem augšanas hormona deficīta (*growth hormone deficiency, GHD*) diagnozes noteikšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

GHRYVELIN lietošana jāuzrauga ārstam vai veselības aprūpes speciālistam, kam ir pieredze augšanas hormona deficīta diagnozes noteikšanā.

Devas

Pieaugušie

Devu aprēķina atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Ieteicamā vienreizējā sagatavotās suspensijas deva ir 500 mikrogrami macimorelīna uz kg ķermeņa masas.

Augšanas hormona izdalīšanos jānovērtē, izmantojot trīs asins paraugus, kas paņemti 45, 60 un 90 minūtes pēc zāļu lietošanas.

Ārstēšanas ar augšanas hormonu (growth hormone, GH) vai tādām zālēm, kas tieši ietekmē somatotropīna izdalīšanos no hipofīzes, pārtraukšana

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar augšanas hormona (GH, somatotropīns) aizstājterapiju vai kuri lieto zāles, kas tieši ietekmē somatotropīna izdali no hipofīzes (piemēram, somatostatīna analogi, klonidīns, levodopa un dopamīna agonisti), jāiesaka pārtraukt šādu ārstēšanu vismaz 1 mēnesi pirms macimorelīna lietošanas. Šo vielu lietošanas rezultātā GH stimulācijas rezultāti var būt neuzticami (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Macimorelīna drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt arī 5.2. apakšpunktu). Dati nav pieejami. Ja macimorelīnu lieto pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, nevar izslēgt iespēju, ka plazmā būs paaugstināta macimorelīna koncentrācija. Nav zināms, vai tas var ietekmēt QTc. Tāpēc pirms macimorelīna lietošanas, kā arī 1 stundu, 2 stundas, 4 stundas un 6 stundas pēc macimorelīna lietošanas var būt jāveic EKG izmeklējums (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Pamatojoties uz esošo izpratni, šī varbūtība, visticamāk, nesamazinās testa specifiskumu.

Gados vecāki cilvēki

Augšanas hormona sekrēcija parasti samazinās, palielinoties vecumam. Macimorelīna drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā virs 65 gadiem, nav pierādīta. Pacientiem vecumā līdz 60 gadiem MAC un ITT diagnostikas veiktspēja bija salīdzināma. Pieejamie ierobežotie dati par vecuma grupu no 60 līdz 65 gadiem neliecina, ka būtu vajadzīga atsevišķa robežvērtība.

Pediātriskā populācija

Macimorelīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt arī 5.2. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

GHRYVELIN granulas ir jāizšķīdina ūdenī un jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Sagatavotā suspensija pacientam, kurš nav ēdis vismaz 8 stundas un nav iesaistījies intensīvās fiziskās aktivitātēs vismaz 24 stundas pirms testa (jo abu darbību rezultātā var tikt ietekmēts augšanas hormona līmenis), ir jālieto iekšķīgi.

Vajadzīgo testa paciņu skaits ir atkarīgs no ķermeņa masas. Pacientam, kura svars ir ≤ 120 kg, būs vajadzīga viena paciņa, pacientam, kura svars ir lielāks par 120 kg, būs vajadzīgas divas paciņas. Pēc vajadzības viss vienas paciņas saturs jāizšķīdina 120 ml ūdens, un divu paciņu saturs jāizšķīdina 240 ml ūdens.

Suspensijas daudzums ml ieteicamās macimorelīna devas 0,5 mg/kg uzņemšanai atbilst pacienta ķermeņa masai kg. Piemēram, 70 kg smagam pacientam būs vajadzīgi 70 ml macimorelīna suspensijas.

Tukšās dūšas un atturēšanās no intensīvām fiziskām aktivitātēm novērtēšana

Pirms *GHRYVELIN* lietošanas ir svarīgi pārliecināties, ka pacients nav ēdis vismaz 8 stundas un nav iesaistījies intensīvās fiziskās aktivitātēs 24 stundas pirms testa, jo abas šīs darbības var ietekmēt *GH* līmeni. Ja kāds no šiem abiem nosacījumiem nav izpildīts, augšanas hormona stimulēšanas tests ir jāpārceļ uz citu dienu.

Testa laikā pacients nedrīkst ēst, līdz tiek paņemti visi asins paraugi. Vienas stundas laikā pirms un vienas stundas laikā pēc devas lietošanas atļauts izdzert ne vairāk kā 100 ml negāzēta ūdens (katrā periodā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ilgtermiņa lietošana

Macimorelīns ir indicēts kā vienas devas diagnostikas tests. Nav pieejama informācija par macimorelīna drošumu un iedarbību, lietojot ilgstoši.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Macimorelīna testa rezultātu interpretēšana

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka maksimāli stimulēta *GH* līmenis serumā, kas nepārsniedz 2,8 ng/ml (45, 60 un 90 minūšu laikā) pēc macimorelīna lietošanas, apstiprina pieaugušo augšanas hormona deficīta diagnozi. Līdzīgi kā visu citu *GH* stimulēšanas testu gadījumā arī macimorelīna testa rezultāti vienmēr jāinterpretē, pamatojoties uz visu to izmeklējumu iznākumu, ko pacientam veic diagnozes noteikšanai.

Macimorelīna drošums un diagnostikas veiktspēja nav pierādīta pacientiem, kuru KMI ir $> 40 \text{ kg/m}^2$. Macimorelīna izraisīta *GH* izdalīšanās bija mazāka pacientiem ar lielāku KMI . Pacientiem ar augstu KMI (līdz 40 kg/m^2) MAC un ITT diagnostikas veiktspēja bija salīdzināma.

