

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

GHRYVELIN 60 mg granule za oralnu suspenziju u vrećici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 60 mg macimorelina (u obliku acetata). Jedan (1) ml rekonstituirane suspenzije sadrži 500 mikrograma macimorelina.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Sadrži 1691,8 mg laktoze hidrata po vrećici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Bijele do bjelkaste granule.

## 4. KLINIČKI PODATCI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ovaj se lijek koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Lijek GHRYVELIN indiciran je za dijagnosticiranje nedostatka hormona rasta (engl. *growth hormone deficiency*, GHD) u odraslih (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka GHRYVELIN mora nadzirati liječnik ili zdravstveni radnik s iskustvom u dijagnosticiranju nedostatka hormona rasta.

#### Doziranje

Doza se izračunava na temelju tjelesne težine bolesnika. Preporučena pojedinačna doza rekonstituirane suspenzije sadrži 500 mikrograma macimorelina po kg tjelesne težine.

Otpuštanje hormona rasta treba procijeniti na tri uzorka krvi uzeta 45, 60 i 90 minuta nakon primjene lijeka.

*Prekid terapije hormonom rasta ili lijekom koji izravno utječe na lučenje somatotropina iz hipofize*  
Bolesnicima na nadomjesnoj terapiji hormonom rasta (somatotropin) ili na terapiji lijekom koji izravno utječe na lučenje somatotropina iz hipofize (npr. analozi somatostatina, klonidin, levodopa i agonisti dopamina) treba savjetovati da prekinu to liječenje najmanje 1 mjesec prije nego što prime macimorelin. Te tvari mogu dovesti do nepouzdanih rezultata za stimulaciju hormona rasta (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

*Oštećenje bubrežne i/ili jetrene funkcije*

Sigurnost i djelotvornost macimorelina u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije nisu ustanovljene (vidjeti također dio 5.2). Nema dostupnih podataka. Ako se macimorelin primijeni u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije, ne može se isključiti mogućnost povišene koncentracije macimorelina u plazmi. Nije poznato može li to utjecati na QTc. Stoga mogu biti indicirane kontrole EKG-a prije primjene macimorelina te 1 sat, 2 sata, 4 sata i 6 sati poslije primjene macimorelina (vidjeti također dio 4.4). Na temelju postojećih saznanja, nije vjerojatno da će ta mogućnost smanjiti specifičnost testa.

#### *Starije osobe*

Lučenje hormona rasta normalno se smanjuje s dobi. Djelotvornost macimorelina u bolesnika starijih od 65 godina nije utvrđena. U bolesnika u dobi do 60 godina, dijagnostička uspješnost macimorelinskog testa (MAC) i testa tolerancije inzulina (engl. *insulin tolerance test*, ITT) bila je slična. U dobnoj skupini od 60 do 65 godina dostupni su ograničeni podatci koji ne upućuju na potrebu za posebnom graničnom vrijednošću.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost macimorelina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti također dio 5.2). Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

Granule lijeka GHRYVELIN treba rekonstituirati s vodom, a uzeti ih se mora unutar 30 minuta od pripreme. Rekonstituiranu suspenziju treba dati peroralno bolesnicima koji su natašte najmanje 8 sati i koji nisu imali naporne tjelesne aktivnosti 24 sata prije testa jer i jedno i drugo može utjecati na razine hormona rasta.

Broj potrebnih testnih vrećica temelji se na tjelesnoj težini. Za bolesnika tjelesne težine  $\leq 120$  kg potrebna je jedna vrećica, a za bolesnika težine veće od 120 kg potrebne su dvije vrećice. Cjelokupni sadržaj jedne vrećice rastopi se u 120 ml, dok se dvije vrećice rastope u 240 ml, prema potrebi.

Volumen suspenzije u mililitrima potreban za preporučenu dozu macimorelina od 0,5 mg/kg jednak je bolesnikovoj tjelesnoj težini u kg. Primjerice, bolesniku od 70 kg bit će potrebno 70 ml suspenzije macimorelina.

#### *Procjena stanja natašte i nepostojanja prethodne naporne tjelesne aktivnosti*

Prije primjene lijeka GHRYVELIN važno je potvrditi da je bolesnik natašte najmanje 8 sati te da nije poduzimao naporne tjelesne aktivnosti 24 sata prije testa jer oboje može utjecati na razine hormona rasta. Ako jedan od ta dva uvjeta nije ispunjen, test stimulacije hormona rasta mora se odgoditi za neki drugi dan.

Tijekom testa bolesnik mora ostati natašte do kraja uzimanja uzoraka krvi. Unos tekućine dopušten je u obliku negazirane vode, i to ne više od 100 ml unutar 1 sata prije primjene doze te ne više od 100 ml unutar 1 sata poslije primjene doze (vidjeti dio 4.4).

#### Dugotrajna primjena

Macimorelin je indiciran kao dijagnostički test u jednokratnoj dozi. Nema dostupnih informacija o sigurnosti i učincima macimorelina tijekom dugotrajne primjene.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Interpretacija rezultata macimorelinskog testa

U kliničkim ispitivanjima utvrđeno je da razina maksimalno stimuliranog hormona rasta u serumu manja od 2,8 ng/ml (u vremenskim točkama 45, 60 i 90 minuta) nakon primjene macimorelina potvrđuje dijagnozu nedostatka hormona rasta u odraslih. Kao i kod drugih testova stimulacije hormona rasta, rezultate macimorelinskog testa treba uvijek interpretirati na temelju ishoda svih pretraga provedenih u bolesnika u sklopu dijagnostičkog postupka.

