

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan mahdollisista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää masimoreliiniasetaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa masimoreliinia. 1 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 500 mikrogrammaa masimoreliinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Sisältää laktoosimonohydraattia 1 691,8 mg per annospussi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Macimorelin Aeterna Zentaris on tarkoitettu aikuisille kasvuhormonin puutoksen (GHD) diagnosointiin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta saa käyttää vain kasvuhormonin puutoksen diagnosointiin perehtyneen lääkärin tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Annostus

Aikuispotilaat

Annos lasketaan potilaan painon mukaan. Suositeltu kerta-annos käyttökuntoon saatettua suspensiota on 500 mikrogrammaa masimoreliinia painokiloa kohden.

Kasvuhormonin vapautuminen arvioidaan kolmella verinäytteellä, jotka otetaan 45, 60 ja 90 minuutin kuluttua lääkevalmisteen annosta.

Kasvuhormonihoidon tai suoraan aivolisäkkeen somatotropiinin eritykseen vaikuttavien lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen

Kasvuhormonien (GH, somatotropiini) korvaushoitoa tai suoraan aivolisäkkeen somatotropiinin eritykseen vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. somatostatiinianalogeja, klonidiinia, levopodaa ja dopamiiniagonisteja) käyttäviä potilaita on kehoitettava keskeyttämään kyseinen hoito vähintään yksi kuukausi ennen masimoreliinin saamista. Nämä aineet voivat johtaa epäluotettaviin kasvuhormonistimulaation tuloksiin (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Masimoreliinin turvallisuutta ja tehoa munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla. Jos masimoreliinia annetaan munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suurentuneen plasman masimoreliinipitoisuuden mahdollisuutta ei voida poissulkea. Ei tiedetä, saattaako tämä vaikuttaa QTc-aikaan. Siten EKG-mittaus ennen masimoreliinin antoa ja 1 tunti, 2 tuntia, 4 tuntia ja 6 tuntia masimoreliinin annon jälkeen saattaa olla aiheellista (ks. myös kohta 4.4). Nykyisen tietämyksen perusteella on epätodennäköistä, että tämä mahdollisuus heikentäisi kokeen spesifisyyttä.

Iäkkäät potilaat

Kasvuhormonin erityis vähenee normaalisti iän myötä. Masimoreliinin tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Masimoreliinistimulaatiokoe (MAC) ja insuliinirasituskoete (ITT) olivat diagnostiselta suorituskyvyltään vertailukelpoisia enintään 60-vuotiailla potilailla. Vähäiset tiedot 60–65-vuotiaiden potilaiden ryhmästä eivät viittaa erillisen raja-arvon tarpeeseen.

Pediatriset potilaat

Masimoreliinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. myös kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Macimorelin Aeterna Zentaris saatetaan käyttökuuntoon sekoittamalla rakeet veteen. Käyttökuuntoon saatettu suspensio on käytettävä 30 minuutin sisällä valmistamisesta. Käyttökuuntoon saatettu suspensio annetaan suun kautta potilaille, jotka ovat paastonneet vähintään 8 tuntia ja jotka ovat vältäneet raskasta ruumiillista rasitusta 24 tunnin ajan ennen testiä, sillä nämä tekijät voivat vaikuttaa kasvuhormonipitoisuuksiin.

Tarvittavien annospussien määrä määräytyy potilaan painon mukaan. Yksi annospussi riittää ≤ 120 kg painavalle potilaalle; kaksi annospussia tarvitaan, jos potilas painaa yli 120 kg. Yhden annospussin koko sisältö liuotetaan 120 ml:aan vettä ja kahden pussin sisältö liuotetaan 240 ml:aan vettä. Suositeltuun masimoreliiniannokseen 0,5 mg/kg tarvittava suspension millilitramäärä vastaa potilaan painoa kiloina. Esimerkiksi 70 kg:n painoinen potilas tarvitsee 70 ml masimoreliinisuspensiota.

Paastoa ja raskaan ruumiillisen rasituksen välttämistä koskeva arviointi

Ennen Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen käyttöä on tärkeää varmistaa, että potilas on paastonnut vähintään 8 tuntia ja että hän on välttänyt raskasta ruumiillista rasitusta 24 tunnin ajan ennen testiä, sillä nämä kumpikin voivat vaikuttaa kasvuhormonipitoisuuksiin. Jos jompikumpi näistä tiloista ei toteudu, kasvuhormonistimulaatiokoe on siirrettävä toiseen päivään.

Kokeen aikana potilaan on oltava ravinnotta verinäytteiden ottamisen loppuun asti. Potilas saa nauttia enintään 100 ml hiilihapotonta vettä yhden tunnin sisällä ennen annosta sekä yhden tunnin sisällä annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pitkäaikaiskäyttö

Masimoreliini on tarkoitettu kerta-annokseksi diagnostiseen kokeeseen. Tietoja ei ole saatavilla masimoreliinin turvallisuudesta ja vaikutuksista pitkäaikaiskäytössä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen sen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Masimoreliinin koetulosten tulkitseminen

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että suurimmilleen stimuloitu seerumin kasvuhormonipitoisuus alle 2,8 ng/ml (45, 60 ja 90 minuutin aikapisteissä) masimoreliinin annon jälkeen vahvistaa aikuisten kasvuhormonin puutoksen diagnoosin. Muiden kasvuhormonistimulaatiokokeiden tavoin myös masimoreliinikokeen tuloksia on aina tulkittava kaikkien potilaalle tehtyjen diagnostisten selvitysten pohjalta.