Macimorelīna robežvērtība nav noteikta pārejas periodā no vēlīnas pubertātes līdz pilnīgai organisma nobriešanai. Pacientiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem MAC un ITT diagnostikas veiktspēja bija salīdzināma.

QTc pagarināšanās

Klīniskās izstrādes laikā vienai pētāmajai personai tika novērotas divas pārejošas EKG anomālijas, par ko tika ziņots kā par smagām iespējamām blakusparādībām. Šīs EKG anomālijas ietvēra T zoba anomālijas un QT intervāla pagarināšanos.

Macimorelīns nezināma iedarbības mehānisma rezultātā par aptuveni 11 ms pagarina koriģēto QT (QTc) intervālu (skatīt 5.1. apakšpunktu). QT intervāla pagarināšanās var izraisīt *torsades de pointes* veida kambaru tahikardiju, palielinoties riskam, kad pieaug pagarinājuma pakāpe. Jāizvairās vienlaikus lietot zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa *torsades de pointes* (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Macimorelīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar proaritmisku stāvokli (piemēram, anamnēzē miokarda infarkts, sirds mazspēja vai pagarināts EKG QTc intervāls, kas noteikts kā $\text{QTc} > 500 \text{ ms}$). Šādiem pacientiem pirms macimorelīna lietošanas, kā arī 1, 2, 4 un 6 stundas pēc tā lietošanas var būt jāveic EKG izmeklējums. Pacientiem, kam ir zināms iedzimts vai iegūts garā QT intervāla sindroms, un pacientiem ar *torsades de pointes* anamnēzē macimorelīna lietošanu var apsvērt tikai klīniskā kardiovaskulārā nodaļā.

Ārstēšanas ar augšanas hormonu (*GH*) vai tādām zālēm, kas tieši ietekmē somatotropīna izdalīšanos no hipofīzes, pārtraukšana

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar augšanas hormona (*GH*, somatotropīns) aizstājterapiju vai kas lieto zāles, kuras tieši ietekmē somatotropīna izdali no hipofīzes (piemēram, somatostatīna analogi, klonidīns, levodopa un dopamīna agonisti), jāiesaka pārtraukt šādu ārstēšanu vismaz 1 mēnesi pirms macimorelīna testa devas lietošanas. Eksogēns *GH* vai zāles ar tiešu ietekmi uz hipofīzi var ietekmēt hipofīzes somatotropisko funkciju un izraisīt neuzticamus *GH* stimulēšanas rezultātus (skatīt arī 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar citu hormonu, nevis augšanas hormona (*GH*) deficītu

Pacientiem ar citu hormonu, nevis *GH* deficītu (piemēram, virsnieru, vairogdziedzera un/vai gonadālo nepietiekamību, *diabetes insipidus*) ir pienācīgi jāaizstāj šie hormoni, pirms veikt *GH* stimulēšanas deficīta pārbaudi, lai izslēgtu neveiksmīgas stimulēšanas iespēju sekundāra *GH* deficīta dēļ.

Pacienti ar Kušinga slimību vai pacienti, kuri saņem suprafizioloģisku ārstēšanu ar glikokortikoīdiem

Hiperkortizolismam ir būtiska ietekme uz hipotalāma-hipofīzes-virsnieru asi. Tāpēc testa diagnostikas veiktspēja var būt mainīta pacientiem ar Kušinga sindromu vai pacientiem, kuri saņem suprafizioloģisku ārstēšanu ar glikokortikoīdiem (piemēram, sistēmiski ievadot hidroksizona (vai tā ekvivalenta) devas, kas pārsniedz $15 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$), izraisot nepatīami pozitīvus rezultātus.

Lielākas biopieejamības iespēja pēc iekšķīgas lietošanas un iespējami lielāka macimorelīna koncentrācija plazmā, lietojot spēcīgus CYP3A4/P-gp-inhibitorus

Nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi ar CYP3A4/P-gp-inhibitoriem.

Nevar izslēgt lielākas biopieejamības iespēju pēc iekšķīgas lietošanas, kā arī lielāku macimorelīna koncentrāciju plazmā, lietojot spēcīgus CYP3A4/P-gp-inhibitorus. Nav zināms, vai šāda iespējamā mijiedarbība var arī ietekmēt QTc (skatīt iepriekš tekstā). Pamatojoties uz esošo izpratni, šī varbūtība, visticamāk, nesamazinās testa specifiskumu.

Nepatiesi pozitīvu testa rezultātu iespēja, izmantojot spēcīgus CYP3A4 induktorus

Lietojo spēcīgus CYP3A4 induktorus vienlaikus ar *GHRYVELIN*, var būtiski samazināties macimorelīna līmenis plazmā, tādējādi izraisot nepatiesi pozitīvus rezultātus (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Pirms testa veikšanas ir jāpārtrauc spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošana un jāapsver iespēja ievērot zāļu izvadīšanas periodu, kas atbilst pieciem eliminācijas pusperiodiem.

Nepatiesi negatīvu testa rezultātu iespēja, nesen sākoties hipotalāma slimībai

Pieaugušo augšanas hormona (*GH*) deficīts, ko izraisa hipotalāma bojājums, agrīnā slimības procesa posmā var netikt atklāts. Macimorelīns iedarbojas lejupeji no hipotalāma, un macimorelīna stimulēta uzkrāto *GH* rezervju izdalīšanās no hipofīzes priekšējās daļas var izraisīt nepatiesi negatīvu rezultātu, kad bojājums ir agrīni skāris hipotalāmu. Šādā situācijā atkārtota pārbaude var būt pamatota.