Sigurnost primjene i dijagnostička uspješnost macimorelina u bolesnika s ITM > 40 kg/m<sup>2</sup> nisu utvrđene. Opuštanje hormona rasta izazvano macimorelinom bilo je manje u bolesnika s višim indeksom tjelesne mase. U bolesnika s visokim indeksom tjelesne mase do 40 kg/m<sup>2</sup> dijagnostička uspješnost testova MAC i ITT bila je slična.

Granična vrijednost macimorelina u prijelaznom razdoblju od kasnog puberteta do pune zrelosti odrasle dobi nije utvrđena. U bolesnika u dobi od 18 do 25 godina dijagnostička uspješnost testova MAC i ITT bile su slične.

### Produljenje QTc intervala

Tijekom kliničkog razvoja opažene su dvije prolazne abnormalnosti EKG-a u jednog testiranog ispitanika i zabilježene kao moguće ozbiljne nuspojave. Te abnormalnosti EKG-a činila su odstupanja T-vala i produljenje QT intervala.

Nekim nepoznatim mehanizmom macimorelin uzrokuje produljenje korigiranog QT (QTc) intervala za oko 11 ms (vidjeti također dio 5.1). Produljenje QT intervala može dovesti do razvoja ventrikularne tahikardije tipa *torsades de pointes*, a rizik se povećava kako se povećava stupanj produljenja. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijekova za koje se zna da izazivaju *torsades de pointes* (vidjeti također dio 4.5). Macimorelin treba primijeniti oprezno u bolesnika s proaritmičkim stanjem (npr. infarkt miokarda u anamnezi, srčano zatajenje ili produljeni QTc interval u EKG-u, definiran kao QTc > 500 ms). U takvih bolesnika mogu biti indicirane kontrole EKG-a prije primjene macimorelina te 1 sat, 2 sata, 4 sata i 6 sati poslije primjene macimorelina. U bolesnika s poznatim kongenitalnim ili stečenim sindromom dugog QT intervala te u bolesnika s *torsades de pointes* u anamnezi, primjena macimorelina može se uzeti u obzir samo u kliničkoj jedinici kardiovaskularne skrbi.

### Prekid terapije hormonom rasta ili lijekom koji izravno utječe na lučenje somatotropina iz hipofize

Bolesnicima na nadomjesnoj terapiji hormonom rasta (somatotropin) ili na terapiji lijekom koji izravno utječe na lučenje somatotropina u hipofizi (npr. analozi somatostatina, klonidin, levodopa i agonisti dopamina) treba savjetovati da prekinu to liječenje najmanje 1 mjesec prije nego što prime testnu dozu macimorelina. Egzogeni hormon rasta ili lijekovi koji izravno utječu na hipofizu mogu utjecati na somatotropnu funkciju hipofize i dovesti do nepouzdanih rezultata stimulacije hormona rasta (vidjeti također dio 4.2 i dio 4.5).

### Bolesnici s nedostatkom drugih hormona osim hormona rasta

Bolesnicima s nedostatkom drugih hormona osim hormona rasta (npr. insuficijencija nadbubrežne žlijezde, štitnjače i/ili spolnih žlijezda, insipidni dijabetes) treba na odgovarajući način nadomjestiti nedostatak drugih hormona prije testiranja na nedostatak stimulacije hormona rasta kako bi se isključila neuspješna stimulacija zbog sekundarnog nedostatka hormona rasta.

### Bolesnici s Cushingovom bolešću ili na suprafiziološkoj glukokortikoidnoj terapiji

Hiperkortizolizam ima značajan utjecaj na hipotalamo-pituitarno-adrenalnu os. Stoga dijagnostička uspješnost testa može biti promijenjena u bolesnika s Cushingovom bolešću ili u onih na

suprafiziološkoj glukokortikoidnoj terapiji (npr. sistemska primjena doza hidrokortizona (ili njegova ekvivalenta) većih od 15 mg/m<sup>2</sup> na dan) i dovesti do lažno pozitivnih rezultata testa.

#### Mogućnost povećane oralne bioraspodivnosti i koncentracije macimorelina u plazmi kod primjene sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 / proteina P-gp

Nisu provedena ispitivanja interakcija s inhibitorima enzima CYP3A4 / proteina P-gp. Kod primjene sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 / proteina P-gp, ne može se isključiti mogućnost povećane oralne bioraspodivnosti i koncentracije macimorelina u plazmi. Nije poznato mogu li takve potencijalne interakcije utjecati i na QTc (vidjeti iznad). Na temelju postojećih saznanja, nije vjerojatno da će ta mogućnost smanjiti specifičnost testa.

#### Mogućnost lažno pozitivnih rezultata uz primjenu snažnih induktora enzima CYP3A4

Istodobna primjena snažnih induktora enzima CYP3A4 i lijeka GHRYVELIN može značajno sniziti koncentracije macimorelina u plazmi i tako dovesti do lažno pozitivnih rezultata (vidjeti također dio 4.5). Primjenu snažnih induktora enzima CYP3A4 treba prekinuti i prije primjene testa razmotriti vrijeme ispiranja lijeka od pet poluvjekova eliminacije.