Masimoreliinin turvallisuutta ja diagnostista suorituskykyä ei ole varmistettu sellaisten potilaiden hoidossa, joiden painoindeksi on $> 40 \text{ kg/m}^2$. Masimoreliinin indusoima kasvuhormonin vapautuminen oli vähäisempää potilailla, joilla oli suurempi painoindeksi. Masimoreliinistimulaatiokoe (MAC) ja insuliinirasituskoe (ITT) olivat diagnostiselta suorituskyvyltään vertailukelpoisia potilailla, joilla oli suuri painoindeksi enintään 40 kg/m^2 .

Masimoreliinin raja-arvoa ei ole varmistettu siirtymävaiheessa myöhäisestä puberteetista täydelliseen kypsään aikuisuuteen. MAC ja ITT olivat diagnostiselta suorituskyvyltään vertailukelpoisia 18–25-vuotiailla potilailla.

QTc-ajan pidentyminen

Kliinisen tutkimuksen aikana havaittiin kaksi ohimenevää EKG:n poikkeavuutta yhdellä tutkittavalla; niiden ilmoitettiin olevan vakavia mahdollisia haittavaikutuksia. Näitä EKG:n poikkeavuuksia olivat T-aallon poikkeavuudet ja QT-ajan pidentyminen.

Masimoreliini pidentää korjattua QT-aikaa (QTc) noin 11 ms:lla; tämän mekanismi on tuntematon (ks. myös kohta 5.1). QT-ajan pidentyminen voi johtaa kääntyvien kärkien tyyppiseen kammiotakykardiaan. Tämä riski suurenee QT-ajan pidentyessä. Kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. myös kohta 4.5). Masimoreliinin käytössä on oltava varovainen hoidettaessa potilaita, joilla on proarytmialle altistava tila (esim. aiempi sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta tai EKG:ssä pidentynyt QTc-aika, jonka määritelmänä on $\text{QTc} > 500 \text{ ms}$). Tällaisille potilaille EKG-mittaus ennen masimoreliinin antoa ja 1 tunti, 2 tuntia, 4 tuntia ja 6 tuntia masimoreliinin annon jälkeen saattaa olla aiheellista. Jos potilaalla tiedetään olevan synnynnäinen tai hankittu pitkä QT -oireyhtymä tai jos potilaalla on aiemmin ollut kääntyvien kärkien takykardiaa, masimoreliinin käyttöä voidaan harkita ainoastaan sydän- ja verisuonisairauksiin erikoistuneessa yksikössä.

Kasvuhormonihoidon tai suoraan aivolisäkkeen somatotropiinin eritykseen vaikuttavien lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen

Kasvuhormonien (GH, somatotropiini) korvaushoitoa tai suoraan aivolisäkkeen somatotropiinin eritykseen vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. somatostatiinianalogeja, klonidiinia, levopodaa ja dopamiiniagonisteja) käytäviä potilaita on kehoitettava keskeyttämään kyseinen hoito vähintään yksi kuukausi ennen masimoreelin koeannoksen saamista. Eksogeeninen kasvuhormoni tai suoraan aivolisäkkeeseen vaikuttavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa aivolisäkkeen kasvuhormonin eritykseen ja johtaa epäluotettaviin kasvuhormonistimulaation tuloksiin (ks. myös kohta 4.2 ja kohta 4.5).

Potilaat, joilla on muihin hormoneihin kuin kasvuhormoniin (GH) vaikuttava puutos

Potilaille, joilla on muihin hormoneihin kuin kasvuhormoniin vaikuttava puutos (esim. lisämunuaisen, kilpirauhasen ja/tai sukupuolirauhasen vajaatoiminta, diabetes insipidus), on annettava riittävä muiden puuttuvien hormonien korvaushoito ennen kasvuhormonistimulaatiokokeen tekemistä, jotta vältetään stimulaation epäonnistuminen sekundaarisen kasvuhormonin puutoksen takia.

Potilaat, joilla on Cushingin tauti tai joilla on suprafysiologinen glukokortikoidihoito

Kortisolin liikaerityksellä on merkittävä vaikutus hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin. Siten kokeen diagnostinen suorituskyky voi heikentyä potilailla, joilla on Cushingin tauti tai joilla on

suprafysiologinen glukokortikoidihoito (esim. systeemisesti annettu hydrokortisoniannos yli 15 mg/m²/vrk), ja johtaa virheellisiin positiivisiin koetuloksiin.

Oraalisen biologisen hyötyosuuden ja plasman masimoreliinipitoisuuden suurenemisen mahdollisuus voimakkaiden CYP3A4:n tai P-gp:n estäjien käytön yhteydessä

Lääkeyhteisvaikutustutkimuksia CYP3A4:n tai P-gp:n estäjien kanssa ei ole tehty. Oraalisen biologisen hyötyosuuden ja plasman masimoreliinipitoisuuden suurenemisen mahdollisuutta voimakkaiden CYP3A4:n tai P-gp:n estäjien käytön yhteydessä ei voida poissulkea. Ei tiedetä, voivatko tällaiset mahdolliset yhteisvaikutukset vaikuttaa QTc-aikaan (ks. edellä). Nykyisen tietämyksen perusteella on epätodennäköistä, että tämä mahdollisuus heikentäisi kokeen spesifisyyttä.

Virheellisten positiivisten koetulosten mahdollisuus voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden käytön yhteydessä

Voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden samanaikainen käyttö voi pienentää plasman masimoreliinipitoisuuksia merkittävästi ja siten johtaa virheellisiin positiivisiin koetuloksiin (ks. myös kohta 4.5). Voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden käyttö on keskeytettävä ennen kokeen tekemistä; viisi kertaa eliminaation puoliintumisaika voidaan pitää lääkeaineen poistumisaikana.