Informācija par laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi. Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, šīs zāles jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums no testa ir nepārprotami lielāks par iespējamo risku, kurš saistīts ar ne vairāk kā 1691,8 mg laktozes, kas atrodas vienā paciņā, lietošanu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Macimorelīnu *in vitro* galvenokārt metabolizē CYP3A4.

Vienlaicīga CYP3A4 inhibitora lietošana var palielināt macimorelīna koncentrāciju plazmā, kas, savukārt, varētu palielināt *GH* līmeni plazmā. Pamatojoties uz esošo izpratni, tas, visticamāk, nesamazinās šī testa specifiskumu.

Tā kā CYP3A4 induktora (piemēram, karbamazepīna, dabrafenība, efavirenza, enzalutamīda, eslikarbazepīna, fosfenitoīna, lumakaftora, modafinila, nevirapīna, okskarbazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna, pioglitazona, pitolizanta, primidona, rifabufīna, rifampicīna un asinszāles (*Hypericum perforatum*)) lietošana var samazināt macimorelīna koncentrāciju plazmā un ietekmēt testa diagnostikas veiktspēju, no tā ir jāizvairās. Ieteicams ievērot pietiekami garu zāļu izvadīšanas laiku, kas atbilst CYP3A4 induktora pieciem eliminācijas pusperiodiem, pirms veikt testu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm cilvēkiem nav veikti.

Zāles, kuras ietekmē augšanas hormona izdalīšanos

Turpmāk norādītās zāles var ietekmēt diagnostikas testa precizitāti. Jāizvairās vienlaikus lietot kopā ar (skatīt arī 4.2. un 4.4. apakšpunktu):

- zālēm, kuras tieši ietekmē augšanas hormona sekrēciju no hipofīzes (piemēram, somatostatīns, insulīns, glikokortikoīdi un ciklooksigenāzes inhibitori, piemēram, acetilsalicilskābe vai indometacīns);

- zālēm, kuras var īslaicīgi palielināt augšanas hormona koncentrāciju (piemēram, klonidīns, levodopa un insulīns);
- zālēm, kuras var mazināt augšanas hormona reakciju uz macimorelīnu (piemēram, muskarīna receptoru antagonisti: atropīns, antitireoīdas zāles: propiltiouracils, augšanas hormonu saturošas zāles).

Augšanas hormonu saturošu zāļu lietošana jāpārtrauc vismaz 1 mēnesi pirms macimorelīna lietošanas. Ieteicams ievērot pietiekami garu zāļu izvadīšanas laiku (piecus eliminācijas pusperiodus), pirms tiek ieteikta macimorelīna lietošana.

Zāles, kuras var izraisīt torsades de pointes

Jāizvairās no macimorelīna lietošanas vienlaikus ar zālēm, kuras var izraisīt *torsades de pointes* (antipsihotiskas zāles, piemēram, hlorpromazīns, haloperidols, antibiotiskie līdzekļi (piemēram, moksifloksacīns, eritromicīns, klaritromicīns), IA klases (piemēram, hinidīns) un III klases (piemēram, amiodarons, prokaīnamīds, sotalols) antiaritmiskie līdzekļi vai jebkādas citas zāles, kas var izraisīt *torsades de pointes*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Laikā, kad tiek lietots macimorelīns, sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Nav datu par macimorelīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Macimorelīnu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai macimorelīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai nelietot macimorelīnu ir jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no testa sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par dzīvnieku (skatīt 5.3. apakšpunktu) vai vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GHRVELIN maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Daži pacienti, kas lieto macimorelīnu, ir ziņojuši par reiboni. Ja pacients ziņo par reiboni kā par blakusparādību, pacients jāinformē, ka nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās ar *GHRVELIN* lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, par ko ziņoja pētījumā 052 (skatīt 5.1. apakšpunktu), 154 pacientiem bija disģēzija (5 %), galvassāpes, nogurums, slikta dūša (katrs 3 %), reibonis (2 %), kā arī sāpes vēderā, caureja, karstuma sajūta, aukstuma sajūta, izsalkums, sirdsklauves, sinusa bradikardija, miegainība, slāpes, trīce un vertigo (katrs 1 %). Kopumā ziņotās blakusparādības galvenokārt bija vieglas un ilga īsu laika periodu, kā arī nebija vajadzīga specifiska ārstēšana.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par ko tika ziņots pētījumā 052, ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasei un biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Disgēzija (rūgta/metāliska garša) Reibonis Galvassāpes	Miegainība Trīce	
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves Sīnusa bradikardija	Pagarināts EKG QT intervāls EKG T zoba izmaiņas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Sāpes vēderā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Karstuma sajūta	Aukstuma sajūta Izsalkums Slāpes	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds elektrofizioloģija

