

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg granulat för oral suspension i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml av den beredda suspensionen innehåller 500 mikrogram macimorelin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Innehåller laktosmonohydrat 1 691,8 mg per dospåse.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat för oral suspension i dospåse.
Vita till benvita granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Macimorelin Aeterna Zentaris är indicerat för att diagnostisera av tillväxthormonbrist (GHD) hos vuxna (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av Macimorelin Aeterna Zentaris måste övervakas av läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av att diagnostisera tillväxthormonbrist.

Dosering

Vuxen population

Dosen beräknas efter patientens kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är 500 mikrogram macimorelin per kg kroppsvikt av den beredda suspensionen, givet som en enstaka dos. Frisättningen av tillväxthormon ska utvärderas genom tre blodprov som tas 45, 60 och 90 minuter efter att läkemedlet administrerats.

Utsättning av behandling med tillväxthormon (GH) eller läkemedel som direkt påverkar hypofysens utsöndring av somatotropin

Patienter som får substitutionsbehandling med tillväxthormon (GH, somatotropin) eller läkemedel som direkt påverkar hypofysens utsöndring av somatotropin (t.ex. somatostatinanaloger, klonidin, levodopa och dopaminagonister) bör få rådet att avbryta sådan behandling minst 1 månad innan de får macimorelin. Dessa substanser kan leda till otillförlitliga resultat av GH-stimulering (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

Njur- och/eller leverinsufficiens

Säkerhet och effekt för macimorelin hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens har inte fastställts (se även avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga. Om macimorelin administreras till patienter med njur- och/eller leverinsufficiens kan det inte uteslutas att en ökad plasmakoncentration av macimorelin uppnås. Det är okänt om detta kan påverka QTc. EKG-kontroller kan vara indicerade innan macimorelin administreras och 1 timme, 2 timmar, 4 timmar och 6 timmar efter administrering av macimorelin (se även avsnitt 4.4). Baserat på nuvarande kunskap är det inte troligt att denna potential minskar testets specificitet.

Äldre

Utsöndringen av tillväxthormon minskar normalt med åldern. Macimorelins effekt för patienter som är äldre än 65 år har inte fastställts. Hos patienter i åldrarna upp till 60 år hade MAC och ITT jämförbara diagnostiska prestanda. I åldersgruppen mellan 60 och 65 år krävs inget separat cut off-värde enligt de få tillgängliga uppgifterna.

Pediatrik population

Macimorelins säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts (se även avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning

Macimorelin Aeterna Zentaris granulat ska beredas med vatten och måste användas inom 30 minuter efter beredningen. Den beredda suspensionen ska administreras via munnen till patienter som ska vara fastande i minst 8 timmar och som inte har utövat hård fysisk aktivitet 24 timmar före testet, eftersom både mat och fysisk aktivitet kan påverka halterna av tillväxthormon.

Antalet testdospåsar som behövs beror på kroppsvikten. En dospåse behövs för en patient ≤ 120 kg, två dospåsar behövs om patienten väger mer än 120 kg. Hela innehållet i en dospåse ska lösas upp i 120 ml, eller i tillämpliga fall två dospåsar som upplöses i 240 ml.

Den volym suspension i ml som behövs för den rekommenderade dosen av macimorelin på 0,5 mg/kg motsvarar patientens kroppsvikt i kg. Som exempel behöver en patient på 70 kg 70 ml suspension av macimorelin.

Bedömning av fasta och avsaknad av föregående hård fysisk aktivitet

Innan Macimorelin Aeterna Zentaris används är det viktigt att se till att patienten har fastat i minst 8 timmar och inte har utövat hård fysisk aktivitet 24 timmar före testet, eftersom både mat och fysisk aktivitet kan påverka halterna av tillväxthormon. Om något av dessa villkor inte är uppfyllt måste det tillväxthormonstimulerande testet planeras om till en ny testdag.

Patienten måste fortsätta fasta under testet ända till blodprovstagningens slut. Ett vätskeintag på högst 100 ml icke kolsyrat vatten tillåts både inom 1 timme före dosen och inom 1 timme efter dosen (se avsnitt 4.4).

Långvarig användning

Macimorelin är indicerat som ett diagnostiskt engångstest. Det finns ingen tillgänglig information om macimorelins säkerhet och effekter under långvarig användning.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tolkning av testresultaten för macimorelin

Kliniska studier har visat att en maximalt stimulerad GH-halt i serum på mindre än 2,8 ng/ml (vid tidpunkterna 45, 60 och 90 minuter) efter administrering av macimorelin ger en bekräftelse på en diagnos av tillväxthormonbrist hos vuxna. Liksom för alla GH-stimuleringsstester ska också testresultaten med macimorelin alltid tolkas utifrån resultatet av alla undersökningar inom det diagnostiska utvecklingsarbetet för en patient.