Virheellisen negatiivisen tuloksen mahdollisuus äskettäin alkaneessa hypotalamuksen sairaudessa

Hypotalamuksen vioittuman aiheuttamaa aikuisten kasvuhormonin (GH) puutosta ei ehkä havaita sairauden varhaisessa vaiheessa. Masimoreliini vaikuttaa hypotalamuksesta alavirtaan, ja masimoreliinin stimuloima kasvuhormonivarojen vapautuminen aivolisäkkeen etulohkosta voi saada aikaan virheellisen negatiivisen tuloksen varhaisessa vaiheessa hypotalamuksen vioittumassa. Kokeen uusiminen voi olla aiheellista tällaisessa tilanteessa.

Tietoa laktoosista ja natriumista

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tulisi käyttää tätä lääkevalmistetta vain, jos kokeen odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski, joka liittyy enimmäissaantiin 1 691,8 mg laktoosia per annospussi.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Masimoreliini metaboloituu pääasiassa CYP3A4 -ensyymin välityksellä *in vitro*. CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto voi suurentaa plasman masimoreliinipitoisuutta, mikä voi puolestaan suurentaa plasman kasvuhormonipitoisuuksia. Nykyisen tietämyksen perusteella on epätodennäköistä, että tämä heikentäisi kokeen spesifisyyttä.

CYP3A4:n induktorin (kuten karbamatsepiini, dabrafenibi, efavirensi, entsalutamidi, eslikarbatsepiini, fosfentyoiini, lumakaftori, modafiniili, nevirapiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fentyoiini, pioglitatsoni, pitolisantti, primidoni, rifabutiini, rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) anto voi pienentää plasman masimoreliinipitoisuuksia, mikä voi vaikuttaa kokeen diagnostiseen suorituskykyyn. Näin ollen niitä on vältettävä. Viisi kertaa eliminaation puoliintumisaika voidaan pitää riittävänä CYP3A4:n induktorin poistumisaikana ennen kokeen tekemistä (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

Kasvuhormonin vapautumiseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Seuraavat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa diagnostisen kokeen tarkkuuteen. Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. myös kohta 4.2 ja kohta 4.4):

- lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat suoraan kasvuhormonin erittymiseen aivolisäkkeestä (kuten somatostatiini, insuliini, glukokortikoidit ja syklo-oksigenaasin estäjät, kuten asetyylisalisyylihappo ja indometasiini)
- lääkevalmisteet, jotka voivat suurentaa tilapäisesti kasvuhormonipitoisuuksia (kuten klonidiini, levodopa ja insuliini)
- lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää kasvuhormonin vastetta masimoreliinille (kuten muskariinireseptorin antagonistit: atropiini; kilpirauhaslääkkeet: propyyliotiourasiili; kasvuhormonilääkkeet).

Kasvuhormonilääkkeiden käyttö on keskeytettävä vähintään yhdeksi kuukaudeksi ennen masimoreliinin antoa.

Riittävää lääkeaineen poistumisaikaa (viisi kertaa eliminaation puoliintumisaika) suositellaan ennen masimoreliinin antoa.

Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa

On vältettävä masimoreliinin samanaikaista antoa sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (psykoosilääkkeet (esim. klooripromatsiini, haloperidoli), antibiootit (esim. moksifloksasiini, erytromysiini, klaritromysiini), luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini) ja luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, prokainamidi, sotaloli) tai muut kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavat lääkkeet) (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittävää ehkäisymenetelmää, kun masimoreliinia annetaan.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja masimoreliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollisesta riskistä ihmisille ei ole tietoa. Masimoreliinin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö masimoreliini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai pidättäytyäänkö masimoreliinin käytöstä ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole vaikutuksesta eläinten (ks. kohta 5.3) tai miesten ja naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jotkut masimoreliinia ottaneet potilaat ovat ilmoittaneet heitehuimauksesta. Jos potilas ilmoittaa heitehuimauksesta, häntä on kehotettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset, joista ilmoitettiin 154 potilaalla tehdyssä tutkimuksessa 052 (ks. kohta 5.1), olivat dysgeusia (5 %), päänsärky, uupumus, pahoinvointi (kukin 3 %), heitehuimaus (2 %) sekä vatsakipu, ripuli, kuumotus, palelu, nälkä, sydämentykytys, sinusbradykardia, uneliaisuus, jano, vapina ja huimaus (kukin 1 %). Ilmoitetut haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä ja lyhytkestoisia eikä erityistä hoitoa tarvittu.

Taulukko haittavaikutuksista

052-tutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa MedDRAn elinluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRAn elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto	Dysgeusia (karvas/metallinen maku) Heitehuimaus Päänsärky	Uneliaisuus Vapina	
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus	
Sydän		Sydämentykytys Sinusbradykardia	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä Epänormaali T-aalto EKG:ssä
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli	Vatsakipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Kuumotus	Palelu Nälkä Jano	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen elektrofysiologia

Kliinisen tutkimuksen aikana havaittiin kaksi ohimenevää EKG:n poikkeavuutta yhdellä tutkittavalla; niiden ilmoitettiin olevan vakavia mahdollisia haittavaikutuksia. Näitä EKG:n poikkeavuuksia olivat T-aallon poikkeavuudet ja QT-ajan pidentyminen (ks. myös kohta 4.4).