Klīniskās izstrādes laikā vienai pētāmajai personai tika novērotas divas pārejošas EKG izmaiņas, par ko tika ziņots kā par smagām iespējamām blakusparādībām. Šīs EKG izmaiņas ietvēra T zoba izmaiņas un QT intervāla pagarināšanos (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Īpašā Thorough QT pētījumā ar supratherapeitisku macimorelīna devu (2 mg/kg) un vienas pieaugošas devas pētījumā, kurā bija trīs macimorelīna devu līmeņi (0,5 mg/kg, 1 mg/kg un 2 mg/kg), tika pētīta macimorelīna ietekme uz EKG parametriem. Macimorelīns par aptuveni 11 ms pagarina koriģēto QT (QTc) intervālu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav zināms darbības mehānisms, kas izraisa novēroto QTcF pagarinājumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Netiek sniegti specifiski ieteikumi par rīcību pēc pārdozēšanas. Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiski un atbalsta pasākumi. Citas iespējamās blakusparādības pārdozēšanas gadījumā varētu ietvert galvassāpes, sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Pacientiem, kuru QTc > 500 ms, jāveic EKG kontrole (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Diagnostiskie līdzekļi, hipofīzes funkcijas testi, ATĶ kods: V04CD06

Darbības mehānisms

Macimorelīns ir iekšķīgai lietošanai pieejams peptidomimētiķis ar augšanas hormona (*GH*) sekrēciju veicinošu aktivitāti, kas ir līdzīga grelīnam. Macimorelīns stimulē *GH* izdalīšanos, aktivizējot augšanas hormona sekrēciju veicinošos receptorus (*GHSR*) hipofīzē un hipotalāmā.

Farmakodinamiskā iedarbība

GH stimulēšana

Devas noteikšanas pētījumos ar veselām pētāmajām personām pēc vienas 0,5 mg/kg macimorelīna devas lietošanas tika panākta maksimāla *GH* izdalīšanās stimulācija. Maksimāls *GH* līmenis tika novērots aptuveni 45 līdz 60 minūtes pēc macimorelīna lietošanas.

Diagnostikas pētījumā, kurā tika salīdzināts macimorelīns ar insulīna tolerances testu (ITT), pēc macimorelīna lietošanas stimulētā *GH* koncentrācija bija vidēji 1,4 reizes augstāka nekā ITT gadījumā.

Sirds elektrofizioloģija

Īpašā trīs secību krusteniskā (*3-way cross-over*) Thorough QT pētījumā, kurā piedalījās 60 veselas pētāmās personas, tika pētīta macimorelīna ietekme uz EKG parametriem, lietojot supratherapeitisku macimorelīna devu (2 mg/kg, proti, devu, kas ir četras reizes lielāka par ieteicamo devu) salīdzinājumā ar placebo un moksifloksacīnu. Šajā pētījumā tika konstatētas atbilstoši sākotnējam vidējam rādītājam un placebo koriģētas izmaiņas (augšējais vienpusējais 95 % ticamības intervāls) 9,6 ms (11,4 ms) QTcF 4 h pēc devas lietošanas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), kas radās pēc tam, kad tika sasniegta vidējā maksimālā macimorelīna koncentrācija plazmā (0,5 h). Līdzīga QTcF intervāla pagarināšanās tika arī novērota vienas pieaugošanas devas pētījumā, kurā izmantoja trīs devu līmeņus (0,5 mg/kg, 1 mg/kg un 2 mg/kg (attiecīgi 2 un 4 reizes vairāk par ieteicamo devu)). Visos trīs pētītajos devu līmeņos tika konstatēta līdzīga QTcF intervāla pagarināšanās kā Thorough QT pētījumā, kas liecina par to, ka izmaiņas nav atkarīgas no devas. Nav zināms darbības mehānisms, kas izraisa novēroto QTcF pagarinājumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

GHRVELIN diagnostikas efektivitāte tika noteikta randomizētā, atklātā, vienas devas krusteniskā pētījumā (AEZS-130-052), kurā tika salīdzināts atbilstības līmenis starp macimorelīna testa (MAC) rezultātiem un insulīna tolerances testa (ITT) rezultātiem. Tika novērtētas četras personu grupas: trīs pieaugušu pacientu grupas ar atšķirīgu varbūtību, ka tām varētu būt augšanas hormona deficīts (A grupa (liela iespēja), B grupa (vidēja iespēja), C grupa (maza iespēja) un veselas kontroles personas (D grupa)).

Gan ITT, gan MAC testa gadījumā *GH* koncentrāciju serumā noteica 30, 45, 60 un 90 minūtes pēc lietošanas. Testa rezultāts tika uzskatīts par pozitīvu (proti, tika diagnosticēts augšanas hormona deficīts (*GHD*)), ja pēc stimulēšanas maksimālais novērotais *GH* līmenis serumā bija mazāks nekā iepriekš noteiktā robežvērtība 2,8 ng/ml MAC testam un 5,1 ng/ml ITT testam.

GH līmenis tika noteikts centralizēti ar IDS-iSYS testu (*Immunodiagnostic Systems Ltd.*, AK).

Negatīvās un pozitīvas atbilstības līmenis starp ITT un MAC testa rezultātiem tika izmantots, lai novērtētu MAC testa veikspēju. Negatīvā atbilstība ir to pētāmo personu proporcija ar negatīvu ITT rezultātu (proti, personas, kam saskaņā ar ITT nav *GHD*), kam arī ir negatīvs MAC testa rezultāts. Ja ir liela negatīvā atbilstība, ar MAC testu personai, kam saskaņā ar ITT nav *GHD*, netiks nepatiesi diagnosticēts *GHD*. Pozitīvā atbilstība ir to pētāmo personu proporcija ar pozitīvu ITT rezultātu (proti, personas, kam saskaņā ar ITT ir *GHD*), kam arī ir pozitīvs macimorelīna testa rezultāts. Ja ir liela pozitīvā atbilstība, ar MAC testu personai, kam saskaņā ar ITT ir *GHD*, netiks nepatiesi noteikta diagnoze par *GHD* neesamību.