#### Mogućnost lažno negativnih rezultata testa u ranoj fazi bolesti hipotalamusa

Nedostatak hormona rasta u odrasloj dobi prouzročen hipotalamičkom lezijom možda neće biti otkriven rano u procesu bolesti. Macimorelin djeluje od hipotalamusa u smjeru signalne kaskade (engl. *downstream*), pa u ranoj fazi hipotalamičke lezije otpuštanje rezerve pohranjenog hormona rasta iz prednjeg režnja hipofize, potaknuto macimorelinom, može dovesti do lažno negativnog rezultata. U toj situaciji može biti potrebno ponoviti testiranje.

#### Informacije o laktozi i natriju

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek osim ako očekivana korist testa jasno nadmašuje potencijalni rizik povezan s unosom najviše 1691,8 mg laktoze po vrećici.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Macimorelin se *in vitro* metabolizira uglavnom pomoću enzima CYP3A4.

Istodobna primjena inhibitora enzima CYP3A4 može povećati koncentraciju macimorelina u plazmi, a to bi zauzvrat moglo proizvesti veće koncentracije hormona rasta u plazmi. Na temelju postojećih saznanja, nije vjerojatno da će to smanjiti specifičnost testa.

Primjena induktora enzima CYP3A4 (kao što su karbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslikarbazepin, fosfenitoin, lumakafator, modafinil, nevirapin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pioglitazon, pitolizant, primidon, rifabutin, rifampicin i gospina trava (*Hypericum perforatum*)) može sniziti koncentracije macimorelina u plazmi i utjecati na dijagnostičku uspješnost testa, pa je stoga treba izbjegavati. Preporučuje se dovoljno dugo vrijeme ispiranja od pet poluvjekova eliminacije induktora enzima CYP3A4 prije primjene testa (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova u ljudi.

#### Lijekovi koji utječu na otpuštanje hormona rasta

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na točnost dijagnostičkog testa. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu (vidjeti također dio 4.2 i dio 4.4):

- s lijekovima koji izravno utječu na lučenje hormona rasta iz hipofize (kao što su somatostatin, inzulin, glukokortikoidi i inhibitori ciklooksigenaze kao što je acetilsalicilatna kiselina ili indometacin)
- s lijekovima koji privremeno mogu povisiti koncentracije hormona rasta (kao što su klonidin, levodopa i inzulin)
- s lijekovima koji mogu oslabiti odgovor hormona rasta na macimorelin (kao što su muskarinski antagonisti: atropin, antitiroidni lijekovi: propiltiouracil i lijekovi za hormon rasta).

Primjenu lijekova za hormon rasta treba prekinuti najmanje 1 mjesec prije primjene macimorelina. Preporučuje se dovoljno dugo vrijeme ispiranja (pet poluvjekova eliminacije) lijeka prije primjene macimorelina.

#### Lijekovi koji mogu izazvati *torsades de pointes*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu macimorelina i lijekova koji mogu izazvati *torsades de pointes* (antipsihotici, npr. klorpromazin, haloperidol, antibiotici (npr. moksifloksacin, eritromicin, klaritromicin), antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin) i skupine III (npr. amiodaron, prokainamid, sotalol) ili bilo kojih drugih lijekova koji mogu izazvati *torsades de pointes*) (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati odgovarajuće metode kontracepcije u vrijeme primjene macimorelina.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni macimorelina u trudnica. Ispitivanja na životinjama s obzirom na reproduktivnu toksičnost nedostatna su (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Macimorelin se ne preporučuje tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se macimorelin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili se suzdržati od primjene macimorelina uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist testa za ženu.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti mužjaka i ženki u životinja (vidjeti dio 5.3) kao ni o plodnosti muškaraca i žena.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

GHRYVELIN malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U nekih bolesnika koji su uzimali macimorelin zabilježena je omaglica. U slučaju da bolesnik navede omaglicu kao nuspojavu, potrebno mu je reći da ne vozi i ne rukuje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s lijekom GHRYVELIN prijavljene u ispitivanju 052 (vidjeti dio 5.1) u 154 bolesnika bile su disgeuzija (5 %), glavobolja, umor, mučnina (svaka po 3 %), omaglica (2 %), bol u abdomenu, proljev, osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće, glad, palpitacije, sinusna bradikardija, somnolencija, žeđ, tremor i vrtoglavica (svaka po 1 %). Ukupno gledano, prijavljene nuspojave bile su uglavnom blagog intenziteta i kratkog trajanja bez potrebe za određenim liječenjem.

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u ispitivanju 052 navedene su u nastavku prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (gorak/metalni okus)	somnolencija	
	omaglica	tremor	
	glavobolja		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica	
Srčani poremećaji		palpitacije	produljeni QT interval u EKG-u
		sinusna bradikardija	odstupanja T-vala u EKG-u
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	bol u abdomenu	
	proljevi		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor osjećaj vrućine	osjećaj hladnoće glad žeđ	

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Elektrofiziologija srca*

Tijekom kliničkog razvoja opažene su dvije prolazne abnormalnosti EKG-a u jednog testiranog ispitanika i zabilježene kao moguće ozbiljne nuspojave. Te abnormalnosti EKG-a činila su odstupanja T-vala i produljenje QT intervala (vidjeti također dio 4.4).