Macimorelins säkerhet och diagnostiska prestanda har inte fastställts för patienter med BMI > 40 kg/m². Macimorelin-inducerad GH-frisättning var lägre hos patienter med högre BMI. Hos patienter med ett högt BMI på upp till 40 kg/m² hade MAC och ITT jämförbara diagnostiska prestanda.

Cut off-värdet för macimorelin har inte fastställts i övergångsperioden från sen pubertet till fullvuxen mognad. Hos patienter i åldern mellan 18 och 25 år hade MAC och ITT jämförbara diagnostiska prestanda.

QTc-förlängning

Under den kliniska utvecklingen sågs två övergående EKG-avvikelser hos en försöksperson, vilket rapporterades som möjliga svåra biverkningar. Dessa EKG-avvikelser bestod av T-vågsavvikelser och QT-förlängning.

Macimorelin ökar det korrigerade QT (QTc) intervallet med cirka 11 ms genom en okänd mekanism (se även avsnitt 5.1). QT-förlängning kan leda till utveckling av kammartakykardi av typen torsade de pointes, där risken ökar med den ökande graden av förlängning. Samtidig användning med läkemedel som är kända inducerare av torsades de pointes ska undvikas (se även avsnitt 4.5). Macimorelin ska användas med försiktighet till patienter med proarytmiskt tillstånd (t.ex. tidigare hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller förlängt EKG QTc-intervall, definierat som QTc > 500 ms). För sådana patienter kan EKG-kontroller vara indicerade före administrering av macimorelin och 1 timme, 2 timmar, 4 timmar och 6 timmar efter administrering av macimorelin. För patienter med kongenitalt eller förvärvat förlängt QT-syndrom och för patienter med tidigare torsades de pointes får användningen av macimorelin bara övervägas på en kardiovaskulär klinisk enhet.

Utsättning av behandling med tillväxthormon (GH) eller läkemedel som direkt påverkar hypofysens utsöndring av somatotropin

Patienter som får ersättningsbehandling med tillväxthormon (GH, somatotropin) eller läkemedel som direkt påverkar hypofysens utsöndring av somatotropin (t.ex. somatostatinanaloger, klonidin, levodopa och dopaminagonister) bör få rådet att avbryta sådan behandling minst 1 månad innan de får macimorelin. Exogent GH eller läkemedel som direkt påverkar hypofysen kan påverka hypofysens somatotropiska funktion och leda till osäkra resultat av GH-stimulering (se även avsnitt 4.2 och avsnitt 4.5).

Patienter med en brist som påverkar andra hormon än tillväxthormon (GH)

Patienter med en brist som påverkar andra hormon än GH (t.ex. binjure-, tyreoida- och/eller gonadinsufficiens, diabetes insipidus) ska få lämplig ersättning med de andra bristande hormonerna innan något test utförs för stimulering av GH-brist, för att utesluta en misslyckad stimulering på grund av sekundär GH-brist.

Patienter med Cushings sjukdom eller de som får suprafysiologisk behandling med glukokortikoider

Hyperkortisolism utövar en betydande effekt på hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln. Testets diagnostiska prestanda kan därför vara påverkad hos patienter med Cushings sjukdom eller de som får suprafysiologisk behandling med glukokortikoider (t.ex. systemisk administrering av hydrokortison doser (eller motsvarande) över 15 mg/m²/dag) och leda till falskt positiva testresultat.

Potential för ökad oral biotillgänglighet och plasmakoncentration av macimorelin vid användning av starka CYP3A4/P-gp-hämmare

Inga studier av läkemedelsinteraktioner med CYP3A4/P-gp-hämmare har utförts. En potential för ökad oral biotillgänglighet och koncentration av macimorelin i plasma vid användning av starka CYP3A4/P-gp-hämmare kan inte uteslutas. Det är inte känt om sådana potentiella interaktioner också kan påverka QTc (se ovan). Baserat på nuvarande förståelse är det inte troligt att denna potential minskar testets specificitet.

Potential för falskt positiva testresultat vid användning av starka CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare med Macimorelin Aeterna Zentaris kan orsaka signifikant sänkta halter av macimorelin i plasma och därigenom leda till ett falskt positivt resultat (se även avsnitt 4.5). Starka CYP3A4-inducerare ska sättas ut och en utsättningstid på fem halveringstider för eliminering ska övervägas innan testet administreras.

Potential för falskt positiva testresultat vid nyligen debuterad hypotalamus-sjukdom

Tillväxthormonbrist (GH-brist) hos vuxna orsakad av en hypotalamuslesion kanske inte upptäcks tidigt i sjukdomsprocessen. Macimorelin verkar nedströms från hypotalamus och macimorelin-stimulerad frisättning av lagrade GH-reserver från hypofysens framlob kan ge ett falskt negativt resultat i ett tidigt stadium när lesionen involverar hypotalamus. I denna situation kan upprepade tester behövas.