Tika novērtēta abu augšanas hormona stimulēšanas testu (*GHST*) jutība un specifiskums, pieņemot, ka visām A grupas pētāmām personām, kam bija liela *AGHD* iespēja, “patiesi” ir *AGHD* un ka visām veselajām saskaņīgajām D grupas pētāmajām personām “patiesi” nav *AGHD*.

Rezultāti

Šajā pētījumā 157 (viens simts un piecdesmit septiņas) pētāmās personas piedalījās vismaz vienā no diviem testiem, 59 % bija vīrieši, 41 % sievietes un 86 % bija baltās rases pārstāvji. Vidējais vecums 41 gads (diapazons: 18 - 66 gadi) un ķermeņa masas indekss 27,5 kg/m² (diapazons: 16 – 40 kg/m²). Dati par abiem testiem bija pieejami par 140 pētāmajām personām; 38 (27 %) A grupā, 37 (26 %) B grupā, 40 (29 %) C grupā un 25 (18 %) D grupā. Viens no 154 veiktajiem MAC testiem (0,6 %) neizdevās tehniskas kļūmes dēļ, un 27 no 157 ITT testiem (17,2 %) neizdevās, jo nevarēja izraisīt smagu hipoglikēmiju (proti, stimulu).

Lēstā pozitīvā un negatīvā MAC un ITT atbilstība vispārējā pētījuma populācijā bija 94 % un 74 % ar 95 % ticamības intervāla apakšējām robežām attiecīgi 85 % un 63 %. Pozitīvā un negatīvā MAC un ITT atbilstība pētāmajām personām ar vidēju vai zemu risku (B un C grupa) bija 93 % un 61 % ar 95 % ticamības intervāla apakšējām robežām attiecīgi 80 % un 43 %. Rezultāti pamatojās uz pīķa *GH* vērtībām (maksimālā *GH* koncentrācija visos mērīšanas laika punktos).

Jutības punktu aplēses MAC gadījumā bija diapazonā no 0,87 līdz 0,90 un ITT gadījumā no 0,97 līdz 1,0 atkarībā no tā, vai tika vai netika iekļauti dati par neatbilstošām A grupas pētāmajām personām. Abiem *GHST* lēstais specifiskums bija 0,96 neatkarīgi no tā, vai tika vai netika iekļauti dati par neatbilstošām A grupas pētāmajām personām.

Atkārtotamība tika pārbaudīta 34 pētāmo personu apakškopā, kam veica divus MAC testus. 31 gadījumā (91,2 %) tika konstatēta atbilstība starp pirmā un otrā testa rezultātiem.

Post-hoc analīze ar ITT robežvērtību 3,0 ng/ml

Tika veikta izpētes analīze attiecībā uz MAC veikspēju, pamatojoties uz ITT robežvērtību 3,0 ng/ml. Lēstā pozitīvā un negatīvā atbilstība bija 95 % un 86 % ar 95 % ticamības intervāla apakšējām robežām attiecīgi 87 % un 75 %. Atkārtotamība bija 97 %. Jutības un specifiskuma punktu aplēses nesaskaņotām A grupas pētāmām personām bija attiecīgi 87 % un 96 %.

Abi primārie mērķa kritēriji atbilstīgi iepriekšnoteiktajam pētījumā 052 (95 % TI apakšējā robeža negatīvai atbilstībai ≥ 75 %, 95 % TI apakšējā robeža pozitīvai atbilstībai ≥ 70 %) tika izpildīti, izmantojot ITT robežvērtību 3,0 ng/ml un iepriekšnoteikto MAC robežvērtību 2,8 ng/ml.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *GHRVELIN* vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās augšanas hormona deficīta diagnozes noteikšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Gados vecāki cilvēki

Macimorelīna farmakodinamika nav pietiekami novērtēta vecāka gadagājuma populācijā vecumā > 65 gadiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Macimorelīns ātri uzsūcās, un maksimālo macimorelīna koncentrāciju plazmā (C_{max}) novēroja aptuveni 30 minūtes līdz 1 stundu un 10 minūtes pēc iekšķīgas 0,5 mg/kg macimorelīna devas lietošanas, kad pacients bija atturējies no ēšanas vismaz 8 stundas. Šķidra maltīte samazināja macimorelīna C_{max} un AUC attiecīgi 0,42 un 0,5 reizes.

Biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas var būt ierobežota (cita starpā) presistēmiskā metabolisma dēļ, kas notiek ar CYP3A4 starpniecību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Macimorelīns mēreni sasaistās ar proteīniem plazmā. Saistīšanās ar proteīniem plazmā samazinās, palielinoties koncentrācijai, proti, no 78 % pie 0,1 μM līdz 62 % pie 10 μM . Klīniski nozīmīgas 0,1 μM koncentrācijas gadījumā (klīniskais $C_{max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{aptuveni } 0,02 \mu\text{M}$) nesaistītā macimorelīna daļa cilvēka plazmā ir 22 %.

Biotransformācija

CYP3A4 ir nozīmīgs enzīms, lai metabolizētu macimorelīnu. Pētījumos macimorelīna metabolītu noteikšanai netika identificēti nekādi metabolīti.

Eliminācija

In vitro cilvēka aknu mikrosomu pētījumā tika noteikts, ka CYP3A4 ir būtisks enzīms macimorelīna metabolizācijai.

Macimorelīns tika izvadīts ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu ($T_{1/2}$) 4,1 stunda.