Učinci macimorelina na parametre EKG-a ispitivani su u posebnom temeljitom ispitivanju QT intervala kod supratherapijske doze macimorelina (2 mg/kg) te u ispitivanju povećanja jednostruke doze, koje je uključilo tri razine doze macimorelina (0,5 mg/kg, 1 mg/kg i 2 mg/kg). Macimorelin uzrokuje produljenje korigiranog QT intervala (QTc) za oko 11 ms (vidjeti dio 5.1). Mehanizam opaženog produljenja QTcF intervala nije poznat.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Nisu dane nikakve specifične preporuke nakon predoziranja. U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti mjere simptomatskog i potpornog liječenja. Daljnje moguće nuspojave u slučaju predoziranja mogu uključivati glavobolju, mučninu, povraćanje i proljev. U bolesnika s QTc > 500 ms, potrebno je praćenje EKG-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dijagnostička sredstva, testovi funkcije hipofize, ATK oznaka: V04CD06

#### Mehanizam djelovanja

Macimorelin je oralno raspoloživ peptidomimetik sa sekretagognom aktivnošću za hormon rasta sličnom grelinu. Macimorelin stimulira otpuštanje hormona rasta aktivacijom sekretagognih receptora hormona rasta prisutnih u hipofizi i hipotalamusu.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Stimulacija hormona rasta*

U ispitivanjima određivanja doze provedenim u zdravih ispitanika maksimalna stimulacija lučenja hormona rasta postignuta je nakon primjene jednokratne doze macimorelina od 0,5 mg/kg. Maksimalne razine hormona rasta opažene su približno 45 do 60 minuta nakon primjene macimorelina.

U dijagnostičkom ispitivanju u kojem se macimorelin uspoređivao s testom tolerancije inzulina (ITT), stimulirane koncentracije hormona rasta bile su nakon primjene macimorelina u prosjeku 1,4 puta više od onih u ITT testu.

#### Elektrofiziologija srca

Učinci macimorelina na parametre EKG-a ispitivani su u posebnom temeljitom ispitivanju QT intervala trostruko ukriženog ustroja, u kojem su u 60 zdravih ispitanika ispitivani učinci supraterrapijske doze macimorelina (2 mg/kg, tj. doza 4 puta veća od preporučene) u usporedbi s placebo i moksifloksacinom. Ispitivanje je pokazalo srednju vrijednost promjene prilagođene u odnosu na početnu vrijednost i placebo (gornja granica jednostranog intervala pouzdanosti od 95 %) u QTcF-u od 9,6 ms (11,4 ms) 4 sata poslije doze (vidjeti također dio 4.4), što se pojavilo nakon srednje vrijednosti maksimalne koncentracije macimorelina u plazmi (0,5 h). Slično produljenje QTcF intervala opaženo je i u ispitivanju povećanja jednostruke doze, koje je uključivalo tri razine doze (0,5 mg/kg, 1 mg/kg i 2 mg/kg (2 puta odnosno 4 puta veće od preporučene doze)). U temeljitom ispitivanju QT intervala sve tri ispitivane razine doze pokazale su sličnu magnitudu produljenja QTcF-a, što upućuje na odsutnost promjena ovisnih o dozi. Mehanizam opaženog produljenja QTcF intervala nije poznat.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dijagnostička djelotvornost lijeka GHRYVELIN utvrđena je u randomiziranom, otvorenom, ukriženom ispitivanju jedne doze (AEZS-130-052) u kojem se uspoređivala razina slaganja rezultata dobivenih macimorelinskim testom (MAC) i onih dobivenih testom podnošljivosti inzulina (ITT). Procjenjivane su četiri skupine osoba: tri skupine odraslih bolesnika s različitom vjerojatnošću nedostatka hormona rasta prije testa (skupina A (velika vjerojatnost), skupina B (umjerena vjerojatnost), skupina C (mala vjerojatnost) i zdravi kontrolni ispitanici (skupina D)).

U oba testa, ITT i MAC testu, koncentracije hormona rasta u serumu izmjerene su 30, 45, 60 i 90 minuta nakon primjene. Test se smatrao pozitivnim (tj. dijagnostificiran je nedostatak hormona rasta) ako je maksimalna razina hormona rasta u serumu opažena nakon stimulacije bila niža od unaprijed određene granične vrijednosti od 2,8 ng/ml u MAC testu ili 5,1 ng/ml u ITT testu.

Razine hormona rasta određivane su centralno pomoću testa IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

Razina negativnog i pozitivnog slaganja rezultata dobivenih ITT i MAC testom upotrijebljena je za procjenu učinkovitosti MAC testa. Negativno slaganje podrazumijeva udio ispitanika s negativnim ITT testom (tj. oni koji nemaju nedostatak hormona rasta prema ITT testu) te negativnim MAC testom. Kada je razina negativnog slaganja velika, MAC test neće pogrešno dijagnostificirati osobu koja prema ITT testu nema nedostatak hormona rasta kao da ima nedostatak hormona rasta. Pozitivno slaganje podrazumijeva udio ispitanika s pozitivnim ITT testom (tj. oni koji imaju nedostatak hormona rasta prema ITT testu) i pozitivnim MAC testom. Kada je razina pozitivnog slaganja velika, MAC test neće pogrešno dijagnostificirati osobu koja prema ITT testu ima nedostatak hormona rasta kao da nema nedostatak hormona rasta.

