

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensión oral en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 60 mg de macimorelina (como acetato). 1 ml de la suspensión reconstituida contiene 500 microgramos de macimorelina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre contiene 1.691,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.

Granulado blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

GHRYVELIN está indicado para el diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento (DGH) en adultos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El uso de GHRYVELIN debe ser supervisado por un médico o profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento.

Posología

La dosis se calcula en función del peso corporal del paciente. La dosis única recomendada de la suspensión reconstituida es de 500 microgramos de macimorelina por kilogramo de peso corporal.

La liberación de hormona del crecimiento se evaluará mediante tres muestras de sangre obtenidas a los 45, 60 y 90 minutos después de la administración del medicamento.

Interrupción del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) o de medicamentos que afecten directamente a la secreción hipofisaria de somatotropina

Se debe recomendar a los pacientes en tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento (GH, somatotropina) o en tratamiento con medicamentos que afecten directamente a la secreción hipofisaria de somatotropina (p. ej., análogos de la somatostatina, clonidina, levodopa y agonistas dopaminérgicos) que suspendan dicho tratamiento al menos 1 mes antes de recibir macimorelina. Estas sustancias podrían dar lugar a resultados poco fiables en las pruebas de estimulación de la GH (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de macimorelina en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver también sección 5.2). No se dispone de datos. Si se administra macimorelina a pacientes con insuficiencia renal o hepática, no puede descartarse un posible aumento de la concentración plasmática de macimorelina. Se desconoce si esto puede afectar al intervalo QTc. Por tanto, podría ser necesario realizar controles ECG antes de administrar macimorelina y 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración (ver también sección 4.4). Según los conocimientos actuales, es improbable que este posible efecto disminuya la especificidad de la prueba.

Pacientes de edad avanzada

La secreción de hormona del crecimiento normalmente disminuye con la edad. No se ha establecido la eficacia de la macimorelina en pacientes mayores de 65 años. En pacientes de hasta 60 años de edad, el rendimiento diagnóstico de la prueba de macimorelina (MAC) y la prueba de tolerancia a la insulina (PTI) fue similar. En el grupo de edad de 60 a 65 años, los escasos datos disponibles no indican la necesidad de establecer un valor de corte independiente.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la macimorelina en niños y adolescentes menores de 18 años (ver también sección 5.2). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

GHRYVELIN granulado se debe reconstituir con agua y utilizarse en los 30 minutos siguientes a su preparación. La suspensión reconstituida debe administrarse por vía oral a pacientes que se encuentren en ayunas durante al menos 8 horas y que no hayan realizado ejercicio físico intenso 24 horas antes de la prueba, ya que ambos factores pueden afectar a los niveles de hormona del crecimiento.

El número de sobres necesarios dependerá del peso corporal. Se necesitará un sobre si el paciente pesa ≤ 120 kg, mientras que si el paciente pesa más de 120 kg harán falta dos sobres. Se disuelve todo el contenido de un sobre en 120 ml de agua y si es necesario utilizar dos sobres, se deberán disolver en 240 ml de agua.

El volumen de la suspensión en mililitros necesario para la dosis recomendada de 0,5 mg/kg de macimorelina equivale al peso corporal del paciente en kilogramos. Por ejemplo, un paciente de 70 kg necesitará 70 ml de la suspensión de macimorelina.

Comprobación del ayuno y de la ausencia de ejercicio físico intenso previo

Antes de usar GHRYVELIN es importante asegurarse de que el paciente se encuentra en ayunas desde al menos 8 horas antes y no ha realizado ejercicio físico intenso en las 24 horas previas a la prueba, ya que ambos factores pueden afectar a los niveles de GH. Si no se cumple alguna de estas condiciones, deberá reprogramarse la prueba de estimulación con hormona del crecimiento para otro día.

Durante la prueba, el paciente debe permanecer en ayunas hasta el final de la extracción de sangre. Está permitida una ingesta de líquidos de no más de 100 ml de agua sin gas durante la hora previa a la administración, así como durante la hora siguiente (ver sección 4.4).

Uso a largo plazo

El uso de macimorelina está indicado como prueba diagnóstica en dosis única. No se dispone de información sobre la seguridad y los efectos de macimorelina durante el uso a largo plazo.

Para las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Interpretación de los resultados de la prueba de la macimorelina

Los estudios clínicos han establecido que una concentración sérica máxima estimulada de GH inferior a 2,8 ng/ml (en los puntos temporales de 45, 60 y 90 minutos) tras la administración de macimorelina confirma el diagnóstico de déficit de hormona del crecimiento en adultos. Al igual que con todas las pruebas de estimulación de la GH, los resultados de la prueba de la macimorelina deben interpretarse siempre en función del resultado de todas las exploraciones que forman parte del estudio diagnóstico de un paciente.

