

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

GHRYVELIN 60 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz, tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden tasak 60 mg macimorelint tartalmaz (acetát formájában). Az elkészített szuszpenzió 1 ml-e 500 mikrogramm macimorelint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Tasakonként 1691,8 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.
Fehér vagy törtfehér színű granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

A GHRYVELIN a növekedési hormon-hiány (GHD) diagnosztizálására javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A GHRYVELIN alkalmazását a növekedési hormon-hiány diagnosztizálásában tapasztalt orvosnak vagy egészségügyi szakembernek kell felügyelnie.

Adagolás

Az adagot a beteg testtömege alapján kell kiszámítani. Az elkészített szuszpenzió ajánlott egyszeri adagja 500 mikrogramm macimorelin testtömeg-kilogrammonként.

A növekedési hormon felszabadulását a gyógyszer alkalmazását követő 45., 60. és 90. percben levett három vérmintával kell értékelni.

A növekedési hormonnal (GH) vagy az agyalapi mirigy szomatotropin szekrécióját közvetlenül befolyásoló gyógyszerrel végzett kezelés megszakítása

A növekedési hormonnal végzett hormonpótló kezelés (GH, szomatotropin) alatt álló, illetve a szomatotropin agyalapi szekrécióját közvetlenül befolyásoló gyógyszeres kezelésben (pl.: szomatostatin analógok, klonidin, levodopa és dopamin-agonisták) részesülő betegeket tájékoztatni kell, hogy az ilyen típusú kezelést legalább 1 hónappal a macimorelin bevétele előtt fel kell függeszteniük. Ezek az anyagok megbízhatatlan GH-stimulációs eredményekhez vezethetnek (lásd még 4.4 és 4.5 pont).

Vese- és/vagy májkárosodás

A macimorelin biztonságosságát és hatásosságát vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták (lásd még 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Amennyiben a macimorelint vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák, a macimorelin plazmakoncentráció emelkedésének lehetősége nem zárható ki. Nem ismert, hogy ez hatást gyakorol-e a QTc-re. Ennek következtében a macimorelin alkalmazása előtt, valamint a macimorelin alkalmazása után 1, 2, 4, illetve 6 órával EKG-vizsgálatok végzése lehet javallott (lásd még 4.4 pont). Az aktuális ismeretek alapján ez a lehetőség valószínűleg nem csökkenti a vizsgálat specifitását.

Idősek

A növekedési hormon szekréciója általában az életkorral csökken. A macimorelin hatásosságát 65 évesnél idősebb betegeknél nem igazolták. A legfeljebb 60 éves betegeknél a macimorelin teszt (MAC) és az inzulin tolerancia teszt (ITT) diagnosztikai teljesítményei hasonlóak voltak. A 60-65 éves korcsoportban a korlátozott mennyiségű rendelkezésre álló adat nem jelzi egy külön határérték szükségességét.

Gyermekek és serdülők

A macimorelin biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták (lásd még 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A GHRYVELIN granulátumot vízben kell feloldani, és az elkészítést követő 30 percen belül fel kell használni. Az elkészített szuszpenziót szájon át kell beadni olyan betegeknél, akik legalább 8 órája nem ettek, és akik a vizsgálat előtti 24 órában nem végeztek megerőltető testmozgást, mivel mindkét tevékenység befolyásolhatja a növekedési hormon-szintet.

A szükséges vizsgálati tasakok száma a testtömegtől függ. A legfeljebb 120 kg testtömegű betegek számára egy tasak, a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegek számára pedig két tasak szükséges. Egy tasak teljes tartalmát 120 ml-ben, két tasak tartalmát pedig értelemszerűen 240 ml-ben kell feloldani.

A javasolt 0,5 mg/ttkg macimorelin adaghoz szükséges szuszpenzió ml-ben megadott mennyisége megegyezik a beteg kg-ban megadott testtömegével. Például egy 70 kg-os betegnek 70 ml macimorelin szuszpenzióra lesz szüksége.