Information om laktos och natrium

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos ska bara ta detta läkemedel om den förväntade nyttan av testet är klart större än den potentiella risken vid ett intag av högst 1 691,8 mg laktos per dospåse.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dospåse, det vill säga det är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Macimorelin metaboliseras främst av CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av macimorelin i plasma, och detta kan i sin tur ge högre GH-halter i plasma. Baserat på nuvarande förståelse är det inte troligt att detta minskar testets specificitet.

Administrering av en CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslikarbazepin, fosfenytoin, lumakافتor, modafinil, nevirapin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pioglitazon, pitolisant, primidon, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan minska plasmakoncentrationerna av macimorelin och påverka testets diagnostiska prestanda och ska därför undvikas. En tillräcklig utsättningstid på fem halveringstider för eliminering av CYP3A4-induceraren före testets administrering rekommenderas (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts på människa.

Läkemedel som påverkar frisättningen av tillväxthormon

Följande läkemedel kan påverka riktigheten av det diagnostiska testet. Samtidig användning ska undvikas med (se även avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4)

- läkemedel som direkt påverkar hypofysens utsöndring av tillväxthormon (t.ex. somatostatin, insulin, glukokortikoider och cyklooxygenashämmare såsom acetylsalicylsyra eller indometacin),

- läkemedel som kan övergående höja tillväxthormonkoncentrationerna (t.ex. klonidin, levodopa och insulin),
- läkemedel som kan hämma tillväxthormonsvaret på macimorelin (t.ex. muskarinantagonister: atropin, sköldkörtelhämmande läkemedel: propyltiouracil och läkemedel med tillväxthormon).

Läkemedel med tillväxthormon ska sättas ut minst 1 månad före administrering av macimorelin. Tillräcklig utsättningstid (fem halveringstider för eliminering) för läkemedel före administreringen av macimorelin rekommenderas.

Läkemedel med potential att inducera torsades de pointes

Samtidig administrering av macimorelin med läkemedel med potential att inducera torsades de pointes (antipsykotika, t.ex. klorpromazin, haloperidol, antibiotika (t.ex. moxifloxacin, erytromycin, klaritromycin), antiarytmi klass Ia (t.ex. kinidin), och klass III (t.ex. amiodaron, prokainamid, sotalol) eller andra läkemedel som kan inducera torsades de pointes) ska undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda lämpliga preventivmedel vid tiden för administreringen av macimorelin.

Graviditet

Det finns inga data för användningen av macimorelin hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Macimorelin rekommenderas inte under graviditeten.

Amning

Det är okänt om macimorelin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa. En risk för det diande barnet kan inte uteslutas. Det är nödvändigt att besluta om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med macimorelin ska avstås från, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot testets nytta för modern.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om djurfertilitet (se avsnitt 5.3) eller manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Macimorelin Aeterna Zentaris har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel har rapporterats av vissa patienter som tagit macimorelin. Om en patient rapporterar yrsel som biverkning ska patienten instrueras att varken framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i samband med Macimorelin Aeterna Zentaris som rapporterades i studie 052 (se avsnitt 5.1) på 154 patienter var dysgeusi (5 procent), huvudvärk, trötthet, illamående (var och en 3 procent), yrsel (2 procent), samt buksmärta, diarré, värmekänsla, köldkänsla, hunger, hjärtklappning, sinusbradykardi, somnolens, törst, tremor och svindel (var och en 1 procent). Totalt sett var de rapporterade biverkningarna oftast av lindrig intensitet och kortvariga utan något specifikt behandlingsbehov.

Sammanfattande tabell över biverkningar

De biverkningar som rapporterades i studie 052 anges nedan utifrån systemorganklass och frekvenskategori enligt MedDRA: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi (bitter/metallisk smak) Yrsel Huvudvärk	Somnolens Tremor	
Öron- och balansorgan		Svindel	
Hjärtat		Hjärtklappning Sinusbradykardi	EKG med QT-förlängning Avvikande T-våg på EKG
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Buksmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Värmekänsla	Köldkänsla Hunger Törst	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtats elektrofysiologi

Under den kliniska utvecklingen sågs två övergående EKG-avvikelser hos en försöksperson, vilket rapporterades som möjliga svåra biverkningar. Dessa EKG-avvikelser bestod av T-vågsavvikelser och QT-förlängning (se även avsnitt 4.4).

Macimorelins effekter på EKG-parametrar undersöktes i en särskild, grundlig QT-studie av en supratherapeutisk dos av macimorelin (2 mg/kg) och i en studie med enstaka ökande doser, som omfattade tre dosnivåer av macimorelin (0,5 mg/kg, 1 mg/kg och 2 mg/kg). Macimorelin ökar det korrigerade QT (QTc) intervallet med cirka 11 ms (se även avsnitt 5.1). Mekanismen för den observerade QTcF-förlängningen är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Inga specifika rekommendationer efter en överdos ges. Om en överdos inträffar ska symtomatiska och stödjande åtgärder sättas in. Andra möjliga biverkningar av överdosering kan vara huvudvärk, illamående, kräkningar och diarré. Hos patienter med QTc > 500 ms ska EKG-övervakning sättas in (se avsnitt 4.4 och 5.1).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska medel, tester för hypofysfunktionen, ATC-kod: V04CD06

Verkningsmekanism

Macimorelin är ett oralt tillgängligt peptidomimetiskt medel med tillväxthormonsekretagog (GH) aktivitet som liknar ghrelin. Macimorelin stimulerar GH-frisättning genom att aktivera tillväxthormonsekretagoga receptorer (GHSR) i hypofysen och hypotalamus.