No se ha establecido la seguridad ni el rendimiento diagnóstico de la macimorelina en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$. La liberación de GH inducida por la macimorelina fue menor en los pacientes con un IMC más alto. En pacientes con un IMC elevado de hasta 40 kg/m^2 , el rendimiento diagnóstico de la prueba de MAC y de la PTI fueron similares.

No se ha establecido el valor de corte para la macimorelina durante el periodo de transición entre la pubertad tardía y la maduración completa a la vida adulta. En pacientes de 18 a 25 años de edad, el rendimiento diagnóstico de la prueba de MAC y de la PTI fue similar.

Prolongación del intervalo QT

Durante el desarrollo clínico se observaron dos anomalías transitorias del ECG en un sujeto del grupo experimental, que se notificaron como reacciones adversas posiblemente graves. Estas anomalías del ECG consistieron en alteraciones de la onda T y prolongación del intervalo QT.

La macimorelina provoca un aumento de aproximadamente 11 ms en el intervalo QT corregido (QTc) por un mecanismo desconocido (ver también sección 5.1). La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a la aparición de taquicardia ventricular de tipo *torsade de pointes*, y el riesgo es mayor a medida que aumenta el grado de prolongación. Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que inducen *torsades de pointes* (ver también sección 4.5). La macimorelina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos arritmógenos (p. ej., antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o prolongación del intervalo QTc en el ECG, definido como un QTc $> 500 \text{ ms}$). En estos pacientes podría ser necesario realizar controles ECG antes de administrar macimorelina y 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración. En pacientes con síndrome de QT largo congénito o adquirido conocido y en pacientes con antecedentes de *torsades de pointes*, solo podrá utilizarse macimorelina si se dispone de una unidad clínica cardiovascular.

Interrupción del tratamiento con hormona del crecimiento (GH) o de medicamentos que afecten directamente a la secreción hipofisaria de somatotropina

Se debe recomendar a los pacientes en tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento (GH, somatotropina) o en tratamiento con medicamentos que afecten directamente a la secreción hipofisaria de somatotropina (p. ej., análogos de la somatostatina, clonidina, levodopa y agonistas dopaminergicos) que suspendan dicho tratamiento al menos 1 mes antes de recibir una dosis de macimorelina para la prueba. La GH exógena o los medicamentos que afectan directamente a la hipófisis pueden influir en la función somatotropa de la hipófisis y dar lugar a unos resultados poco fiables en la prueba de estimulación de la GH (ver también las secciones 4.2 y 4.5).

Pacientes con déficit de otras hormonas distintas de la hormona del crecimiento (GH)

Los pacientes con déficit de otras hormonas distintas de la GH (p. ej., insuficiencia suprarrenal, tiroidea o gonadal, diabetes insípida) deben ser recibir un tratamiento sustitutivo adecuado de las

hormonas deficitarias antes de realizar ninguna prueba de estimulación para detectar un déficit de GH, a fin de evitar una ausencia de estimulación debida a un déficit secundario de GH.

Pacientes con enfermedad de Cushing o en tratamiento con glucocorticoides en dosis suprafisiológicas

El hipercortisolismo tiene un efecto significativo sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Por tanto, el rendimiento diagnóstico de la prueba puede verse afectado en pacientes con enfermedad de Cushing o en tratamiento con glucocorticoides en dosis suprafisiológicas (p. ej., administración sistémica de dosis de hidrocortisona (o su equivalente) superiores a 15 mg/m²/día) y dar lugar a resultados falsos positivos.

Possible aumento de la biodisponibilidad oral y de la concentración plasmática de macimorelina con el uso de inhibidores potentes del CYP3A4/gp-P

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con inhibidores del CYP3A4/gp-P. No puede descartarse un posible aumento de la biodisponibilidad oral y de la concentración plasmática de macimorelina con el uso de inhibidores potentes del CYP3A4/gp-P. Se desconoce si estas posibles interacciones también pueden afectar al QTc (ver más arriba). Según los conocimientos actuales, es improbable que este posible efecto disminuya la especificidad de la prueba.

Posibles resultados falsos positivos con el uso de inductores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con GHRYVELIN puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de macimorelina y, por tanto, dar lugar a resultados falsos positivos (ver también sección 4.5). Se valorará suspender los inductores potentes del CYP3A4 y dejar un periodo de lavado de cinco semividas de eliminación antes de administrar el medicamento para la prueba.

Posibles resultados falsos negativos en caso de enfermedad hipotalámica de inicio reciente

El déficit de hormona del crecimiento (GH) en el adulto debido a una lesión hipotalámica puede no detectarse al principio de la enfermedad. La macimorelina actúa en un punto del eje posterior al hipotálamo, por lo que la liberación de los depósitos de GH desde la hipófisis anterior inducida por la macimorelina podría dar lugar a un resultado falso negativo inicial si la lesión afecta al hipotálamo. En esta situación puede ser necesario repetir la prueba.