Masimoreliinin vaikutuksia EKG-muuttujiin tutkittiin erityisessä perusteellisessa QT-tutkimuksessa, jossa käytettiin masimoreliinin hoitoannosta suurempaa annosta (2 mg/kg), ja suuremman kertaannoksen tutkimuksessa, jossa käytettiin kolmea masimoreliinin annostasoa (0,5 mg/kg, 1 mg/kg ja 2 mg/kg). Masimoreliini pidentää korjattua QT-aikaa (QTc) noin 11 ms:lla (ks. myös kohta 5.1). Havaitun QTcF-ajan pitenemisen mekanismia ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Erityisiä yliannostuksen jälkeisiä suosituksia ei anneta. Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Yliannostuksen muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. EKG:tä on seurattava, jos potilaan QTc > 500 ms (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset aineet, aivolisäkkeen toimintakokeet, ATC-koodi: V04CD06

Vaikutusmekanismi

Masimoreliini on suun kautta otettava peptidomimeetti, jolla on greliinin kaltainen kasvuhormonin (GH) eritystä lisäävä vaikutus. Masimoreliini stimuloi kasvuhormonin vapautumista aktivoimalla aivolisäkkeen ja hypothalamuksen greliinireseptoreita (GHSR).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvuhormonistimulaatio

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä annostutkimuksissa kasvuhormonin erityksen stimulaatio oli suurimmillaan masimoreliinin kerta-annoksen 0,5 mg/kg annon jälkeen. Kasvuhormonin enimmäispitoisuudet on todettu noin 45–60 minuuttia masimoreliinin annon jälkeen. Diagnostisessa tutkimuksessa, jossa masimoreliinia verrattiin insuliinirasituskokeeseen (ITT), stimuloitujen kasvuhormonipitoisuudet masimoreliinin jälkeen olivat keskimäärin 1,4 kertaa suurempia kuin ITT-kokeessa.

Sydämen elektrofysiologia

Masimoreliinin vaikutuksia EKG-muuttujiin tutkittiin erityisessä perusteellisessa QT-ajan tutkimuksessa, joka oli tutkimusasetelmaltaan kolmen annoksen vaihtovuoroinen tutkimus ja johon osallistui 60 tervettä koehenkilöä ja jossa tutkittiin masimoreliinin hoitoannosta suuremman annoksen (2 mg/kg eli neljä kertaa suositeltua annosta suurempi annos) vaikutuksia verrattuna lumelääkkeeseen ja moksifloksasiiniin. Tutkimus osoitti QTcF-ajan lähtötilanteeseen ja lumelääkkeeseen nähden korjatun keskimuutoksen (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja) olevan 9,6 ms (11,4 ms) 4 tuntia annoksen jälkeen (ks. myös kohta 4.4). Tämä ilmeni plasman masimoreliinin keskimääräisen huippupitoisuusajan (0,5 h) jälkeen. QTcF-ajan samankaltaista pitenemistä havaittiin myös suurenevan kerta-annoksen tutkimuksessa, jossa oli mukana kolme annostasoa (0,5 mg/kg, 1 mg/kg ja 2 mg/kg (vastaavasti kaksi ja neljä kertaa suositeltua annosta suuremmat annokset)). Kaikki kolme tutkittua annosta pidensivät QTcF-aikaa samansuuruisesti perusteellisessa QT-ajan tutkimuksessa, mikä viittaa annosriippuvaisten muutosten puuttumiseen. Havaitun QTcF-ajan pitenemisen mekanismia ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteiden diagnostinen teho osoitettiin satunnaistetussa, avoimessa, vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa (AEZS-130-052), jossa verrattiin masimoreliinikokeen (MAC) ja insuliinirasituskokeen (ITT) tulosten välistä vastaavuutta. Tutkimuksessa arvioitiin neljää eri ryhmää: kolmea aikuispotilaiden ryhmää, joiden kasvuhormonin puutoksen todennäköisyydet ennen koetta olivat erilaiset (ryhmä A (suuri todennäköisyys), ryhmä B (kohtalainen todennäköisyys), ryhmä C (pieni todennäköisyys)) ja terveiden verrokkien ryhmää (ryhmä D).

Sekä ITT- että MAC-kokeessa seerumin kasvuhormonipitoisuudet mitattiin 30, 45, 60 ja 90 minuutin kuluttua lääkevalmisteiden annosta. Koetuloksen katsottiin olevan positiivinen (todettiin kasvuhormonin

puutos (GHD)), jos stimulaation jälkeen havaittu kasvuhormonin huippupitoisuus seerumissa oli pienempi kuin ennalta määritetty raja-arvo 2,8 ng/ml MAC-kokeessa tai 5,1 ng/ml ITT-kokeessa.

Kasvuhormonipitoisuudet määritettiin keskitetysti IDS-iSYS-määrittelyllä (Immunodiagnostic Systems Ltd., Iso-Britannia).

MAC-kokeen suorituskyvyn arvioinnissa käytettiin ITT- ja MAC-kokeiden tulosten negatiivisen ja positiivisen vastaavuuden tasoa. Negatiivinen vastaavuus on niiden koehenkilöiden osuus, joilla on negatiivinen ITT (joilla ei ole kasvuhormonin puutosta ITT-kokeen mukaan) ja myös negatiivinen MAC-koe. Negatiivisen vastaavuuden ollessa suuri MAC-koe ei anna virheellistä diagnoosia siitä, että potilaalla, jolla ei ole kasvuhormonin puutosta ITT-kokeen mukaan, olisi kasvuhormonin puutos. Positiivinen vastaavuus on niiden koehenkilöiden osuus, joilla on positiivinen ITT (joilla on kasvuhormonin puutos ITT-kokeen mukaan) ja myös positiivinen masimoreliinikoe. Positiivisen vastaavuuden ollessa suuri MAC-koe ei anna virheellistä diagnoosia siitä, että potilaalla, jolla on kasvuhormonin puutos ITT-kokeen mukaan, ei olisi kasvuhormonin puutosta.