Farmakodynamisk effekt

GH-stimulering

I dosfinnande studier på friska patienter uppnåddes maximal stimulering av GH-utsöndring efter att en enkeldos på 0,5 mg/kg macimorelin administrerats. Maximala GH-halter sågs cirka 45 till 60 minuter efter administrering av macimorelin.

I en diagnostisk studie där macimorelin jämfördes med insulintoleranstestet (ITT) var de stimulerade GH-koncentrationerna efter macimorelin i genomsnitt 1,4 gånger högre än i ITT.

Hjärtats elektrofysiologi

Macimorelins effekter på EKG-parametrar undersöktes i en särskild, grundlig QT-studie där effekterna av en supratherapeutisk dos av macimorelin (2 mg/kg, dvs. 4 gånger den rekommenderade doseringen) jämfördes med placebo och med moxifloxacin i en 3-vägs cross-over-utförning med 60 friska patienter. Denna studie visade på en genomsnittlig utgångsvärdes- och placebojusterad förändring (övre enkelsidigt 95-procentigt konfidensintervall) i QTcF på 9,6 ms (11,4 ms) vid 4 timmar efter dosen (se även avsnitt 4.4), vilket skedde efter den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av macimorelin (0,5 timmar). En liknande ökning av QTcF-intervallet sågs också i en studie med enstaka ökande doser, som omfattade tre dosnivåer (0,5 mg/kg, 1 mg/kg och 2 mg/kg (2 gånger respektive 4 gånger den rekommenderade doseringen)). Samtliga av de tre studerade dosnivåerna uppvisade en liknande storlek på QTcF-förlängningen i den grundliga QT-studien, vilket tyder på frånvaro av dosberoende förändringar. Mekanismen för den observerade QTcF-förlängningen är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet

Den diagnostiska effekten av Macimorelin Aeterna Zentaris fastställdes i en randomiserad, öppen, enkeldos-, cross-over-studie (AEZS-130-052) som jämförde graden av överensstämmelse mellan resultaten av macimorelin-testet (MAC) och resultaten av insulintoleranstestet (ITT). Fyra grupper av personer utvärderades: tre grupper av vuxna patienter med olika sannolikhet före testet för tillväxthormonbrist (grupp A [hög sannolikhet], grupp B [måttlig sannolikhet], grupp C [låg sannolikhet] samt friska kontrollpatienter [grupp D]).

För både ITT- och MAC-testet uppmättes GH-koncentrationer i serum 30, 45, 60 och 90 minuter efter administreringen. Testet ansågs vara positivt (dvs. diagnostiserad tillväxthormonbrist (GHD)) om den maximala GH-halten i serum som sågs efter stimulering var lägre än det förspecifierade cut off-värdet på 2,8 ng/ml för MAC-testet eller 5,1 ng/ml för ITT-testet.

GH-halterna bestämdes centralt med IDS-iSYS-analys (Immunodiagnostic Systems Ltd., Storbritannien).

Graden av negativ och positiv överensstämmelse mellan resultaten av ITT- och MAC-testet användes för att utvärdera MAC-testets prestanda. Negativ överensstämmelse är andelen patienter med ett negativt ITT (dvs. de som inte har GHD enligt ITT) som också har ett negativt MAC-test. Vid en hög grad av negativ överensstämmelse diagnostiserar inte MAC-testet felaktigt en person utan GHD enligt ITT som att ha GHD. Positiv överensstämmelse är andelen patienter med ett positivt ITT (dvs. de som har GHD enligt ITT) som också har ett positivt macimorelin-test. Vid en hög grad av positiv överensstämmelse diagnostiserar inte MAC-testet felaktigt en person med GHD enligt ITT som att inte ha GHD.

Känslighet och specificitet för båda testerna av stimulering av tillväxthormon (GHST) beräknades, utifrån det sannolika antagandet att alla AGHD-patienter i grupp A var "sanna" AGHD-patienter och att alla friska matchande patienter i grupp D var "sanna" AGHD-negativa patienter.