FK/FD attiecība

Pēc iekšķīgas lietošanas *GH* izdalījās atkarībā no macimorelīna devas. Ir pierādīts, ka 0,5 mg/kg macimorelīna deva izraisa maksimālu *GH* izdalīšanos. Maksimāla *GH* izdalīšanās tika novērota, kad macimorelīna koncentrācija plazmā bija $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Īpašas populācijas

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu macimorelīna farmakokinētiku pediatriem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Par vecāka gadagājuma pacientiem ir pieejami tikai ierobežoti farmakokinētikas dati.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskā drošuma, atkārtotu devu toksicitātes un genotoksicitātes pētījumos iegūtie preklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nav veikti pētījumi, lai noteiktu kancerogenitāti un ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

A tipa krosprovidons
Saharīna nātrija dihidrāts
Nātrija stearilfumarāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta paciņa

Paciņas uzglabāšanas laiks ir 4 gadi.

Sagatavota suspensija

Suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas.
Atlikusī suspensija jāizmet atbilstoši vietējiem noteikumiem.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C temperatūrā).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens ZBPE/Al/ZBPE/papīra paciņa ar 1817 mg granulu, kas ievietota kartona kastītē.

Katrā kartona kastītē ir 1 paciņa.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Veselības aprūpes speciālistam jā sagatavo suspensija un jādod tā pacientam.

Vajadzīgie komponenti: *GHRYVELIN* paciņa, krāna ūdens karafē, stikla vai caurspīdīgas plastmasas tvertne ar iedaļām, maisīšanas ierīce, 50 ml šļirce ar iedaļām un bez adatas, glāze.

1. solis

Nosveriet pacientu.

2. solis

Nosakiet, cik testa paciņu būs vajadzīgs, pamatojoties uz ķermeņa masu – pacientam, kura svars ir mazāks par 120 kg, būs vajadzīga viena paciņa, pacientam, kura svars ir lielāks par 120 kg, būs vajadzīgas divas paciņas.

3. solis

Ielejiet nepieciešamo daudzumu ūdens stikla vai caurspīdīgas plastmasas tvertnē ar iedaļām.

Izšķīdiniet visu paciņas saturu ūdenī – vienas paciņas saturu 120 ml ūdens, divu paciņu saturu attiecīgi 240 ml ūdens.

Uzmanīgi maisiet suspensiju 2 minūtes (paliks neliels daudzums neizšķīdušu daļiņu, padarot suspensiju nedaudz duļķainu). Suspensija ir jāmaisā, līdz tā ir nedaudz duļķaina un tvertnes apakšā nav daļiņu. Suspensija ir vēlreiz jāsamaisā, kad dažas daļiņas nosēžas tvertnes apakšā, piemēram, pēc tam, kad suspensija ir kādu laiku stāvējusi.

4. solis

Nosakiet, cik daudz suspensijas ir vajadzīgs ieteicamajai macimorelīna devai 0,5 mg/kg. Suspensijas daudzums ml atbilst pacienta ķermeņa masai kg. Piemēram, 70 kg smagam pacientam būs vajadzīgi 70 ml macimorelīna suspensijas.

Nomēriet vajadzīgo daudzumu, izmantojot 50 ml šļirci ar iedaļām un bez adatas.

Pārnēsiet nomērīto daudzumu glāzē.

5. solis

Lūdziet pacientam 30 sekunžu laikā izdzert visu glāzes saturu.

Suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Atlikušo suspensiju nedrīkst uzglabāt, un tā ir jāizmet.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. solis

Paņemiet no vēnas asins paraugus augšanas hormona noteikšanai 45, 60 un 90 minūtes pēc zāļu lietošanas.

7. solis

Sagatavojiet plazmas vai seruma paraugus un nosūtiet uz laboratoriju augšanas hormona noteikšanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1337/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2019. gada 11. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem
(skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GHRIVELIN 60 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņā
macimorelin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 60 mg macimorelina (acetāta formā).
1 ml sagatavotās suspensijas satur 500 mikrogramus macimorelina.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņā
1 paciņa (1817 mg granulu)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc sagatavošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Sagatavota suspensija:

Suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1337/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PACIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GHRYVELIN 60 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
macimorelin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Satur 60 mg macimorelina (acetāta formā)
Pēc sagatavošanas: 500 mikrogrami macimorelina/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņā
1817 mg granulu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc sagatavošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Sagatavota suspensija:
Suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Consilient Health Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1337/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam/lietotājam

GHRYVELIN® 60 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņā *macimorelin*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *GHRYVELIN* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *GHRYVELIN* lietošanas
3. Kā lietot *GHRYVELIN*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *GHRYVELIN*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *GHRYVELIN* un kādam nolūkam tās lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu, ko sauc par macimorelīnu. Macimorelīns darbojas kā dabisks hormons un liek hipofīzei izdalīt augšanas hormonu asins plūsmā.