Kummankin kasvuhormonistimulaatiokokeen (GHST-kokeen) herkkyys ja spesifisyys arvioitiin siten, että kaikkien ryhmään A kuuluvien suurella todennäköisyydellä aikuisten kasvuhormonin puutoksesta kärsivien (AGHD) koehenkilöiden oletettiin olevan ”todellisia” AGHD-koehenkilöitä ja kaikkien ryhmän D terveiden kaltaistettujen koehenkilöiden ”todellisia” AGHD-negatiivisia koehenkilöitä.

Tulokset

Tässä tutkimuksessa 157 koehenkilöä teki vähintään yhden näistä kahdesta kokeesta; 59 % oli miehiä, 41 % naisia ja 86 % oli valkoihoisia. Mediaani-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli: 18–66 vuotta) ja painoindeksi 27,5 kg/m² (vaihteluväli: 16–40 kg/m²). Tietoja kummastakin kokeesta oli 140 koehenkilöstä: 38 (27 %) ryhmässä A, 37 (26 %) ryhmässä B, 40 (29 %) ryhmässä C ja 25 (18 %) ryhmässä D. Yksi 154 MAC-kokeesta (0,6 %) epäonnistui teknisen virheen takia ja 27 ITT-koetta 157:stä (17,2 %) epäonnistui, koska vaikean hypoglykemian induktio (ärsyke) ei onnistunut.

MAC- ja ITT-kokeiden välisen negatiivisen ja positiivisen vastaavuuden arviot koko tutkimuspopulaatiossa olivat 94 % ja 74 %; 95 %:n luottamusvälin alarajat olivat vastaavasti 85 % ja 63 %. MAC- ja ITT-kokeiden välinen negatiivinen ja positiivinen vastaavuus koehenkilöillä, joilla oli kohtalainen tai pieni riski (ryhmät B ja C), oli 93 % ja 61 %; 95 %:n luottamusvälin alarajat olivat vastaavasti 80 % ja 43 %. Nämä tulokset perustuvat kasvuhormonin huippupitoisuuksiin (kasvuhormonin enimmäispitoisuus kaikista mitatuista aikapisteistä).

Herkkyiden piste-estimaatit olivat 0,87–0,90 MAC-kokeessa ja 0,97–1,0 ITT-kokeessa sen mukaan, otettiin vaikeita vaikeita tietoja ei-kaltaistetuista ryhmän A koehenkilöistä. Arvioitu spesifisyys oli 0,96 kummassakin kasvuhormonistimulaatiokokeessa riippumatta siitä, otettiin vaikeita vaikeita tietoja ei-kaltaistetuista ryhmän A koehenkilöistä.

Toistettavuus tutkittiin 34 koehenkilön alaryhmässä, jossa koehenkilöt tekivät kaksi MAC-koetta. Ensimmäisen ja toisen kokeen tulokset olivat vastaavia 31 tapauksessa (91,2 %).

ITT-kokeen raja-arvon 3,0 mg/ml post hoc -analyysi

MAC-kokeen suorituskyvystä tehtiin ITT-kokeen raja-arvoon 3,0 ng/ml perustuva eksploratiivinen analyysi. Negatiivisen ja positiivisen vastaavuuden arviot olivat 95 % ja 86 %; 95 %:n luottamusvälin alarajat olivat vastaavasti 87 % ja 75 %. Toistettavuus oli 97 %. Herkkyiden piste-estimaatti oli 87 % ja spesifisyyden 96 % ei-kaltaistetuilta ryhmän A koehenkilöiltä.

052-tutkimuksessa ennalta määritetyt kummatkin ensisijaiset päätetapahtumat (negatiivisen vastaavuuden 95 %:n luottamusvälin alaraja \geq 75 %, positiivisen vastaavuuden 95 %:n luottamusvälin alaraja \geq 70 %) toteutuvat, kun ITT-kokeen raja-arvona on 3,0 ng/ml ja MAC-kokeen ennalta määritettynä raja-arvona on 2,8 ng/ml.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa kasvuhormonin puutoksen diagnosoinnissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Iäkkäät potilaat

Masimoreliinin farmakodynamiikkaa ei ole arvioitu riittävästi > 65-vuotiaiden iäkkäiden potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Masimoreliini imeytyi nopeasti, ja masimoreliinin huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) havaittiin noin 30–70 minuutin kuluttua siitä, kun masimoreliinia annettiin suun kautta 0,5 mg/kg vähintään 8 tunnin paastoamisen jälkeen. Nestemäinen ateria pienentää C_{\max} -arvoa 0,42-kertaisesti ja AUC-arvoa 0,5-kertaisesti.

Ensikierron metabolia CYP3A4-entsyymien välityksellä voi rajoittaa oraalista biologista hyötyosuutta (ks. kohta 4.5).

Jakautuminen

Masimoreliini sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin vähenee pitoisuuksien suuretessa: 78 %:sta pitoisuudella 0,1 μM 62 %:iin pitoisuudella 10 μM . Kliinisesti merkittäväällä pitoisuudella 0,1 μM (kliininen $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{noin } 0,02 \mu\text{M}$) masimoreliinin sitoutumaton fraktio ihmisen plasmassa on 22 %.