Resultat

Ettthundrafemtiosju (157) patienter genomgick minst ett av de två testerna i denna studie, varav 59 procent män, 41 procent kvinnor och 86 procent av kaukasiskt ursprung. Medianåldern var 41 år (intervall: 18–66 år) och kroppsmasseindex 27,5 kg/m² (intervall: 16–40 kg/m²). Data fanns från båda testerna för 140 patienter; 38 (27 procent) i grupp A, 37 (26 procent) i grupp B, 40 (29 procent) i grupp C och 25 (18 procent) i grupp D. Ett av 154 utförda MAC-tester (0,6 procent) misslyckades på grund av ett tekniskt fel och 27 av 157 utförda ITT-tester (17,2 procent) misslyckades eftersom ingen inducering av svår hypoglykemi (dvs. retningen) kunde uppnås.

Beräkningarna för negativ och positiv överensstämmelse mellan MAC och ITT i hela studiepopulationen var 94 procent och 74 procent med lägre gränser för 95-procentigt konfidensintervall på 85 procent respektive 63 procent. Negativ och positiv överensstämmelse mellan MAC och ITT hos patienter med måttlig eller låg risk (grupperna B och C) var 93 procent och 61 procent med lägre gränser för 95-procentigt konfidensintervall på 80 procent respektive 43 procent. Dessa resultat bygger på GH-toppvärden (maximala GH-koncentrationer inom alla uppmätta tidpunkter).

Punktberäkningarna för känslighet varierade från 0,87 till 0,90 för MAC och från 0,97 till 1,0 för ITT, beroende på inklusion respektive exklusion av data från omatchade grupp A-patienter. För båda GHST-testerna var den beräknade specificiteten 0,96, oavsett inklusions-/exklusionsuppgifterna från omatchade grupp A-patienter.

Repetierbarhet testades i en grupp på 34 patienter som genomgick två MAC-tester. Överensstämmelse mellan resultatet från det första och det andra testet sågs i 31 fall (91,2 procent).

Post hoc-analys med ett cut off-värde på 3,0 ng/ml för ITT-testet

En utforskande analys av MAC-testets prestanda utfördes baserat på ett ITT cut off-värde på 3,0 ng/ml. Beräkningarna för negativ och positiv överensstämmelse var 95 procent och 86 procent med lägre gränser för 95-procentigt konfidensintervall på 87 procent respektive 75 procent. Repeterbarhet var 97 procent. Punktberäkningarna för känslighet och specificitet var 87 procent respektive 96 procent från omatchade grupp A-patienter.

De båda co-primära effektmått som fördefinierades i studie 052 (lägre gräns för det 95-procentiga KI för negativ överensstämmelse \geq 75 procent, lägre gräns för det 95-procentiga KI för positiv överensstämmelse \geq 70 procent) uppfylls vid användning av ett ITT cut off-värde på 3,0 ng/ml och det fördefinierade cut off-värdet för MAC på 2,8 ng/ml.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Macimorelin Aeterna Zentaris för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid diagnostiseringen av tillväxthormonbrist (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakodynamiken av macimorelin har inte utvärderats tillräckligt i den äldre populationen i åldern > 65 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Macimorelin absorberades snabbt och de maximala koncentrationerna av macimorelin i plasma (C_{max}) sågs cirka 30 minuter till 1 timme och 10 minuter efter oral administrering av 0,5 mg/kg macimorelin efter fasta under minst 8 timmar. En flytande måltid sänkte macimorelin C_{max} och AUC med 0,42 respektive 0,5 gånger.

Den orala biotillgängligheten kan vara begränsad (bland annat) genom första passagemetabolism via CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Distribution

Macimorelin binds måttligt till plasmaproteiner. Bindningen till plasmaproteiner minskar med ökande koncentrationer från 78 procent vid 0,1 μM till 62 procent vid 10 μM . Vid den kliniskt relevanta koncentrationen 0,1 μM (kliniskt $C_{max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{cirka } 0,02 \mu\text{M}$) är den obundna fraktionen av macimorelin i human plasma 22 procent.

Metabolism

CYP3A4 är det främsta enzymet som metaboliserar macimorelin. Vid studier för att upptäcka macimorelin-metaboliter identifierades inga metaboliter.

Eliminering

En *in vitro*-studie av humana levermikrosomer visade att CYP3A4 är det främsta enzymet som metaboliserar macimorelin.

Macimorelin eliminerades med en genomsnittlig terminal halveringstid ($T_{1/2}$) på 4,1 timmar.

PK/PD-förhållande

Macimorelin uppvisade en dosberoende frisättning av GH efter oral dosering. En dos på 0,5 mg/kg macimorelin visades inducera maximal GH-frisättning. Maximal GH-frisättning har setts vid plasmakoncentrationer av macimorelin på $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Speciella populationer

Inga studier har utförts för att utvärdera macimorelins farmakokinetik hos pediatrika patienter eller hos patienter med njur- eller leverinsufficiens. Endast begränsade farmakokinetiska uppgifter finns tillgängliga hos de äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter från säkerhetsfarmakologi, upprepade dostoxicitets- och genotoxicitetsstudier avslöjar inga specifika faror för människor. Inga studier för att bedöma karcinogenicitet och effekter på reproduktion och utveckling har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon typ A
Sackarinnatriumdihydrat
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad dospåse

Hållbarheten för en dospåse är 4 år.