Información sobre el contenido de lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento a menos que el beneficio esperado de la prueba supere claramente el posible riesgo asociado a la ingesta de un máximo de 1.691,8 mg de lactosa por sobre.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre, esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Macimorelina es metabolizada principalmente por el CYP3A4 *in vitro*.

La administración simultánea de un inhibidor del CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de macimorelina, lo que a su vez podría elevar los niveles plasmáticos de GH. Según los conocimientos actuales, es improbable que esto disminuya la especificidad de la prueba.

La administración de un inductor del CYP3A4 (como carbamazepina, dabrafenib, efavirenz, enzalutamida, eslicarbazepina, fosfenitoína, lumacaftor, modafinilo, nevirapina, oxcarbazepina,

fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, pitolasant, primidona, rifabutina, rifampicina e hipérico [*Hypericum perforatum*]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de macimorelina y afectar al rendimiento diagnóstico de la prueba, por lo que se debe evitar. Se recomienda un periodo de lavado de al menos cinco semividas de eliminación del inductor del CYP3A4 antes de la administración del medicamento para la prueba (ver secciones 4.2 y 4.4).

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos.

Medicamentos que afectan a la liberación de hormona del crecimiento

Los siguientes medicamentos pueden influir en la exactitud de la prueba diagnóstica. Debe evitarse el uso concomitante de (ver también secciones 4.2 y 4.4):

- Medicamentos que afectan directamente a la secreción hipofisaria de hormona del crecimiento (como somatostatina, insulina, glucocorticoídes e inhibidores de la ciclooxygenasa, como ácido acetilsalicílico o indometacina).
- Medicamentos que pueden elevar transitoriamente las concentraciones de hormona del crecimiento (como clonidina, levodopa e insulina).
- Medicamentos que pueden atenuar la respuesta de la hormona del crecimiento a la macimorelina (como antagonistas muscarínicos [atropina], medicamentos antitiroideos [propiltiouracilo] y medicamentos que contengan hormona del crecimiento).

Los medicamentos que contengan hormona del crecimiento deben suspenderse al menos 1 mes antes de la administración de macimorelina.

Se recomienda un periodo de lavado suficiente (cinco semividas de eliminación) de estos medicamentos antes de la administración de macimorelina.

Medicamentos que pueden inducir *torsades de pointes*

Se debe evitar la administración simultánea de macimorelina con medicamentos que puedan inducir *torsades de pointes* (medicamentos antipsicóticos [p. ej., clorpromazina, haloperidol], antibióticos [p. ej., moxifloxacino, eritromicina, claritromicina], antiarrítmicos de clase Ia [p. ej., quinidina] y de clase III [p ej., amiodarona, procainamida, sotalol] o cualquier otro medicamento que pueda inducir *torsades de pointes*) (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben estar utilizando métodos anticonceptivos adecuados cuando se administre macimorelina.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de macimorelina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el humano. No se recomienda utilizar macimorelina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la macimorelina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o abstenerse de utilizar macimorelina, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio de la prueba para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a la fertilidad en animales (ver sección 5.3) o humanos de ambos sexos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GHRYVELIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Algunos pacientes han referido mareos después de tomar macimorelina. En caso de que un paciente refiera mareo como reacción adversa, se le indicará que no conduzca ni utilice máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a GHRYVELIN observadas en el estudio 052 (ver sección 5.1) en 154 pacientes fueron disgeusia (5 %), cefalea, cansancio, náuseas (3 % cada una), mareo (2 %) y dolor abdominal, diarrea, sensación de calor, sensación de frío, hambre, palpitaciones, bradicardia sinusal, somnolencia, sed, temblor y vértigo (1 % cada una). En general, las reacciones adversas notificadas fueron en su mayoría de intensidad leve y de corta duración, y no precisaron ningún tratamiento específico.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en el estudio 052 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (sabor amargo/metálico)	Somnolencia	
	Mareo	Tremblor	
	Cefalea		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Prolongación del intervalo QT en el ECG
		Palpitaciones	
Trastornos gastrointestinales		Bradicardia sinusal	Alteración de la onda T en el ECG
	Náuseas	Dolor abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Diarrea		
	Cansancio	Sensación de frío	
	Sensación de calor	Hambre	
		Sed	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Electrofisiología cardíaca

Durante el desarrollo clínico se observaron dos anomalías transitorias del ECG en un sujeto del grupo experimental, que se notificaron como reacciones adversas posiblemente graves. Estas anomalías del ECG consistieron en alteraciones de la onda T y prolongación del intervalo QT (ver también sección 4.4).