Za oba testa stimulacije hormona rasta procijenjene su osjetljivost i specifičnost, uz pretpostavku da su svi ispitanici s velikom vjerojatnošću nedostatka hormona rasta iz skupine A „stvarni” ispitanici s nedostatkom, a svi zdravi podudarni ispitanici iz skupine D „stvarno” negativni ispitanici s obzirom na nedostatak hormona rasta.

#### *Rezultati*

Stotinu pedeset i sedam (157) ispitanika podvrgnuto je najmanje jednom od dva testa u ovom ispitivanju, 59 % bili su muškarci, 41 % žene i 86 % ispitanika bili su bijelci. Medijan dobi bio je 41 godina (raspon: 18 - 66 godina), a indeks tjelesne mase 27,5 kg/m<sup>2</sup> (raspon: 16 – 40 kg/m<sup>2</sup>). Podatci iz oba testa bili su dostupni za 140 ispitanika; 38 (27 %) u skupini A, 37 (26 %) u skupini B, 40 (29 %) u skupini C te 25 (18 %) u skupini D. Jedan od 154 provedena MAC testa (0,6 %) nije uspio zbog tehničke greške, a 27 od 157 provedenih ITT testova (17,2 %) nije uspjelo jer nije bilo moguće inducirati tešku hipoglikemiju (tj. stimulus).

Procjene negativnog i pozitivnog slaganja rezultata MAC i ITT testova u ukupnoj ispitivanoj populaciji bile su 94 % odnosno 74 %, s donjom granicom 95 %-tnog intervala pouzdanosti od 85 % odnosno 63 %. Negativno i pozitivno slaganje između MAC i ITT testa u ispitanika s umjerenim ili malim rizikom (skupine B i C) iznosilo je 93 % odnosno 61 %, s donjom granicom 95 %-tnog intervala pouzdanosti od 80 % odnosno 43 %. Ti rezultati temelje se na vršnim vrijednostima hormona rasta (maksimalne koncentracije hormona rasta u svim vremenskim točkama mjerenja).

Točkovne procjene osjetljivosti bile su u rasponu od 0,87 do 0,90 za MAC i od 0,97 do 1,0 za ITT, ovisno o uključivanju odnosno isključivanju podataka za nepodudarne ispitanike iz skupine A. U oba testa stimulacije hormona rasta, procijenjena specifičnost bila je 0,96 bez obzira na uključivanje/isključivanje nepodudarnih ispitanika iz skupine A.

Ponovljivost je testirana na podskupini od 34 ispitanika na kojima su provedena dva MAC testa. Slaganje rezultata prvog i drugog testa opaženo je u 31 slučaju (91,2 %).

#### Post hoc analiza s graničnom vrijednošću od 3,0 ng/ml za ITT test

Eksploratorna analiza provedena je za učinkovitost MAC testa na temelju granične vrijednosti ITT testa od 3,0 ng/ml. Procjene negativnog i pozitivnog slaganja iznosile su 95 % odnosno 86 %, s donjom granicom 95 %-tnog intervala pouzdanosti od 87 % odnosno 75 %. Ponovljivost je bila 97 %. Točkovne procjene osjetljivosti i specifičnosti u nepodudarnih ispitanika skupine A iznosile su 87 % odnosno 96 %.

Obje koprimaryne mjere ishoda unaprijed definirane u ispitivanju 052 (donja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti za negativno slaganje  $\geq 75$  %, donja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti za

pozitivno slaganje  $\geq 70$  %) bile su ispunjene uz upotrebu granične vrijednosti ITT testa od 3,0 ng/ml i uz unaprijed definiranu graničnu vrijednost MAC testa od 2,8 ng/ml.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka GHRYVELIN u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u dijagnosticiranju nedostatka hormona rasta (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Starije osobe

Farmakodinamika macimorelina nije zadovoljavajuće procijenjena u starije populacije u dobi  $> 65$  godina.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Macimorelin se apsorbirao brzo, a maksimalne koncentracije macimorelina u plazmi ( $C_{max}$ ) opažene su približno od 30 minuta do 1 sata i 10 minuta nakon peroralne primjene 0,5 mg/kg macimorelina u stanju natašte od najmanje 8 sati. Tekući obrok smanjio je  $C_{max}$  macimorelina 0,42 puta te AUC 0,5 puta.

Oralna bioraspoloživost može biti ograničena (među ostalim) metabolizmom prvog prolaza putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

### Distribucija

Macimorelin se umjereno veže za proteine plazme. Vezivanje za proteine plazme smanjuje se s povećanjem koncentracije sa 78 % pri 0,1  $\mu$ M na 62 % pri 10  $\mu$ M. Pri klinički relevantnoj koncentraciji od 0,1  $\mu$ M (klinički  $C_{max} = 11,2$  ng/ml = približno 0,02  $\mu$ M), nevezana frakcija macimorelina u ljudskoj plazmi iznosi 22 %.

### Biotransformacija

CYP3A4 glavni je enzim kojim se metabolizira macimorelin. U ispitivanjima provedenima kako bi se detektirali metaboliti macimorelina nije pronađen nijedan metabolit.