Az éhgyomri állapot és az előzetes megerőltető testmozgás hiányának értékelése

A GHRYVELIN alkalmazása előtt fontos annak biztosítása, hogy a beteg legalább 8 órán keresztül nem evett, és a tesztet megelőző 24 órában nem végzett megerőltető testmozgást, mivel mindkét tevékenység befolyásolhatja a növekedési hormon-szintet. Ha ezeknek a feltételeknek bármelyike nem teljesül, egy új vizsgálati napra kell beütemezni a növekedési hormon-stimulációs vizsgálatot. A vizsgálat során a betegnek a vérvétel befejezéséig semmit sem szabad ennie. 100 ml-nél nem több szénsavmentes víz folyadékbevitelle megengedett mind a dózis beadása előtti 1 órán belül, mind a dózis beadását követő 1 órán belül (lásd 4.4 pont).

Hosszú távú alkalmazás

A macimorelin egyszeri dózisú diagnosztikus vizsgálatként javallott. Hosszú távú alkalmazás esetén nem áll rendelkezésre információ a macimorelin biztonságosságáról és hatásairól.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A macimorelinnel végzett teszt eredményeinek kiértékelése

A klinikai vizsgálatokban megállapították, hogy a macimorelin alkalmazását követően (a 45., 60. és a 90. perc időpontokban) mért 2,8 ng/ml alatti maximálisan stimulált GH-szint megerősíti a felnőttkori növekedési hormon-hiány diagnózisát. Mint minden GH-stimulációs vizsgálat, a macimorelinnel végzett vizsgálat eredményeit is a betegnél végzett összes diagnosztikai vizsgálat eredményei alapján kell kiértékelni.

A macimorelin biztonságosságát és diagnosztikai teljesítményét nem határozták meg 40 kg/m²-nél magasabb testtömeg-indexű (BMI) betegeknél. A macimorelin indukálta növekedési hormon-felszabadulás alacsonyabb volt a magasabb testtömeg-indexű betegeknél. A legfeljebb 40 kg/m² testtömeg-indexű betegeknél a MAC és az ITT diagnosztikai teljesítményei hasonlóak voltak.

A macimorelin határértékét nem állapították meg a késő pubertás korból a teljes érett felnőttkorba való átmenet időszakában. A 18 és 25 év közötti betegeknél a MAC és az ITT diagnosztikai teljesítménye hasonló volt.

QTc-megnyúlás

A klinikai fejlesztés során két átmeneti EKG rendellenességet észleltek egy vizsgálati alanyánál, és azokat súlyos lehetséges mellékhatásként jelentették. Ezek az EKG rendellenességek T-hullám eltérésekből és QT-megnyúlásból álltak.

A macimorelin ismeretlen mechanizmus révén (lásd még 5.1 pont) a korrigált QT (QTc) intervallum egy 11 ms körüli növekedését okozza. A QT-megnyúlás *torsades de pointes* típusú ventricularis tachycardiához vezethet, melynek kockázata a megnyúlás mértékének növekedésével együtt nő. Kerülendő az olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, amelyekről ismert, hogy *torsades de pointes*-ot indukálnak (lásd még 4.5 pont). A macimorelin óvatosan alkalmazandó proarrhythmias állapotú betegeknél (pl.: akiknek anamnézisében myocardialis infarctus, szívelégtelenség vagy a QTc > 500 ms-ként definiált, megnyúlt EKG QTc-intervallum szerepel). Ilyen betegeknél a macimorelin alkalmazása előtt, valamint a macimorelin alkalmazása után 1, 2, 4, illetve 6 órával javallott lehet EKG-vizsgálatok végzése. Olyan betegeknél, akiknél ismert a veleszületett vagy szerzett megnyúlt QT-szindróma, illetve olyan betegeknél, akiknek anamnézisében *torsades de pointes* szerepel, a macimorelin alkalmazása csak kardiovaszkuláris klinikai részlegen vehető fontolóra.

A növekedési hormonnal (GH) vagy az agyalapi mirigy szomatotropin szekrécióját közvetlenül befolyásoló gyógyszerrel végzett kezelés megszakítása

A növekedési hormonnal végzett hormonpótló kezelés (GH, szomatotropin) alatt álló, illetve a szomatotropin agyalapi szekrécióját közvetlenül befolyásoló gyógyszeres kezelésben (pl.: szomatosztatin analógok, klonidin, levodopa és dopamin agonisták) részesülő betegeket tájékoztatni kell, hogy az ilyen típusú kezelést fel kell függeszteniük legalább 1 hónappal a macimorelin tesztadagjának bevétele előtt. Exogén GH vagy az agyalapi mirigyet közvetlenül befolyásoló gyógyszer befolyásolhatja az agyalapi mirigy szomatotrop funkcióját, és megbízhatatlan GH-stimulációs eredményekhez vezethet (lásd még 4.2 és 4.5 pont).