Los efectos de la macimorelina sobre los parámetros del ECG se investigaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT con una dosis supraterapéutica de macimorelina (2 mg/kg) y en un estudio con dosis únicas ascendentes que incluyó tres niveles de dosis de macimorelina (0,5, 1 y 2 mg/kg). La macimorelina provoca un aumento de aproximadamente 11 ms en el intervalo QT corregido (QTc) (ver sección 5.1). Se desconoce el mecanismo de la prolongación del QTcF observada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del ~~sistema nacional de notificación~~ incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existen recomendaciones específicas después de recibir una sobredosis. En caso de sobredosis, se deben tomar medidas sintomáticas y de apoyo. Otras posibles reacciones adversas en caso de sobredosis pueden ser cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. En pacientes con un QTc > 500 ms, debe aplicarse un control ECG (ver secciones 4.4 y 5.1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes diagnósticos, pruebas de función hipofisaria, código ATC: V04CD06

Mecanismo de acción

Macimorelina es un peptidomimético disponible por vía oral con una actividad secretagoga de la hormona del crecimiento (GH) similar a la de la grelina. Macimorelina estimula la liberación de GH al activar los receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHSR) presentes en la hipófisis y el hipotálamo.

Efectos farmacodinámicos

Estimulación de la GH

En los estudios de búsqueda de dosis realizados en sujetos sanos, la estimulación máxima de la secreción de GH se alcanzó tras la administración de una dosis única de 0,5 mg/kg de macimorelina. Las concentraciones máximas de GH se observan aproximadamente a los 45 a 60 minutos después de la administración de macimorelina.

En un estudio diagnóstico en el que se comparó la macimorelina con la prueba de tolerancia a la insulina (PTI), las concentraciones de GH estimuladas tras la administración de macimorelina fueron por término medio 1,4 veces superiores que en la PTI.

Electrofisiología cardíaca

Los efectos de la macimorelina sobre los parámetros del ECG se investigaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT con un diseño cruzado de 3 vías en el que participaron 60 sujetos sanos, en el que se analizaron los efectos de una dosis supraterapéutica de macimorelina (2 mg/kg, es decir, 4 veces la

dosis recomendada) en comparación con placebo y con moxifloxacino. Este estudio reveló una variación media ajustada respecto al valor basal y al placebo (intervalo de confianza del 95 % unilateral superior) del QTcF de 9,6 ms (11,4 ms) 4 h después de la administración (ver también sección 4.4), que se produjo después de alcanzarse la concentración plasmática media máxima de macimorelina (0,5 h). También se observó un aumento similar del intervalo QTcF en un estudio con dosis únicas ascendentes, que incluyó tres niveles de dosis (0,5, 1 y 2 mg/kg [2 y 4 veces la dosis recomendada, respectivamente]). Los tres niveles de dosis estudiados mostraron una magnitud similar de prolongación del QTcF en el estudio exhaustivo del QT, lo que indica la ausencia de cambios dependientes de la dosis. Se desconoce el mecanismo de la prolongación del QTcF observada.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia diagnóstica de GHRYVELIN se estableció en un estudio aleatorizado abierto, de dosis única y cruzado (AEZS-130-052) en el que se comparó el grado de concordancia entre los resultados de la prueba de macimorelina (MAC) y los resultados de la prueba de tolerancia a la insulina (PTI). Se evaluaron cuatro grupos de pacientes: tres grupos de pacientes adultos con distintas probabilidades previas a la prueba de padecer un déficit de hormona del crecimiento (grupo A [probabilidad alta], grupo B [probabilidad intermedia], grupo C [probabilidad baja] y sujetos de control sanos [grupo D]).

Tanto en la PTI como en la prueba de MAC, las concentraciones séricas de GH se midieron a los 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración. La prueba se consideró positiva (es decir, se diagnosticó un déficit de hormona del crecimiento [DGH]) si la concentración sérica máxima de GH observada tras la estimulación era inferior al valor de corte preespecificado de 2,8 ng/ml para la prueba de MAC o de 5,1 ng/ml para la PTI.

Las concentraciones de GH se determinaron de forma centralizada mediante el método IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., Reino Unido).

Se utilizó el grado de concordancia negativa y positiva entre los resultados de la PTI y la prueba de MAC para evaluar el rendimiento de la prueba de MAC. La concordancia negativa es la proporción de sujetos con una PTI negativa (es decir, aquellos que no presentan DGH según la PTI) que también obtuvieron un resultado negativo en la prueba de MAC. Si el grado de acuerdo negativo es elevado, la prueba de MAC no diagnosticará erróneamente un DGH en una persona que no padezca DGH según la PTI. La concordancia positiva es la proporción de sujetos con una PTI positiva (es decir, aquellos que presentan DGH según la PTI) que también obtuvieron un resultado positivo en la prueba de macimorelina. Si el alto grado acordado como positivo es elevado, la prueba de MAC no descartará erróneamente el diagnóstico de DGH en una persona que padece DGH según la PTI.