Biotransformaatio

CYP3A4 on tärkein masimoreliinia metabolisoiva entsyymi. Masimoreliinin metaboliittitutkimuksissa ei havaittu yhtään metaboliitteja.

Eliminaatio

Ihmisen maksan mikrosomitutkimuksessa *in vitro* havaittiin, että CYP3A4 on tärkein masimoreliinia metabolisoiva entsyymi.

Masimoreliinin eliminaation keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($T_{1/2}$) oli 4,1 tuntia.

FK/FD-suhde

Kasvuhormonin vapautuminen oli annoksesta riippuvaista masimoreliinin suun kautta annon jälkeen.

Masimoreliiniannos 0,5 mg/kg sai aikaan kasvuhormonin maksimalisen vapautumisen.

Kasvuhormonin maksimaalinen vapautuminen todettiin plasman masimoreliinipitoisuuksilla $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Erytispotilasryhmät

Masimoreliinin farmakokinetiikkaa pediatristen potilaiden tai munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Iäkkäistä potilaista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tutkimuksia karsinogeenisuuden sekä lisääntymistä ja kehitystä koskevien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Krospovidoni tyyppi A
Sakkariinatriumdihydraatti
Natriumstearyyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton annospussi

Annospussin kesto aika on 4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu suspensio

Suspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta.
Ylimääräinen suspensio on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
Säilytys jääkaapissa (2–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisältö

Yksi pahvikotelossa oleva LDPE/Al/LDPE/paperi-annospussi, jossa on 1 817 mg rakeita.

Yksi pahvikotelo sisältää yhden annospussin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa valmistella ja annostella suspension.

Tarvittavat tarvikkeet: Macimorelin Aeterna Zentaris -annospussi, vesijohtovettä dekantterilasissa, mitta-asteikolla varustettu lasinen tai läpinäkyvä muovinen astia, sekoitusväline, mitta-asteikolla varustettu 50 ml:n ruisku ilman neulaa, juomalasi

Vaihe 1

Punnitse potilas.

Vaihe 2

Määritä tarvittavien annospussien määrä potilaan painon perusteella: yksi annospussi riittää enintään 120 kg painavalle potilaalle, kaksi annospussia tarvitaan, jos potilas painaa yli 120 kg.

Vaihe 3

Lisää vaadittu vesimäärä mitta-asteikolliseen lasiseen tai läpinäkyvään muoviseen astiaan. Liuota koko annospussin sisältö veteen: yksi annospussi 120 ml:aan ja kaksi annospussia 240 ml:aan.

Sekoita suspensiota varovasti 2 minuutin ajan (pieni määrä liukenemattomia hiukkasia jää tehden suspension hieman sameaksi). Suspensiota on sekoitettava, kunnes se on hieman sameaa eikä astian pohjalla ole hiukkasia. Suspensiota on sekoitettava uudestaan, jos astian pohjalle muodostuu hiukkasia esimerkiksi silloin, kun suspensio on jätetty seisomaan vähäksi aikaa.

Vaihe 4

Määritä suositeltuun masimoreliiniannokseen 0,5 mg/kg tarvittava suspensiomäärä. Suspensiomäärä millilitroissa vastaa potilaan painoa kilogrammoissa. Esimerkiksi 70 kg:n painoinen potilas tarvitsee 70 ml masimoreliinisuspensiota.

Mittaa vaadittu määrä mitta-asteikollisella 50 ml:n ruiskulla, jossa ei ole neulaa.

Siirrä mitattu määrä juomalasiin.

Vaihe 5

Anna potilaan juoda koko juomalasin sisältö 30 sekunnin kuluessa.

Suspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta. Ylimääräistä suspensiota ei saa säilyttää vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vaihe 6

Ota laskimoverinäyte kasvuhormonin määrittystä varten 45, 60 ja 90 minuutin kuluttua annosta.

Vaihe 7

Valmista plasma- tai seeruminäytteet ja lähetä ne laboratorioon kasvuhormonin määrittystä varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1337/001

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
masimoreliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää masimoreliiniasetaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa masimoreliinia.
1 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 500 mikrogrammaa masimoreliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
1 annospussi (1 817 mg rakeita)

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Käyttökuntoon saatettu suspensio:

Suspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Aeterna Zentaris GmbH
D-60314 Frankfurt am Main, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1337/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg rakeet oraalisuspensiota varten
masimoreliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Sisältää masimoreliiniasetaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa masimoreliinia
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 500 mikrogrammaa masimoreliinia millilitrassa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi
1 817 mg rakeita

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta käyttövalmiiksi liuottamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Käyttökuntoon saatettu suspensio:
Suspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Aeterna Zentaris GmbH

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1337/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle/käyttäjälle

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg rakeet oraalisuspensiota varten, annospussi masimoreliini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin otat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Macimorelin Aeterna Zentaris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta annetaan
3. Miten Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Macimorelin Aeterna Zentaris on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen sisältämä vaikuttava aine on masimoreliini. Masimoreliini toimii luonnollisen hormonin tavoin ja saa aivolisäkkeen vapauttamaan kasvuhormonia verenkiertoon.

Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta käytetään aikuisille. Sen avulla testataan elimistön kyky tuottaa kasvuhormonia. Sitä käytetään silloin, kun lääkäri arvelee, ettei sinulla ole tarpeeksi kasvuhormonia (aikuisten kasvuhormonin puutos). Tämä ei ole hoito potilaille, joilla ei ole tarpeeksi kasvuhormonia, vaan koe, joka auttaa lääkäriä toteamaan tämän tilan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta annetaan

Sinulle ei saa antaa Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta

- jos olet allerginen masimoreliinille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Koetulosten luotettavuuden varmistamiseksi sinun on noudatettava seuraavia ohjeita:

- Paastoaminen – sinun on oltava syömättä vähintään 8 tuntia ennen testiä ja testin aikana.
- Ruumiillinen rasitus – vältä raskasta liikuntaa 24 tuntia ennen testiä.
- Juominen – saat juoda enintään 100 ml hiilihapotonta vettä yhden tunnin sisällä ennen masimoreliinin nauttimista ja yhden tunnin sisällä sen jälkeen.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa

- jos olet äskettäin saanut kasvuhormonia (somatotropiinia) tai muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat aivolisäkkeen kasvuhormonin eritykseen. Sinun on lopetettava tällainen hoito vähintään 1 kuukausi ennen testiä.
- jos olet äskettäin saanut hoitoa Cushingin tautiin (sairaus, joka johtaa suuriin kortisolihormonin pitoisuuksiin) tai jos saat suuren annoksen hydrokortisonilääkettä, sillä testi voi johtaa virheellisiin positiivisiin testituloksiin.
- jos sinulla on jonkin muun hormonin (esim. kortisolin, kilpirauhas- tai sukupuolihormonin, vasopressiinin (vesitystaudissa (diabetes insipidus)) puutos; nämä on korvattava riittävästi ennen kasvuhormonin puutoksen testaamista. Muiden hormonien puutokset hoitamattomana voivat johtaa kasvuhormonin stimulaatiokokeen epätarkkoihin tuloksiin.
- jos sinulla on sydänsairaus tai rytmihäiriöitä (kuten synnynnäinen tai hankittu pitkä QT - oireyhtymä tai aiemmin ilmennyt nk. kääntyvien kärkien takykardia). Macimorelin Aeterna Zentaris voi aiheuttaa muutoksia EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä), kuten QT-ajan pitenemistä, johon liittyy suurentunut rytmihäiriöriski. Jos tällaisia muutoksia ilmenee, ne ovat lyhytkestoisia eivätkä ne kestä pitkään.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Macimorelin Aeterna Zentaris on tarkoitettu kerta-annokseksi diagnostiseen kokeeseen. Masimoreliinin turvallisuudesta ja vaikutuksista pitkäaikaiskäytössä ei ole saatavilla tietoja.

Mahdollisen uusintakokeen tarve sairauden varhaisessa vaiheessa

Jos aikuisten kasvuhormonin puutos on alkanut äskettäin tai jos se johtuu hypotalamus-nimisen aivojen osan vauriosta, koetulos voi olla negatiivinen, vaikka sinulla olisikin kyseinen sairaus. Tällaisessa tilanteessa uusintakoe voi olla tarpeen.

Lapset ja nuoret

Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta ei saa käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden ryhmien hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Macimorelin Aeterna Zentaris

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä, jotka voivat muuttaa sydänrytmiä, kuten

- psykoosiläkkeet (kuten klooripromatsiini, haloperidoli)
- infektio-läkkeet (antibiootit, kuten erytromysiini, klaritromysiini, moksifloksasiini)
- sydänrytmin korjaamiseen tarkoitettuja lääkkeitä (rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni, prokainamidi, kinidiini, sotaloli)
- muut lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa tai aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa.

Kerro lääkärille, jos otat lääkkeitä, jotka voivat voimistaa masimoreliinin hajoamista, kuten

- epilepsialäkkeet (karbamatsiini, eslikarbatsepiini, fosfenytoiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni)
- uniläkkeet (modafiniili, pitolisantti)
- lievän tai kohtalaisen masennustilan hoitoon käytettävä rohdosvalmiste (mäkikuisma (*Hypericum perforatum*))
- kystisen fibroosin lääke (lumakaftori)
- infektio-läkkeet (antibiootit, kuten rifabutiini, rifampisiini)
- HIV-läkkeet (efivirensi, nevirapiini)
- tyypin 2 diabeteslääke (pioglitasoni)
- syöpäläkkeet (dabrafenibi, entsalutamidi).

Kerro lääkärille, jos otat lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa diagnostisen kokeen tarkkuuteen. Vältä seuraavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä:

- lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa suoraan aivolisäkkeen kasvuhormonin eritykseen, kuten somatostatiini, insuliini, glukokortikoidit, asetyylisalisyylihappo, indometasiini
- lääkkeet, jotka voivat suurentaa kasvuhormonipitoisuuksia, kuten klonidiini, levodopa, insuliini
- lääkkeet, jotka voivat heikentää kasvuhormonin vastetta masimoreliinille, kuten atropiini, propyylitourasiili, kasvuhormonilääkkeet.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella. Jos olet nainen, joka voi saada lapsia, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää varmistaaksesi, ettet ole raskaana kokeen aikana. Jos imetät tai aiot imettää, imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Kysy lääkäriltä, keskeytetäänkö imetys tai pidättydytäänkö masimoreliinikokeesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Macimorelin Aeterna Zentaris voi aiheuttaa heitehuimausta. Tällöin sinun ei tule ajaa tai käyttää koneita.

Macimorelin Aeterna Zentaris sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että et siedä joitakin sokereita, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkkeen ottamista.

Macimorelin Aeterna Zentaris sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta annetaan

Terveydenhuollon ammattilaisen on valvottava Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen valmistamista ja käyttöä. Tämän pakkausselosteen lopussa on ohjeet kokeen valmisteluun.