Beredd suspension

Suspensionen måste administreras inom 30 minuter efter beredningen.
Överbliven suspension måste kasseras enligt gällande bestämmelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Skyddas mot fukt.
Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En LDPE/Al/LDPE/pappersdospåse innehållande 1 817 mg granulat som ligger i en kartongask.

Varje kartongask innehåller 1 dospåse.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Suspensionen måste beredas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Material som behövs: Macimorelin Aeterna Zentaris dospåse, kranvatten i tillbringare, graderad behållare av glas eller genomskinlig plast, omrörare, 50 ml graderad spruta utan nål, dricksglas

Steg 1

Väg patienten.

Steg 2

Bestäm det nödvändiga antalet testdospåsar baserat på kroppsvikten: en dospåse behövs för en patient som väger upp till 120 kg, två dospåsar behövs om patienten väger mer än 120 kg.

Steg 3

Lägg till den volym vatten som behövs i en graderad behållare av glas eller genomskinlig plast. Lös upp dospåsens hela innehåll i vatten: en dospåse i 120 ml, eller i tillämpliga fall två dospåsar i 240 ml.

Rör om suspensionen försiktigt i 2 minuter (ett fåtal oupplösta partiklar kommer att finnas kvar, vilket ger en något grumlig suspension). Rör om suspensionen tills den är lätt grumlig, utan partiklar på behållarens botten. Rör om suspensionen igen när vissa partiklar har lagt sig på behållarens botten, t.ex. efter att suspensionen har fått stå en stund.

Steg 4

Bestäm den volym suspension som behövs för den rekommenderade dosen av macimorelin på 0,5 mg/kg. Suspensionens volym i ml motsvarar patientens kroppsvikt i kg. En patient på 70 kg behöver till exempel 70 ml suspension av macimorelin.

Mät upp den volym som behövs med hjälp av en 50 ml graderad spruta utan nål.

Överför den uppmätta mängden till ett dricksglas.

Steg 5

Se till att patienten dricker hela innehållet i dricksglasets inom 30 sekunder.

Suspensionen måste användas inom 30 minuter efter beredningen. Eventuellt överbliven suspension får inte förvaras, utan måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Steg 6

Ta venösa blodprov för tillväxthormonbestämning 45, 60 och 90 minuter efter administreringen.

Steg 7

Förbered plasma- eller serumprov och skicka dessa till ett laboratorium för tillväxthormonbestämning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1337/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg granulat för oral suspension i dospåse
macimorelin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dospåse innehåller 60 mg macimorelin (som acetat).
1 ml av den beredda suspensionen innehåller 500 mikrogram macimorelin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat för oral suspension i dospåse
1 dospåse (1 817 mg granulat)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning efter beredning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Skyddas mot fukt.

Beredd suspension:

Suspensionen måste användas inom 30 minuter efter beredningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Aeterna Zentaris GmbH
D-60314 Frankfurt am Main, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1337/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg granulat för oral suspension
macimorelin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Innehåller 60 mg macimorelin (som acetat)
Efter beredning: 500 mikrogram macimorelin/ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat för oral suspension i dospåse
1 817 mg granulat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning efter beredning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Beredd suspension:
Suspensionen måste användas inom 30 minuter efter beredningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Aeterna Zentaris GmbH

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1337/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten/användaren

Macimorelin Aeterna Zentaris 60 mg granulat för oral suspension i dospåse macimorelin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du tar detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Macimorelin Aeterna Zentaris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Macimorelin Aeterna Zentaris
3. Hur Macimorelin Aeterna Zentaris ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Macimorelin Aeterna Zentaris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Macimorelin Aeterna Zentaris är och vad det används för

Läkemedlet innehåller en aktiv substans som kallas macimorelin. Macimorelin har samma effekt som ett naturligt hormon och gör att hypofysen frisätter tillväxthormon till blodomloppet.

Macimorelin Aeterna Zentaris ges till vuxna för att testa kroppens förmåga att producera tillväxthormon. Det används när läkaren tror att du kanske saknar tillräckligt med tillväxthormon (tillväxthormonbrist hos vuxna). Detta är ingen behandling för patienter som inte har tillräckligt med tillväxthormon. Det är ett test som hjälper läkaren att ställa en diagnos på detta tillstånd.

2. Vad du behöver veta innan du ges Macimorelin Aeterna Zentaris

Du ska inte ges Macimorelin Aeterna Zentaris

- om du är allergisk mot macimorelin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges Macimorelin Aeterna Zentaris.

Varningar och försiktighet

För att testresultaten ska vara tillförlitliga måste du följa nedanstående regler:

- Fasta – du får inte äta under minst 8 timmar före testet, och under själva testet.
- Motion – undvik hård fysisk aktivitet 24 timmar före testet.
- Dricka – upp till 100 ml icke kolsyrat vatten tillåts inom 1 timme före och inom 1 timme efter att du tagit macimorelin.