Se calculó la sensibilidad y la especificidad para ambas pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento (PEGH), partiendo del supuesto de que todos los pacientes del grupo A con probabilidad alta de DGHA presentaban «verdaderamente» DGHA y todos los sujetos sanos emparejados del grupo D eran «verdaderamente» negativos para DGHA.

Resultados

Ciento cincuenta y siete (157) sujetos se sometieron al menos a una de las dos pruebas de este estudio; el 59 % eran varones, el 41 % eran mujeres y el 86 % eran caucásicos. La mediana de edad era de 41 años (intervalo: 18-66 años) y la mediana del índice de masa corporal era de 27,5 kg/m² (intervalo: 16-40 kg/m²). Los datos de ambas pruebas estuvieron disponibles en 140 sujetos; 38 (27 %) del grupo A, 37 (26 %) del grupo B, 40 (29 %) del grupo C y 25 (18 %) del grupo D. Una de las 154 pruebas de MAC (0,6 %) realizadas falló debido a un error técnico y 27 de las 157 PTI (17,2 %) realizadas fallaron debido a que no se logró inducir una hipoglucemia intensa (es decir, el estímulo).

Las estimaciones de la concordancia negativa y positiva entre la prueba de MAC y la PTI en la población total del estudio fueron del 94 % y 74 %, con límites inferiores del intervalo de confianza del 95 % del 85 % y 63 %, respectivamente. La concordancia negativa y positiva entre la prueba de MAC y la PTI en los sujetos con un riesgo intermedio o bajo (grupos B y C) fue del 93 % y el 61 %, con unos límites inferiores del intervalo de confianza del 95 % del 80 % y el 43 %, respectivamente.

Estos resultados se basan en los valores máximos de GH (concentraciones máximas de GH en todos los puntos temporales de medición).

Las estimaciones puntuales de la sensibilidad variaron entre 0,87 y 0,90 para el la prueba de MAC y entre 0,97 y 1,0 para la PTI, dependiendo de si se incluyeron o excluyeron los datos de los sujetos no emparejados del grupo A, respectivamente. En ambas PEGH, la especificidad estimada fue de 0,96, con independencia de la inclusión o exclusión de los datos de los sujetos del grupo A no emparejados.

La repetibilidad se analizó en un subgrupo de 34 sujetos sometidos a dos pruebas de MAC. Se observó una concordancia entre el resultado de la primera y la segunda prueba en 31 casos (91,2 %).

Análisis *a posteriori* con un valor de corte de 3,0 ng/ml para la PTI

Se realizó un análisis exploratorio del rendimiento de la prueba de MAC basado en un valor de corte para la PTI de 3,0 ng/ml. Las estimaciones de la concordancia negativa y positiva fueron del 95 % y el 86 %, con unos límites inferiores del intervalo de confianza del 95 % del 87 % y el 75 %, respectivamente. La repetibilidad fue del 97 %. Las estimaciones puntuales de la sensibilidad y la especificidad en los sujetos no emparejados del grupo A fueron del 87 % y el 96 %, respectivamente.

Las dos variables principales definidas de antemano en el estudio 052 (límite inferior del IC del 95 % para la concordancia negativa \geq 75 %, límite inferior del IC del 95 % para la concordancia positiva \geq 70 %) se cumplen cuando se utiliza un valor de corte para la PTI de 3,0 ng/ml y el valor de corte predefinido para la prueba de MAC de 2,8 ng/ml.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con GHRYVELIN en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso en la población pediátrica).

Pacientes de edad avanzada

La farmacodinámica de la macimorelina no se evaluó suficientemente en la población de pacientes $>$ 65 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La macimorelina se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas de macimorelina ($C_{\text{máx}}$) se observaron aproximadamente entre 30 minutos y 1 hora y 10 minutos después de la administración oral de 0,5 mg/kg de macimorelina tras un ayuno mínimo de 8 horas. Una comida líquida disminuyó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la macimorelina en 0,42 y 0,5 veces, respectivamente.

La biodisponibilidad oral puede verse limitada (entre otros factores) por el metabolismo de primer paso a través del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Distribución

La macimorelina se une moderadamente a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas disminuye al aumentar las concentraciones del 78 % a 0,1 μM al 62 % a 10 μM . Con una concentración clínicamente relevante de 0,1 μM ($C_{\text{máx}}$ clínica = 11,2 ng/ml = aprox. 0,02 μM), la fracción libre de macimorelina en el plasma humano es del 22 %.

Biotransformación

El CYP3A4 es la principal enzima que metaboliza la macimorelina. Los estudios dirigidos a detectar metabolitos de la macimorelina no identificaron ningún metabolito.

Eliminación

Un estudio de microsomas hepáticos humanos *in vitro* demostró que el CYP3A4 es la principal enzima que metaboliza la macimorelina.