GHRYVELIN izmanto pieaugušajiem, lai pārbaudītu organisma spēju izstrādāt augšanas hormonu. To lieto, kad Jūsu ārsts uzskata, ka Jums varētu nebūt pietiekami daudz augšanas hormona (pieaugušo augšanas hormona deficīts). Ar to neārstē pacientus, kam nav pietiekami daudz augšanas hormona. Tas ir tests, kas palīdz Jūsu ārstam diagnosticēt šo stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms *GHRYVELIN* lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot *GHRYVELIN*:

- ja Jums ir alerģija pret macimorelīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārlicināts(-a), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, pirms lietot *GHRYVELIN*.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai nodrošinātu, ka testa rezultāti ir uzticami, Jums jāievēro turpmāk norādītie noteikumi:

- atturēšanās no ēšanas – Jūs nedrīkstat ēst vismaz 8 stundas pirms testa, kā arī testa laikā;
- fiziskas aktivitātes – izvairieties no intensīvām fiziskām aktivitātēm 24 stundas pirms testa;
- dzeršana – 1 stundas laikā pirms testa, kā arī 1 stundas laikā pēc macimorelīna lietošanas drīkst izdzert ne vairāk kā 100 ml negāzēta ūdens (katrā periodā).

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- Jūs nesen esat saņēmis(-usi) ārstēšanu ar augšanas hormonu (somatotropīnu) vai ar zālēm, kas ietekmē augšanas hormona izdali no hipofīzes. Šāda ārstēšana ir jāpārtrauc vismaz 1 mēnesi pirms testa;

- Jums nesen ir ārstēta Kušinga slimība (traucējums, kura rezultātā ir augsts hormona kortizola līmenis) vai saņemat lielu devu hidrokortizonu saturošu zāļu — testa rezultāti var būt nepatiesi pozitīvi;
- Jūsu organismā trūkst kādi citi hormoni, piemēram, kortizols, vairogdziedzera hormoni vai dzimumhormoni, vazopresīns (bez cukura diabēta gadījumā), – šie hormoni ir pienācīgi jāaizstāj pirms augšanas hormona deficīta testa. Ja citu hormonu deficīts netiek ārstēts, augšanas hormona stimulācijas testa rezultāti var nebūt precīzi;
- Jums ir sirds slimība vai problēmas ar sirds ritmu (tostarp iedzimts vai iegūts garā QT intervāla sindroms vai anamnēzē t. s. *torsades de pointes tachycardias*). *GHRVELIN* var izraisīt izmaiņas EKG (elektrokardiogrammā), tostarp QT intervāla pagarināšanos, kas ir saistīts ar lielāku aritmijas risku. Ja šādas izmaiņas rastos, tās būtu ierobežotas laikā un īslaicīgas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums vai ja neesat pārliecināts(-a), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

GHRVELIN ir indicētas kā vienas devas diagnostikas tests. Nav pieejama informācija par macimorelīna drošumu un iedarbību, lietojot ilgstoši.

Agrīnā slimības stadijā varētu būt vajadzīga atkārtota pārbaude

Ja tikai nesen ir radies pieaugušo augšanas hormona deficīts, un cēlonis ir trauma smadzeņu daļā, ko sauc par hipotalāmu, testa rezultāts var būt negatīvs, lai gan Jums ir šī slimība. Šādā gadījumā var būt nepieciešams atkārtot testu.

Bērni un pusaudži

GHRVELIN nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo to drošums un efektivitāte šajās grupās līdz šim nav pierādīta.

Citas zāles un *GHRVELIN*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas var mainīt Jūsu sirds ritmu, piemēram:

- zāles psihozes ārstēšanai (piemēram, hlorpromazīns, haloperidols);
- zāles infekciju ārstēšanai (antibiotikas, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, moksifloksacīns);
- zāles sirds ritma korekcijai (antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, amiodarons, prokaīnamīds, hinidīns vai sotalols);
- jebkādas citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu vai izraisīt *torsades de pointes*.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas var palielināt macimorelīna noārdīšanos, piemēram, specifiskas zāles šādu slimību ārstēšanai:

- lēkmes/epilepsija (karbamazepīns, eslikarbazepīns, fosfenitoīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, primidons);
- miega traucējumi (modafinils, pitolizants);
- vieglas vai vidēji smagas depresijas epizodes (asinszāle (*Hypericum perforatum*));
- cistiskā fibroze (lumakaftors);
- infekcijas (tādas antibiotikas kā rifabutīns, rifampicīns);
- HIV (efavirenz, nevirapīns);
- 2. tipa diabēts (pioglitazons);
- vēzis (dabrafenīns, enzalutamīds).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas var ietekmēt diagnostikas testa precizitāti. Izvairieties no vienlaikus lietošanas ar citām zālēm:

- kam var būt tieša ietekme uz augšanas hormona izdali no hipofīzes, piemēram, somatostatīns, insulīns, glikokortikoīdi, acetilsalicilskābe, indometacīns;
- kuras var palielināt augšanas hormona līmeni, piemēram, klonidīns, levodopa, insulīns;

- kuras var samazināt augšanas hormona reakciju uz macimorelīnu, piemēram, atropīns, propiltiouracils, augšanas hormonu saturošas zāles.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. *GHRYVELIN* nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Ja esat sieviete reproduktīvajā vecumā, Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes, lai pārliecinātos, ka testa laikā Jums nav iestājusies grūtniecība. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim. Konsultējieties ar ārstu par to, vai pārtraukt krūts barošanu vai neveikt macimorelīna testu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot *GHRYVELIN*, var rasties reibonis. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

***GHRYVELIN* satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

***GHRYVELIN* satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot *GHRYVELIN*

Veselības aprūpes speciālistam ir jāuzrauga *GHRYVELIN* sagatavošana un lietošana. Šīs instrukcijas beigās ir sniegti norādījumi par to, kā sagatavot testu.

Šajā instrukcijā sniegtais apraksts ir paredzēts, lai Jums būtu informācija par pārbaudes procedūru.