### Eliminacija

Ispitivanje na ljudskim jetrenim mikrosomima *in vitro* pokazalo je da je CYP3A4 glavni enzim kojim se metabolizira macimorelin.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije ( $t_{1/2}$ ) macimorelina iznosi 4,1 sat.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Macimorelin je pokazao o dozi ovisno otpuštanje hormona rasta nakon peroralnog doziranja. Pokazalo se da doza od 0,5 mg/kg macimorelina izaziva maksimalno otpuštanje hormona rasta. Maksimalno otpuštanje hormona rasta opaženo je pri koncentracijama macimorelina u plazmi od  $\geq 7$  ng/ml.

### Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja za procjenu farmakokinetike macimorelina u pedijatrijskih bolesnika ili bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije. Za starije osobe dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podatci.

### **5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene**

Neklinički podatci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja za procjenu kancerogenosti i učinaka na reprodukciju i razvoj.

## **6. FARMACEUTSKI PODATCI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
krosповidon tipa A  
saharinnatrij dihidrat  
natrijev stearilfumarat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena vrećica

Rok valjanosti vrećice je 4 godine.

#### Rekonstituirana suspenzija

Suspenzija se mora primijeniti unutar 30 minuta nakon pripreme.  
Ostatak suspenzije mora se baciti sukladno nacionalnim propisima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.  
Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedna LDPE/Al/LDPE/papirnata vrećica koja sadrži 1817 mg granula u kartonskoj kutiji.

Jedna kartonska kutija sadrži 1 vrećicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Suspenziju mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.

Potreban pribor: vrećica lijeka GHRYVELIN, voda iz slavine u staklenoj posudi (dekanteru), graduirana staklena ili prozirna plastična posuda, pribor za miješanje, graduirana štrcaljka od 50 ml bez igle, čaša.

1. korak  
Vaganje bolesnika.

## 2. korak

Na temelju tjelesne težine odredite potrebni broj vrećica lijeka GHRYVELIN: jedna vrećica potrebna je za bolesnika težine do 120 kg, dvije vrećice potrebne su ako je bolesnik teži od 120 kg.

## 3. korak

Dodajte potreban volumen vode u graduiranu staklenu ili prozirnu plastičnu posudu. Rastopite cijeli sadržaj vrećice u vodi: jednu vrećicu u 120 ml, dvije vrećice u 240 ml, prema potrebi.

Pažljivo miješajte suspenziju 2 minute (ostat će mala količina neotopljenih čestica, zbog čega će suspenzija biti malo zamućena). Suspenziju je potrebno miješati sve dok ne postane malo zamućena bez čestica na dnu posude. Ako se na dno slegne nešto čestica, kao na primjer kada se suspenziju ostavi stajati neko vrijeme, suspenziju je potrebno ponovno promiješati.

## 4. korak

Odredite volumen suspenzije potreban za preporučenu dozu macimorelina od 0,5 mg/kg. Volumen suspenzije u ml jednak je bolesnikovoj tjelesnoj težini u kg. Primjerice, bolesniku od 70 kg bit će potrebno 70 ml suspenzije macimorelina.

Potreban volumen izmjerite pomoću graduirane štrcaljke bez igle od 50 ml.

Izmjerenu količinu prebacite u čašu.

## 5. korak

Bolesnik mora popiti cijeli sadržaj čaše unutar 30 sekundi.

Suspenzija se mora upotrijebiti u roku od 30 minuta nakon pripreme. Preostala suspenzija ne smije se pohraniti; mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 6. korak

Izvadite uzorke venske krvi za određivanje hormona rasta 45, 60 i 90 minuta nakon primjene.

## 7. korak

Pripremite uzorke plazme ili seruma i pošaljite ih u laboratorij radi određivanja hormona rasta.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1337/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prve autorizacije: 11. siječnja 2019

Datum zadnjeg produljenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismuellerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-ova za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

GHRYVELIN 60 mg granule za oralnu suspenziju u vrećici  
macimorelin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna vrećica sadrži 60 mg macimorelina (u obliku acetata).  
Jedan (1) ml rekonstituirane suspenzije sadrži 500 mikrograma macimorelina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju

1 vrećica (1817 mg granula)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Rekonstituirana suspenzija:  
Suspenzija se mora upotrijebiti u roku od 30 minuta nakon pripreme.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1337/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

GHRYVELIN 60 mg granule za oralnu suspenziju  
macimorelin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Sadrži 60 mg macimorelina (u obliku acetata).  
Nakon rekonstitucije: 500 mikrograma macimorelina/ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju u vrećici  
1817 mg granula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Rekonstituirana suspenzija:  
Suspenzija se mora upotrijebiti u roku od 30 minuta nakon pripreme.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/1/18/1337/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### **GHRYVELIN 60 mg granule za oralnu suspenziju u vrećici** macimorelin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je GHRYVELIN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite GHRYVELIN
3. Kako primjenjivati GHRYVELIN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GHRYVELIN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je GHRYVELIN i za što se koristi**

Lijek sadržava djelatnu tvar koja se naziva macimorelin. Macimorelin djeluje kao prirodni hormon i potiče žlijezdu hipofizu na otpuštanje hormona rasta u krvotok.

GHRYVELIN upotrebljava se u odraslih za testiranje sposobnosti tijela da proizvodi hormon rasta. Primjenjuje se onda kada liječnik smatra da možda nemate dovoljno hormona rasta (nedostatak hormona rasta u odraslih). Ovo nije terapija za bolesnike koji nemaju dovoljno hormona rasta. To je test koji Vašem liječniku pomaže dijagnosticirati to stanje.