Tala med läkare eller sjuksköterska i följande fall:

- Om du nyligen behandlats med tillväxthormon (somatotropin) eller med läkemedel som påverkar hypofysens utsöndring av tillväxthormon. Du måste sluta ta sådan behandling minst 1 månad före testet.
- Om du nyligen behandlats för Cushings sjukdom (en sjukdom som leder till höga halter av hormonet kortisol) eller om du får en hög dos hydrokortisonläkemedel, då testet i så fall kan leda till falskt positiva testresultat.
- Om din kropp saknar något annat hormon, t.ex. kortisol, tyreoidestimulerande hormon eller könshormon, vasopressin (vid diabetes insipidus), så ska detta lämpligen ersättas före testet för tillväxthormonbrist. Brister på andra hormoner kan om de lämnas obehandlade leda till felaktiga resultat i testet av stimulering av tillväxthormon.
- Om du har en hjärtsjukdom eller problem med din hjärtrytm (inräknat medfödd eller förvärvat förlängt QT-syndrom eller hög puls av tidigare så kallade torsades de pointes). Macimorelin Aeterna Zentaris kan orsaka förändringar på EKG (elektrokardiogram) inräknat QT-förlängning som förknippas med en ökad risk för oregelbunden hjärtrytm. Om sådana förändringar inträffar skulle de vara tidsbegränsade och inte pågå länge.

Om något av ovanstående stämmer in på dig eller om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel.

Macimorelin Aeterna Zentaris är ett diagnostiskt enkeldostest. Det finns ingen tillgänglig information om macimorelins säkerhet och effekter under långvarig användning.

Eventuellt krävs förnyat test vid tidig sjukdom

Om tillväxthormonbristen hos vuxna börjat helt nyligen och om den beror på en skada i den del av hjärnan som kallas hypotalamus, så kan testresultatet vara negativt trots att du har sjukdomen. I en sådan situation kan testet behöva upprepas.

Barn och ungdomar

Macimorelin Aeterna Zentaris får inte ges till barn och ungdomar under 18 år, eftersom säkerheten och effekten i dessa grupper ännu inte har fastställts.

Andra läkemedel och Macimorelin Aeterna Zentaris

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkaren om du tar läkemedel som kan ändra din hjärtrytm, såsom

- läkemedel för behandling av psykos (t.ex. klorpromazin, haloperidol)
- läkemedel för behandling av infektioner (antibiotika såsom erytromycin, klaritromycin, moxifloxacin)
- läkemedel för korrigerande av hjärtrytmen (antiarytmika såsom amiodaron, prokainamid, kinidin eller sotalol)
- alla andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet eller framkalla torsades de pointes.

Tala om för läkaren om du tar läkemedel som kan öka nedbrytningen av macimorelin såsom särskilda läkemedel för behandling av

- anfall/epilepsi (karbamazepin, eslikarbazepin, fosfenytoin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon)
- sömnstörning (modafinil, pitolisant)
- lätt nedstämdhet (johannesört [*Hypericum perforatum*])
- cystisk fibros (lumakaftor)
- infektioner (antibiotika såsom rifabutin, rifampicin)
- hiv (efavirenz, nevirapin)
- typ 2-diabetes (pioglitazon)
- cancer (dabrafenib, enzalutamid)

Tala om för läkaren om du tar läkemedel som kan påverka riktigheten av det diagnostiska testet.

Undvik samtidig användning med läkemedel

- som kan direkt påverka hypofysens utsöndring av tillväxthormon: t.ex. somatostatin, insulin, glukokortikoider, acetylsalicylsyra, indometacin
- som kan öka halterna av tillväxthormon, t.ex. klonidin, levodopa, insulin
- som kan minska tillväxthormonsvaret på macimorelin såsom atropin, propyltiouracil, läkemedel med tillväxthormon.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du ges detta läkemedel. Macimorelin Aeterna Zentaris rekommenderas inte under graviditeten. Om du är en kvinna som kan bli med barn måste du använda effektiva preventivmedel för att säkerställa att du inte är gravid vid tiden för testet. Om du ammar eller avser att amma kan en risk för det diande barnet inte uteslutas. Fråga läkaren om du ska avbryta amningen eller avstå från macimorelin-testet.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel kan inträffa med Macimorelin Aeterna Zentaris. Om så sker, kör inte bil och använd inte några maskiner.

Macimorelin Aeterna Zentaris innehåller laktos

Om du har fått veta av din läkare att du är överkänslig mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Macimorelin Aeterna Zentaris innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dospåse, det vill säga det är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Macimorelin Aeterna Zentaris ges

Hälso- och sjukvårdspersonal måste övervaka beredningen och användningen av Macimorelin Aeterna Zentaris. Anvisningar om hur man förbereder testet ges längst bak i denna bipacksedel.