Vismaz 8 stundas pirms *GHRYVELIN* lietošanas Jūs nedrīkstat ēst. 24 stundas pirms testa Jūs nedrīkstat iesaistīties intensīvās fiziskās aktivitātēs. 1 stundas laikā pirms, kā arī 1 stundas laikā pēc *GHRYVELIN* lietošanas Jūs drīkstat izdzert līdz 100 ml negāzēta ūdens (katrā periodā).

Deva

Ieteicamā deva ir 0,5 mg *GHRYVELIN* uz kg ķermeņa masas.

Tas atbilst 1 ml sagatavotās suspensijas uz kg ķermeņa masas.

Jums jāizdzer visa testa deva 30 sekunžu laikā.

No Jums tiks paņemti trīs asins paraugi augšanas hormona noteikšanai – viens paraugs pēc 45, 60 un 90 minūtēm pēc testa devas lietošanas.

Ja esat lietojis *GHRYVELIN* vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis *GHRYVELIN* vairāk nekā noteikts, informējiet ārstu vai medmāsu. Iespējamās blakusparādības pārdozēšanas gadījumā varētu ietvert galvassāpes, sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Ja Jums radīsies sirds ritma traucējumi, tiks veikts EKG izmeklējums.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- rūgta vai metāliska garša (disgēzija);
- nogurums;

- galvassāpes;
- slikta dūša (nelabums);
- reibonis;
- caureja;
- karstuma sajūta.

Šīs blakusparādības galvenokārt ir vieglas, īslaicīgas un parasti ātri izzūd bez ārstēšanas.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpes vēderā;
- aukstuma sajūta;
- izsalkums;
- sirdsklauves;
- sirdsdarbības ātrums lēnāks par parasto (sinusa bradikardija);
- miegainība;
- slāpes;
- trīce;
- reibonis.

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GHRVELIN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un paciņas pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C temperatūrā).

Neatvērta paciņa

Paciņas uzglabāšanas laiks ir 4 gadi.

Sagatavota suspensija

Suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas.

Atlikusī suspensija ārstam vai medmāsai ir jāizmet atbilstoši vietējiem noteikumiem

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GHRVELIN satur

- Aktīvā viela ir macimorelīns. Katra paciņa satur 60 mg macimorelīna (acetāta formā). 1 ml sagatavotās suspensijas satur 500 mikrogramus macimorelīna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. apakšpunktā “GHRYVELIN satur laktozi”), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, A tipa krospovidons, saharīna nātrijs dihidrāts un nātrijs stearilfumarāts (skatīt 2. apakšpunktā “GHRYVELIN satur nātriju”).

GHRYVELIN ārējais izskats un iepakojums

GHRYVELIN ir baltas līdz gandrīz baltas granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Katrā paciņā ir 1817 mg granulū. Katrā kartona kastītē ir 1 paciņa.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU UN LIETOŠANU

Veselības aprūpes speciālistam jā sagatavo suspensija un jādod tā pacientam.

Vajadzīgie komponenti: *GHRYVELIN* paciņa, krāna ūdens karafē, stikla vai caurspīdīgas plastmasas tvertne ar iedaļām, maisīšanas ierīce, 50 ml šļirce ar iedaļām un bez adatas, glāze.

1. solis

Nosveriet pacientu.

2. solis

Nosakiet, cik *GHRYVELIN* paciņu būs vajadzīgs, pamatojoties uz ķermeņa masu – pacientam, kura ķermeņa masa ir mazāka par 120 kg, būs vajadzīga viena paciņa, pacientam, kura ķermeņa masa ir lielāka par 120 kg, būs vajadzīgas divas paciņas.

3. solis

Ielejiet nepieciešamo daudzumu ūdens stikla vai caurspīdīgas plastmasas tvertnē ar iedaļām.

Izšķīdiniet visu paciņas saturu ūdenī – vienas paciņas saturu 120 ml ūdens, divu paciņu saturu attiecīgi 240 ml ūdens.

Uzmanīgi maisiet suspensiju 2 minūtes (paliks neliels daudzums neizšķīdušu daļiņu, padarot suspensiju nedaudz duļķainu). Suspensija ir jāmaisā, līdz tā ir nedaudz duļķaina un tvertnes apakšā nav daļiņu. Suspensija ir vēlreiz jāsamaisā, kad dažas daļiņas nosēžas tvertnes apakšā, piemēram, pēc tam, kad suspensija ir kādu laiku stāvējusi.

4. solis

Nosakiet, cik daudz suspensijas ir vajadzīgs ieteicamajai macimorelīna devai 0,5 mg/kg. Suspensijas daudzums ml atbilst pacienta ķermeņa masai kg. Piemēram, 70 kg smagam pacientam būs vajadzīgi 70 ml macimorelīna suspensijas.

Nomēriet vajadzīgo daudzumu, izmantojot 50 ml šļirci ar iedaļām un bez adatas.

Pārnēsiet nomērīto daudzumu glāzē.

5. solis

Lūdziet pacientam 30 sekunžu laikā izdzert visu glāzes saturu.

Suspensija jāizlieto 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas. Atlikušo suspensiju nedrīkst uzglabāt, un tā ir jāizmet.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. solis

Paņemiet no vēnas asins paraugus augšanas hormona noteikšanai 45, 60 un 90 minūtes pēc zāļu lietošanas.

7. solis

Sagatavojiet plazmas vai seruma paraugus un nosūtiet uz laboratoriju augšanas hormona noteikšanai.