#### **2. Što morate znati prije nego primite GHRYVELIN**

##### **Ne smijete primiti GHRYVELIN**

- ako ste alergični na macimorelin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite GHRYVELIN.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Kako bi se osiguralo da su rezultati testa pouzdani, morate se pridržavati pravila u nastavku:

- morate biti natašte – ne smijete jesti najmanje 8 sati prije testa te tijekom testa
- tjelesna aktivnost – izbjegavajte napornu tjelesnu aktivnost 24 sata prije testa
- unos tekućine – dopušteno je do 100 ml obične vode unutar 1 sata prije te 1 sata poslije unosa macimorelina.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri:

- ako ste nedavno bili liječeni hormonom rasta (somatotropin) ili lijekovima koji utječu na lučenje hormona rasta žlijezde hipofize; u tom slučaju morate prekinuti takvo liječenje najmanje 1 mjesec prije testa
- ako ste nedavno bili liječeni zbog Cushingove bolesti (poremećaj koji ima za posljedicu visoke razine hormona kortizola) ili ako primete visoke doze hidrokortizona; u tom slučaju test može dovesti do lažno pozitivnih rezultata

- ako Vašem tijelu nedostaje neki drugi hormon, npr. kortizol, hormoni štitnjače ili spolni hormoni, vazopresin (kod insipidnog dijabetesa); to treba odgovarajuće nadomjestiti prije provedbe testa na nedostatak hormona rasta. Nedostatak drugih hormona, ako se ne liječi, može dovesti do netočnih rezultata testa stimulacije hormona rasta
- ako imate srčanu bolest ili tegobe sa srčanim ritmom (uključujući urođeni ili stečeni sindrom produljenog QT intervala ili ste u prošlosti imali tahikardije, tzv. *torsades de pointes*). GHRYVELIN može prouzročiti promjene u EKG-u (elektrokardiogramu), uključujući produljenje QT intervala, koje su povezane s povećanim rizikom od aritmija. Takve promjene, ako se dogode, vremenski su ograničene i ne traju dugo.

Ako se išta od prethodno navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek.

GHRYVELIN indiciran je kao dijagnostički test u jednoj dozi. Nema dostupnih informacija o sigurnosti i učincima macimorelina tijekom dugotrajne primjene.

#### Mogućnost potrebe za ponovljenim testom u ranoj fazi bolesti

Ako se nedostatak hormona rasta u odraslih tek pojavio i ako je nastao zbog ozljede u dijelu mozga koji se naziva hipotalamus, tada bi rezultati testa mogli biti negativni iako imate tu bolest. U takvoj situaciji može biti potrebno ponoviti test.

#### **Djeca i adolescenti**

GHRYVELIN ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina, jer sigurnost primjene i učinkovitost još nisu utvrđene u tim skupinama.

#### **Drugi lijekovi i GHRYVELIN**

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate lijekove koji mogu promijeniti srčani ritam, kao što su:

- lijekovi za liječenje psihoze (kao što je klorpromazin, haloperidol)
- lijekovi za liječenje infekcija (antibiotici kao što je eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin)
- lijekovi za korekciju srčanog ritma (antiaritmici kao što je amiodaron, prokainamid, kinidin ili sotalol)
- svi drugi lijekovi koji mogu produljiti QT interval ili izazvati *torsades de pointes*.

Obavijestite liječnika ako uzimate lijekove koji mogu pojačati razgradnju macimorelina, kao što su specifični lijekovi za liječenje:

- napadaja/epilepsije (karbamazepin, eslikarbazepin, fosfenitoin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon)
- poremećaja spavanja (modafinil, pitolizant)
- blagih do umjerenih epizoda depresije (gospina trava (*Hypericum perforatum*))
- cistične fibroze (lumakaftor)
- infekcija (antibiotici kao što je rifabutin, rifampicin)
- HIV-a (efavirenz, nevirapin)
- šećerne bolesti tipa 2 (pioglitazon)
- karcinoma (dabrafenib, enzalutamid).

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate lijekove koji mogu utjecati na točnost dijagnostičkog testa. Izbjegavajte istodobnu primjenu s lijekovima:

- koji bi mogli imati izravan utjecaj na lučenje hormona rasta u hipofizi, kao što su somatostatin, inzulin, glukokortikoidi, acetilsalicilna kiselina, indometacin
- koji bi mogli povisiti razine hormona rasta, kao što su klonidin, levodopa, inzulin
- koji bi mogli smanjiti odgovor hormona rasta na macimorelin, kao što su atropin, propiltiouracil, lijekovi za hormon rasta

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek. GHRYVELIN ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate primjenjivati učinkovite metode kontracepcije kako bi se zajamčilo da nećete biti trudni u vrijeme provedbe testa. Ako dojite ili namjeravate dojit, ne može se isključiti rizik za dojenče. Upitajte svog liječnika trebete li prekinuti dojenje ili odustati od macimorelinskog testa.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Prilikom primjene lijeka GHRYVELIN može se pojaviti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

### **GHRYVELIN sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### **GHRYVELIN sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati GHRYVELIN**

Pripremu i primjenu lijeka GHRYVELIN mora nadzirati zdravstveni radnik. Upute o tome kako se priprema test nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Opis u ovim uputama za Vašu je informaciju o postupku testiranja.