La macimorelina se eliminó con una semivida terminal media ($t_{1/2}$) de 4,1 horas.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Tras la administración oral de macimorelina se demostró un efecto de liberación de GH dependiente de la dosis. Se demostró que una dosis de 0,5 mg/kg de macimorelina inducía una liberación máxima de GH. La liberación máxima de GH se ha observado con concentraciones plasmáticas de macimorelina ≥ 7 ng/ml.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de macimorelina en pacientes pediátricos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Solo se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes de edad avanzada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos procedentes de los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad no muestran riesgos específicos para los seres humanos. No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad ni los efectos sobre la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Crosppovidona tipo A
Sacarina sódica dihidrato
Fumarato de estearilo y sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Sobre sin abrir

El periodo de validez de un sobre es de 4 años.

Suspensión reconstituida

La suspensión debe administrarse en los 30 minutos siguientes a su preparación.
La suspensión residual debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un sobre de LDPE/Al/LDPE/papel con 1.817 mg de granulado dentro de una caja de cartón.

Cada caja de cartón contiene 1 sobre.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La suspensión debe ser preparada y administrada por un profesional sanitario.

Elementos necesarios: sobre de GHRYVELIN, agua corriente en un decantador, contenedor graduado de vidrio o plástico transparente, agitador, jeringa graduada de 50 ml sin aguja, vaso de bebida

Paso 1

Pesar al paciente.

Paso 2

Determinar el número de sobres necesarios en función del peso corporal: un sobre si el paciente pesa menos de 120 kg o dos sobres si el paciente pesa más de 120 kg.

Paso 3

Añadir el volumen necesario de agua en un recipiente graduado de vidrio o de plástico transparente. Disolver todo el contenido del sobre en agua: un sobre en 120 ml o dos sobre en 240 ml, según proceda.

Agitar la suspensión suavemente durante 2 minutos (quedará sin disolver una pequeña cantidad de partículas, obteniéndose una suspensión ligeramente turbia). La suspensión debe agitarse hasta que esté ligeramente turbia y no se observen partículas en el fondo del envase. La suspensión debe agitarse de nuevo si se depositan algunas partículas en el fondo del recipiente, como después de dejar la suspensión en vertical durante un tiempo.

Paso 4

Determinar el volumen de suspensión necesario para administrar la dosis recomendada de macimorelina de 0,5 mg/kg. El volumen de la suspensión en mililitros equivale al peso corporal del paciente en kilogramos. Por ejemplo, un paciente de 70 kg necesitará 70 ml de la suspensión de macimorelina.

Medir el volumen necesario con una jeringa graduada de 50 ml sin aguja.

Transferir la cantidad medida a un vaso de bebida.

Paso 5

Indique al paciente que beba todo el contenido del vaso en 30 segundos.

La suspensión debe utilizarse en los 30 minutos siguientes a su preparación. La suspensión sobrante no debe conservarse y debe desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Paso 6

Extraer muestras de sangre venosa para la determinación de la hormona del crecimiento a los 45, 60 y 90 minutos después de la administración.

Paso 7

Preparar las muestras de plasma o suero y enviarlas a un laboratorio para la determinación de la hormona del crecimiento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atnahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1337/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 de enero de 2019

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS) actualizados**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad actualizados para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA DE CARTÓN**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensión oral en sobre
macimorelina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 60 mg de macimorelina (como acetato).
1 ml de la suspensión reconstituida contiene 500 microgramos de macimorelina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral

1 sobre (1. 817 mg de granulado)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía oral una vez reconstituido.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Suspensión reconstituida:
La suspensión debe utilizarse en los 30 minutos siguientes a su preparación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1337/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensión oral
macimorelina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Contiene 60 mg de macimorelina (como acetato)
Tras la reconstitución: 500 microgramos de macimorelina/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral en sobre
1. 817 mg de granulado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía oral una vez reconstituido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Suspensión reconstituida:
La suspensión debe utilizarse en los 30 minutos siguientes a su preparación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1337/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensión oral en sobre macimorelina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GHRYVELIN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar GHRYVELIN
3. Cómo usar GHRYVELIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GHRYVELIN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es GHRYVELIN y para qué se utiliza

El medicamento contiene un principio activo llamado macimorelina. Macimorelina actúa como una hormona natural y hace que la hipófisis libere hormona del crecimiento al torrente sanguíneo.

GHRYVELIN se utiliza en adultos para evaluar la capacidad del organismo para producir hormona del crecimiento. Se utiliza cuando su médico cree que tal vez no produzca suficiente hormona del crecimiento (déficit de hormona de crecimiento del adulto). No es un tratamiento para los pacientes que no tienen suficiente hormona de crecimiento, sino que es una prueba que ayuda al médico a diagnosticar este trastorno.

2. Qué necesita saber antes de usar GHRYVELIN

No debe recibir GHRYVELIN

- si es alérgico a la macimorelina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de recibir GHRYVELIN.