Beskrivningen i denna bipacksedel ska informera dig om testförfarandet.

Du måste vara fastande i minst 8 timmar innan du ges Macimorelin Aeterna Zentaris. Du får inte utföra några hårda fysiska övningar 24 timmar före testet. Du kan dricka upp till 100 ml icke kolsyrat vatten inom 1 timme före och inom 1 timme efter det att du tagit Macimorelin Aeterna Zentaris.

Dos

Den rekommenderade dosen är 0,5 mg Macimorelin Aeterna Zentaris per kg kroppsvikt. Detta motsvarar en volym av 1 ml beredd suspension per kg kroppsvikt.

Du måste dricka hela testdosen inom 30 sekunder.

Du kommer att få lämna tre blodprov för att mäta tillväxthormon, ett prov var vid 45, 60 och 90 minuter efter att du tog testdosen.

Om du har fått för stor mängd av Macimorelin Aeterna Zentaris

Berätta för läkare eller sjuksköterska om du har fått för stor mängd av Macimorelin Aeterna Zentaris. Möjliga biverkningar vid överdosering kan vara huvudvärk, illamående, kräkningar och diarré. Om du skulle ha rubbningar av hjärtrytm kommer en EKG-övervakning att genomföras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- en bitter eller metallisk smak i munnen (dysgeusi)
- trötthet
- huvudvärk
- illamående
- yrsel
- diarré
- värmekänsla

Dessa biverkningar är oftast lindriga, varar inte länge och försvinner vanligtvis snabbt utan behandling.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- buksmärta
- köldkänsla
- hunger
- hjärtklappning
- lägre hjärtfrekvens än normalt (sinusbradykardi)
- sömnhet
- törst
- tremor
- svindel

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- förändringar på elektrokardiogram (EKG)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Macimorelin Aeterna Zentaris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och dospåsen efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Skyddas mot fukt.
Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Oöppnad dospåse

Hållbarheten för en dospåse är 4 år.

Beredd suspension

Suspensionen måste tas inom 30 minuter efter beredningen.
Eventuellt överbliven suspension måste kasseras av läkaren eller sjuksköterskan enligt gällande bestämmelser.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är macimorelin. Varje dospåse innehåller 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml av den beredda suspensionen innehåller 500 mikrogram macimorelin.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under "Macimorelin Aeterna Zentaris innehåller laktos"), kolloidal vattenfri kiseldioxid, krospovidon typ A, sackarinnatriumdihydrat och natriumstearylfumarat (se avsnitt 2 under "Macimorelin Aeterna Zentaris innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Macimorelin Aeterna Zentaris finns i form av vita till benvita granulat för oral suspension. Varje dospåse innehåller 1 817 mg granulat. Varje kartongask innehåller 1 dospåse.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

ANVISNINGAR FÖR BEREDNING OCH ANVÄNDNING

Suspensionen måste beredas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Material som behövs: Macimorelin Aeterna Zentaris dospåse, kranvatten i tillbringare, graderad behållare av glas eller genomskinlig plast, omrörare, 50 ml graderad spruta utan nål, dricksglas

Steg 1

Väg patienten.

Steg 2

Bestäm det nödvändiga antalet dospåsar med Macimorelin Aeterna Zentaris baserat på kroppsvikten: en dospåse krävs för en patient som väger upp till 120 kg, två dospåsar krävs om patienten väger mer än 120 kg.

Steg 3

Lägg till den volym vatten som behövs i en graderad behållare av glas eller genomskinlig plast. Lös upp dospåsens hela innehåll i vatten: en dospåse i 120 ml, eller i tillämpliga fall två dospåsar i 240 ml.

Rör om suspensionen försiktigt i 2 minuter (ett fåtal oupplösta partiklar kommer att finnas kvar, vilket ger en något grumlig suspension). Rör om suspensionen tills den är lätt grumlig, utan partiklar på behållarens botten. Rör om suspensionen igen när vissa partiklar lagt sig på behållarens botten, t.ex. efter att suspensionen har fått stå en stund.

Steg 4

Bestäm den volym suspension som behövs för den rekommenderade dosen av macimorelin på 0,5 mg/kg. Suspensionens volym i ml motsvarar patientens kroppsvikt i kg. En patient på 70 kg behöver till exempel 70 ml suspension av macimorelin.

Mät upp den volym som behövs med hjälp av en 50 ml graderad spruta utan nål.

Överför den uppmätta mängden till ett dricksglas.

Steg 5

Se till att patienten dricker hela innehållet i dricksglasets inom 30 sekunder.

Suspensionen måste användas inom 30 minuter efter beredningen. Eventuellt överbliven suspension får inte förvaras, utan måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Steg 6

Ta venösa blodprov för tillväxthormonbestämning 45, 60 och 90 minuter efter administreringen.

Steg 7

Förbered plasma- eller serumprov och skicka dessa till ett laboratorium för tillväxthormonbestämning.