A növekedési hormontól (GH) eltérő hormonhiányban szenvedő betegek

A növekedési hormontól eltérő hormon (pl.: mellékvese, pajzsmirigy és/vagy gonadalis insuffitientia, diabetes insipidus) hiányában szenvedő betegeknél a GH stimuláció hiányára irányuló bármely vizsgálat elvégzése előtt megfelelően pótolni kell a többi hiányzó hormont, hogy így ki lehessen zárni a másodlagos GH-hiány miatti stimulációs hibát.

Cushing-kórban szenvedő vagy szuprafiziológiás glükokortikoid terápiában részesülő betegek

A hypercortisolismus jelentős hatást gyakorol a hypothalamus-hipofízis-mellékvese tengelyre. Ennek következtében a Cushing-kórban szenvedő vagy szuprafiziológiás glükokortikoid terápiában részesülő betegeknel (pl.: napi 15 mg/m² adagot meghaladó hidrokortizon (vagy azzal egyenértékű gyógyszer) szisztémás alkalmazása) a vizsgálat diagnosztikai teljesítménye módosulhat, és ez álpozitív vizsgálati eredményekhez vezethet.

A fokozott orális biohasznosulás és a megnövekedett macimorelin plazmakoncentráció lehetősége erős CYP3A4/P-gp-inhibitorok alkalmazása mellett

CYP3A4-gyel/P-gp-inhibitorokkal nem végeztek gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat.

A fokozott orális biohasznosulás és a megnövekedett macimorelin plazmakoncentráció lehetősége erős CYP3A4/P-gp-inhibitorok alkalmazása mellett nem zárható ki. Nem ismert, hogy az ilyen potenciális kölsönhatások befolyásolhatják-e a QTc-t is (lásd fent). Az aktuális ismeretek alapján ez a lehetőség valószínűleg nem csökkenti a vizsgálat specifitását.

Hamis pozitív teszteredmények lehetősége erős CYP3A4-induktorok alkalmazása mellett

Az erős CYP3A4 induktorok GHRYVELIN-szal történő egyidejű alkalmazása jelentősen csökkentheti a macimorelin plazmaszintjét, és így álpozitív eredményhez vezethet (lásd még 4.5 pont). Az erős CYP3A4 induktorok alkalmazását fel kell függeszteni, és a felezési idő ötszörösének megfelelő kiürülési időt kell fontolóra venni a teszt alkalmazása előtt.

Hamis negatív teszteredmények lehetősége közelmúltban fellépett hypothalamus megbetegedés esetén

A hypothalamus lesio okozta felnőttkori növekedéshormon- (GH-) hiány nem mutatható ki a betegség korai szakaszában. A macimorelin a hypothalamust követően fejti ki hatását, és az agyalapi mirigy elülső lebenyében tárolt GH macimorelin által stimulált felszabadulása álnegatív eredményt okozhat a hypothalamust érintő elváltozás korai szakaszában. Ebben a helyzetben indokolt lehet az ismételt vizsgálat.

Információk a laktózzal és nátriumról

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető be, hacsak nem a vizsgálat várható előnye egyértelműen meghaladja a tasakonkénti maximum 1 691,8 mg laktóz bevitelével járó lehetséges kockázatokat.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A macimorelint *in vitro* elsősorban a CYP3A4 metabolizálja.

A CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása megnövelheti a macimorelin plazmakoncentrációját, és ez pedig magasabb plazma GH-szinttel járna. Az aktuális ismeretek alapján ez valószínűleg nem csökkenti a vizsgálat specifitását.