Advertencias y precauciones

Para garantizar que los resultados de las pruebas sean fiables, debe seguir las normas siguientes:

- Ayuno: no podrá comer durante al menos 8 horas antes de la prueba ni durante la realización de la misma.
- Ejercicio físico: evite realizar actividades físicas intensas 24 horas antes de la prueba.
- Bebida: se permite beber hasta 100 ml de agua sin gas en la hora previa y en la hora siguiente a la toma de macimorelina.

Consulte a su médico o enfermero si:

- ha recibido recientemente tratamiento con hormona del crecimiento (somatotropina) o con medicamentos que afecten a la secreción de hormona del crecimiento por parte de la hipófisis. Tendrá que suspender este tratamiento al menos 1 mes antes de realizar la prueba.

- ha recibido recientemente tratamiento para la enfermedad de Cushing (trastorno que produce unas concentraciones elevadas de cortisol) o está recibiendo una dosis alta de hidrocortisona, ya que la prueba puede producir resultados falsos positivos.
- su organismo es deficitario en otras hormonas, como cortisol, hormonas tiroideas o sexuales, vasopresina (en caso de diabetes insípida), ya que deberán sustituirse adecuadamente antes de analizar el déficit de hormona del crecimiento. Otras deficiencias hormonales, ya que, si no se tratan, podrían dar lugar a resultados inexactos en la prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.
- si padece una enfermedad cardíaca o tiene problemas del ritmo cardíaco (como síndrome de QT largo congénito o adquirido o antecedentes de las taquicardias llamadas *torsades de pointes*). GHRYVELIN puede provocar cambios en el ECG (electrocardiograma), como prolongación del intervalo QT, que se asocian a un mayor riesgo de arritmias. En caso de producirse, tales cambios tendrán una duración limitada y breve.

Si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso o tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero antes de recibir este medicamento.

GHRYVELIN está indicado como prueba diagnóstica en dosis única. No se dispone de información sobre la seguridad y los efectos de macimorelina durante el uso a largo plazo.

Possible necesidad de repetir la prueba en fases iniciales de la enfermedad

Si el déficit de hormona de crecimiento del adulto acaba de empezar y se debe a una lesión en una parte del cerebro llamada hipotálamo, el resultado de la prueba podría ser negativo aunque realmente padezca la enfermedad. En esta situación, puede ser necesario repetir la prueba.

Niños y adolescentes

GHRYVELIN no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en estos grupos.

Otros medicamentos y GHRYVELIN

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando medicamentos que puedan alterar el ritmo cardíaco, tales como:

- medicamentos para tratar la psicosis (como clorpromazina o haloperidol)
- medicamentos para tratar infecciones (antibióticos como eritromicina, claritromicina o moxifloxacino)
- medicamentos para corregir el ritmo cardíaco (antiarrítmicos como amiodarona, procainamida, quinidina o sotalol)
- cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT o inducir *torsades de pointes*

Informe a su médico si está tomando medicamentos que puedan aumentar la degradación de la macimorelina, como medicamentos para tratar específicamente:

- convulsiones/epilepsia (carbamazepina, eslicarbazepina, fosfenitoína, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona)
- trastornos del sueño (modafinilo, pitolisant)
- episodios leves o moderados de depresión (hipérico o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*])
- fibrosis quística (lumacaftor)
- infecciones (antibióticos como rifabutina o rifampicina)
- infección por el VIH (efavirenz, nevirapina)
- diabetes de tipo 2 (pioglitazona)
- cáncer (dabrafenib, enzalutamida)

Informe a su médico si está tomando medicamentos que puedan afectar a la exactitud de la prueba diagnóstica. Evite el uso simultáneo de medicamentos:

- que puedan tener una influencia directa sobre la secreción de hormona del crecimiento por parte de la hipófisis, como somatostatina, insulina, glucocorticoides, ácido acetilsalicílico o indometacina
- que puedan aumentar las concentraciones de hormona del crecimiento, como clonidina, levodopa o insulina
- que puedan reducir la respuesta de la hormona del crecimiento a la macimorelina, como atropina, propiltiouracilo u hormona del crecimiento

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de recibir este medicamento.

GHRYVELIN no está recomendado durante el embarazo. Si es usted mujer y está en periodo fértil, deberá utilizar métodos anticonceptivos eficaces para asegurarse de que no está embarazada cuando realice la prueba. Si está dando el pecho o tiene intención de hacerlo, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Pregunte a su médico si debe interrumpir la lactancia o abstenerse de someterse a la prueba de la macimorelina.

Conducción y uso de máquinas

GHRYVELIN puede producir mareos. Si esto sucede, no conduzca ni utilice máquinas.

GHRYVELIN contiene lactosa

Si el médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

GHRYVELIN contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre, esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar GHRYVELIN

La preparación y el uso de GHRYVELIN deben ser supervisados por un profesional sanitario. Al final de este prospecto se proporcionan instrucciones sobre cómo preparar el medicamento para realizar la prueba.