Morate biti natašte najmanje 8 sati prije nego što primite lijek GHRYVELIN. Ne smijete poduzimati naporene tjelesne aktivnosti 24 sata prije testa. Možete popiti do 100 ml obične vode unutar 1 sata prije i 1 sata poslije primjene lijeka GHRYVELIN.

### **Doza**

Preporučena doza lijeka GHRYVELIN iznosi 0,5 mg po kg tjelesne težine. To odgovara volumenu od 1 ml pripremljene suspenzije po kg tjelesne težine.

Cijelu testnu dozu morate popiti unutar 30 sekundi.

Za mjerenje hormona rasta uzet će Vam tri uzorka krvi i to po jedan uzorak 45, 60 i 90 minuta nakon što ste uzeli testnu dozu.

### **Ako ste primili više lijeka GHRYVELIN nego što ste trebali**

Ako ste primili više lijeka GHRYVELIN nego što ste trebali, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri. Moguće nuspojave u slučaju predoziranja mogu uključivati glavobolju, mučninu, povraćanje i proljev. U slučaju da Vam se pojave poremećaji srčanog ritma, provodit će se praćenje EKG-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- gorak/metalni okus (poremećen osjet okusa)
- umor

- glavobolja
- mučnina
- omaglica
- proljev
- osjećaj vrućine

Te su nuspojave većinom blage, ne traju dugo i obično brzo prođu bez liječenja.

**Manje česte nuspojave** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- bol u trbuhu
- osjećaj hladnoće
- glad
- osjećaj lupanja srca
- sporiji srčani otkucaji nego što je normalno (sinusna bradikardija)
- pospanost
- žeđ
- nevoljno drhtanje
- vrtoglavica

**Učestalost nepoznata** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- promjene u elektrokardiogramu (EKG)

### **Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati GHRYVELIN**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

### Neotvorena vrećica

Rok valjanosti vrećice je 4 godine.

### Rekonstituirana suspenzija

Suspenziju se mora uzeti unutar 30 minuta nakon pripreme.

Svu preostalu suspenziju mora baciti liječnik ili medicinska sestra sukladno nacionalnim propisima.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što GHRYVELIN sadrži**

- Djelatna tvar je macimorelin. Jedna vrećica sadrži 60 mg macimorelina (u obliku acetata). Jedan (1) ml rekonstituirane suspenzije sadrži 500 mikrograma macimorelina.
- Drugi sastojci su: laktoza hidrat (pogledajte dio 2. pod naslovom „GHRYVELIN sadrži laktozu”), koloidni bezvodni silicijev dioksid, krosповidon tipa A, saharinnatrij dihidrat i natrijev stearilfumarat (pogledajte dio 2. pod naslovom „GHRYVELIN sadrži natrij”).

### **Kako GHRYVELIN izgleda i sadržaj pakiranja**

GHRYVELIN dobiva se u obliku bijelih do bjelkastih granula za oralnu suspenziju. Jedna vrećica sadrži 1817 mg granula. Jedna kartonska kutija sadrži 1 vrećicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

### **Ova je uputa zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

### **UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU**

#### **Suspenziju mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.**

Potreban pribor: vrećica lijeka GHRYVELIN, voda iz slavine u staklenoj posudi (dekanteru), graduirana staklena ili prozirna plastična posuda, pribor za miješanje, graduirana štrcaljka od 50 ml bez igle, čaša.

#### **1. korak**

Vaganje bolesnika.

#### **2. korak**

Odredite broj vrećica lijeka GHRYVELIN potrebnih na temelju tjelesne težine: jedna vrećica potrebna je za bolesnika težine do 120 kg, dvije vrećice potrebne su ako bolesnik teži više od 120 kg.

#### **3. korak**

Dodajte potreban volumen vode u graduiranu staklenu ili prozirnu plastičnu posudu. Rastopite cijeli sadržaj vrećice u vodi: jednu vrećicu u 120 ml, dvije vrećice u 240 ml, prema potrebi.

Pažljivo miješajte suspenziju 2 minute (ostat će mala količina neotopljenih čestica, zbog čega će suspenzija biti malo zamućena). Suspenziju je potrebno miješati sve dok ne postane malo zamućena

bez čestica na dnu posude. Ako se na dno slegne nešto čestica, kao na primjer kada se suspenziju ostavi stajati neko vrijeme, suspenziju je potrebno ponovno promiješati.

#### 4. korak

Odredite volumen suspenzije potreban za preporučenu dozu macimorelina od 0,5 mg/kg. Volumen suspenzije u ml jednak je bolesnikovoj tjelesnoj težini u kg. Primjerice, bolesniku od 70 kg bit će potrebno 70 ml suspenzije macimorelina.

Potreban volumen izmjerite pomoću graduirane štrcaljke bez igle od 50 ml.

Izmjerenu količinu prebacite u čašu.

#### 5. korak

Bolesnik mora popiti cijeli sadržaj čaše unutar 30 sekundi.

Suspenzija se mora upotrijebiti u roku od 30 minuta nakon pripreme. Preostala suspenzija ne smije se pohraniti; mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### 6. korak

Izvadite uzorke venske krvi za određivanje hormona rasta 45, 60 i 90 minuta nakon primjene.

#### 7. korak

Pripremite uzorke plazme ili seruma i pošaljite ih u laboratorij radi određivanja hormona rasta.