Sinulle kerrotaan koemenettelystä tässä pakkausselosteessa.

Sinun on paastottava vähintään 8 tunnin ajan ennen kuin sinulle annetaan Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta. Et saa harrastaa raskasta liikuntaa 24 tuntiin ennen testiä. Voit juoda enintään 100 ml hiilihapotonta vettä yhden tunnin sisällä ennen Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen nauttimista ja yhden tunnin sisällä sen jälkeen.

Annos:

Suositteltu annos on 0,5 mg Macimorelin Aeterna Zentaris -valmistetta painokiloa kohti.

Se vastaa 1 ml valmistusta suspensiota painokiloa kohti.

Sinun on juotava koko koeannos 30 sekunnin sisällä.

Sinulta otetaan kolme verinäytettä kasvuhormonin mittaamiseksi: yksi näyte 45, 60 ja 90 minuutin kuluttua koeannoksen ottamisesta.

Jos sinulle on annettu enemmän Macimorelin Aeterna Zentaris-valmistetta kuin pitäisi

Jos sinulle on annettu enemmän Macimorelin Aeterna Zentaris-valmistetta kuin pitäisi, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle. Yliannostuksen mahdollisia haittavaikutuksia voivat olla päänsärky, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä, sinulle tehdään EKG-mittaus.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä):

- karvas/metallinen maku (makuhäiriö)
- väsymys
- päänsärky
- pahoinvointi
- heitehuimaus
- ripuli
- kuumotus

Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä, eivätkä ne kestä pitkään. Ne yleensä häviävät ilman hoitoa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

- vatsakipu
- palelu
- nälkä
- sydämentykytys
- normaalia hitaampi sydämensyke (sinusbradykardia)
- uneliaisuus
- jano
- vapina
- huimaus

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa olevat tiedot eivät riitä arviointiin):

- sydänsähkökäyrän (EKG) muutokset

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Macimorelin Aeterna Zentaris -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Avaamaton annospussi

Annospussin kesto aika on 4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu suspensio

Suspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta.

Lääkärin tai sairaanhoitajan on hävitettävä jäljelle jäänyt suspensio paikallisten määräysten mukaisesti.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Macimorelin Aeterna Zentaris sisältää

- Vaikuttava aine on masimoreliini. Yksi annospussi sisältää masimoreliiniasetaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa masimoreliinia. 1 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältää 500 mikrogrammaa masimoreliinia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 alakohta ”Macimorelin Aeterna Zentaris sisältää laktoosia”), kolloidista vedetöntä piidioksidia, krospovidoni tyyppi A:ta, sakkariinatriumdihydraattia ja natriumstearyyliifumaraattia (ks. kohdan 2 alakohta ”Macimorelin Aeterna Zentaris sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Macimorelin Aeterna Zentaris -lääkevalmistetta saa valkoisina tai luonnonvalkoisina rakeina oraalisuspensiota varten. Yksi annospussi sisältää 1 817 mg rakeita. Yksi pahvikotelo sisältää yhden annospussin.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUS- JA KÄYTTÖOHJEET

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa valmistaa ja annostella suspension.

Tarvittavat tarvikkeet: Macimorelin Aeterna Zentaris -annospussi, vesijohtovettä dekanterilasissa, mitta-asteikolla varustettu lasinen tai läpinäkyvä muovinen astia, sekoitusväline, mitta-asteikolla varustettu 50 ml:n ruisku ilman neulaa, juomalasi

Vaihe 1

Punnitse potilas.

Vaihe 2

Määritä tarvittavien Macimorelin Aeterna Zentaris -annospussien määrä potilaan painon perusteella: yksi annospussi riittää enintään 120 kg painavalle potilaalla, kaksi annospussia tarvitaan, jos potilas painaa yli 120 kg.

Vaihe 3

Lisää vaadittu vesimäärä mitta-asteikolliseen lasiseen tai läpinäkyvään muoviseen astiaan. Liuota koko annospussin sisältö veteen: yksi annospussi 120 ml:aan ja kaksi annospussia 240 ml:aan.

Sekoita suspensiota varovasti 2 minuutin ajan (jää jäljelle pieni määrä liukenemattomia hiukkasia, mikä tekee suspensiosta hieman sameaa). Suspensiota on sekoitettava, kunnes se on hieman sameaa eikä astian pohjalla ole hiukkasia. Suspensiota on sekoitettava uudestaan, jos astian pohjalle muodostuu hiukkasia esimerkiksi silloin, kun suspensio on jätetty seisomaan vähäksi aikaa.

Vaihe 4

Määritä suositeltuun masimoreliiniannokseen 0,5 mg/kg tarvittava suspensiomäärä. Suspensiomäärä millilitroissa vastaa potilaan painoa kilogrammoissa. Esimerkiksi 70 kg:n painoinen potilas tarvitsee 70 ml masimoreliinisuspensiota.

Mittaa vaadittu määrä mitta-asteikollisella 50 ml:n ruiskulla, jossa ei ole neulaa.

Siirrä mitattu määrä juomalasiin.

Vaihe 5

Anna potilaan juoda koko juomalasin sisältö 30 sekunnin kuluessa.

Suspensio on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta. Ylimääräistä suspensiota ei saa säilyttää, vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vaihe 6

Ota laskimoverinäyte kasvuhormonin määrittystä varten 45, 60 ja 90 minuutin kuluttua annosta.

Vaihe 7

Valmista plasma- tai seeruminäytteet ja lähetä ne laboratorioon kasvuhormonin määrittystä varten.