La descripción de este prospecto es para su información sobre el procedimiento de la prueba.

Debe permanecer en ayunas durante al menos 8 horas antes de recibir GHRYVELIN. No debe realizar ejercicios físicos intensos durante 24 horas antes de la prueba. Puede beber hasta 100 ml de agua sin gas 1 hora antes y 1 hora después de la toma de GHRYVELIN.

Dosis

La dosis recomendada es de 0,5 mg de GHRYVELIN por kilogramo de peso corporal.

Esto corresponde a un volumen de 1 ml de la suspensión preparada por kilogramo de peso corporal.

Debe beber la dosis completa para la prueba en 30 segundos.

Se le extraerán tres muestras de sangre para determinar la hormona del crecimiento a los 45, 60 y 90 minutos después de tomar la dosis para la prueba.

Si recibe más GHRYVELIN del que debe

Si recibe más GHRYVELIN del que debiera, informe a su médico o enfermero. Los posibles efectos adversos en caso de sobredosis pueden incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos y diarrea. En caso de que presente alteraciones del ritmo cardíaco, se le realizará un ECG.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- sabor amargo o metálico (disgeusia)
- cansancio
- dolor de cabeza
- náuseas
- mareo
- diarrea
- sensación de calor

Estos efectos adversos son en su mayoría leves, no duran mucho tiempo y suelen desaparecer rápidamente sin tratamiento.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor abdominal
- sensación de frío
- hambre
- palpitaciones
- frecuencia cardíaca más lenta de lo normal (bradicardia sinusal)
- somnolencia
- sed
- temblor
- vértigo

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- cambios en el electrocardiograma (ECG)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GHRYVELIN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Sobre sin abrir

El periodo de validez de un sobre es de 4 años.

Suspensión reconstituida

La suspensión debe tomarse en los 30 minutos siguientes a su preparación.

El médico o enfermero desecharán la suspensión sobrante de acuerdo con la normativa local.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GHRYVELIN

- El principio activo es la macimorelina. Cada sobre contiene 60 mg de macimorelina (como acetato). 1 ml de la suspensión reconstituida contiene 500 microgramos de macimorelina.
- Los demás componentes son: lactosa monohidrato (ver «GHRYVELIN contiene lactosa» en la sección 2), sílice coloidal anhidra, crospovidona tipo A, sacarina sódica dihidrato y fumarato de estearilo y sodio (ver «GHRYVELIN contiene sodio» en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

GHRYVELIN se presenta en forma de granulado blanco o blanquecino para suspensión oral. Cada sobre contiene 1.817 mg de granulado. Cada caja de cartón contiene 1 sobre.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

La información que sigue a continuación está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN Y USO

La suspensión debe ser preparada y administrada por un profesional sanitario.

Elementos necesarios: sobre de GHRYVELIN, agua corriente en un decantador, contenedor graduado de vidrio o plástico transparente, agitador, jeringa graduada de 50 ml sin aguja, vaso de bebida

Paso 1

Pesar al paciente.

Paso 2

Determinar el número de sobres de GHRYVELIN necesarios en función del peso corporal: se necesitará un sobre si el paciente pesa hasta 120 kg o dos sobre si el paciente pesa más de 120 kg.

Paso 3

Añadir el volumen necesario de agua en un recipiente graduado de vidrio o de plástico transparente. Disolver todo el contenido del sobre en agua: un sobre en 120 ml o dos sobre en 240 ml, según proceda.

Agitar la suspensión suavemente durante 2 minutos (quedará sin disolver una pequeña cantidad de partículas, obteniéndose una suspensión ligeramente turbia). La suspensión debe agitarse hasta que esté ligeramente turbia y no se observen partículas en el fondo del envase. La suspensión debe agitarse de nuevo si se depositan algunas partículas en el fondo del recipiente, como después de dejar la suspensión en vertical durante un tiempo.

Paso 4

Determinar el volumen de suspensión necesario para administrar la dosis recomendada de macimorelina de 0,5 mg/kg. El volumen de la suspensión en mililitros equivale al peso corporal del paciente en kilogramos. Por ejemplo, un paciente de 70 kg necesitará 70 ml de la suspensión de macimorelina.

Medir el volumen necesario con una jeringa graduada de 50 ml sin aguja.

Transferir la cantidad medida a un vaso de bebida.

Paso 5

Indique al paciente que beba todo el contenido del vaso en 30 segundos.

La suspensión debe utilizarse en los 30 minutos siguientes a su preparación. La suspensión sobrante no debe conservarse y debe desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Paso 6

Extraer muestras de sangre venosa para la determinación de la hormona del crecimiento a los 45, 60 y 90 minutos después de la administración.

Paso 7

Preparar las muestras de plasma o suero y enviarlas a un laboratorio para la determinación de la hormona del crecimiento.