A CYP3A4 induktorok alkalmazása (mint például a karbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eszlikarbazepin, foszfénitoin, lumakaftor, modafinil, nevirapin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, pioglitazon, pitolizant, primidon, rifabutin, rifampicin és a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) csökkentheti a macimorelin plazmakoncentrációját, és hatással lehet a vizsgálat diagnosztikus teljesítményére, így ezért ez kerülendő. A vizsgálati anyag beadása előtt a CYP3A4 induktor eliminációs felezési ideje ötszörösének megfelelő elégséges kiürülési idő ajánlott (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Humán gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat nem végeztek.

A növekedési hormon felszabadulását befolyásoló gyógyszerek

A következő gyógyszerek befolyásolhatják a diagnosztikus vizsgálat pontosságát. Az egyidejű alkalmazás kerülendő a következőkkel (lásd még 4.2 és 4.4 pont):

- a növekedési hormon agyalapi szekrécióját közvetlenül befolyásoló gyógyszerek (mint például a szomatosztatin, inzulin, glükokortikoidok és ciklooxygenáz-gátlók, például az acetilszalicilsav vagy az indometacin).
- a növekedési hormon koncentrációját átmenetileg lehetségesen megemelő gyógyszerek (mint például a klonidin, levodopa és az inzulin).
- a növekedési hormonnak a macimorelinre adott válaszát lehetségesen csökkentő gyógyszerek (mint például a muszkarin antagonisták: atropin, a pajzsmirigy-kezelésre szolgáló gyógyszerek: propiltiouracil, valamint a növekedési hormon-gyógyszerek).

A növekedési hormon-gyógyszerek alkalmazását legalább 1 hónappal a macimorelin adását megelőzően fel kell függeszteni.

Elégséges gyógyszerkiürülési idő (eliminációs felezési idő ötszöröse) ajánlott a macimorelin alkalmazása előtt.

Torsades de pointes indukciós potenciállal rendelkező gyógyszerek

A macimorelin *torsades de pointes* indukciós potenciállal rendelkező gyógyszerekkel (antipszichotikus gyógyszerek (például klorpromazin, haloperidol), antibiotikumok (például moxifloxacin, eritromicin, klaritromicin), I.a osztályba tartozó (például kinidin), illetve III. osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (például amiodaron, prokainamid, szotalol), illetve bármely egyéb gyógyszer, ami *torsades de pointes*-ot indukálhat) egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a macimorelin beadásának idejében.

Terhesség

A macimorelin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A macimorelin alkalmazása nem javallott terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a macimorelin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A macimorelin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a vizsgálat előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az állati (lásd 5.3 pont) és a humán férfi és női termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A GHRYVELIN kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Egyes, macimorelint kapó betegek szédülésről számoltak be. Amennyiben egy beteg nemkívánatos hatásként szédülésről számol be, a beteget figyelmeztetni kell, hogy nem vezethet gépjárművet, és nem kezelhet gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 154 beteg részvételével végzett 052. számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a GHRYVELIN alkalmazásához társuló leggyakoribb mellékhatások a dysgeusia (5%), fejfájás, fáradékonyság és nausea (mindegyik 3%), szédülés (2%), valamint a hasi fájdalom, diarrhoea, melegségérzés, hidegérzet, éhség, palpitiatio, sinus bradycardia, somnolentia, szomjúság, remegés és vertigo (mindegyik 1%) voltak. Összességében, a jelentett mellékhatások többnyire enyhe intenzitásúak és rövid időtartamúak voltak, nem igényeltek speciális kezelést.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 052. számú vizsgálatban jelentett mellékhatások alábbiakban található felsorolása a MedDRA szervrendszeren és a gyakoriságon alapul: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia (keserű/fémes íz)	Somnolentia	
	Szédülés	Remegés	
	Fejfájás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitiatio	Megnyúlt QT-szakasz az EKG-n
		Sinus bradycardia	Kóros T-hullám az EKG-n
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea	Hasi fájdalom	
	Diarrhoea		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság Melegérzet	Hidegérzet Éhség Szomjúság	

Kiválasztott mellékhatások leírása

A szív elektrofiziológiája

A klinikai fejlesztés során két, átmeneti EKG rendellenességet észleltek egy vizsgálati alanyánál, és azokat súlyos lehetséges mellékhatásként jelentették. Ezek az EKG rendellenességek T-hullám eltérésekből és QT-megnyúlásból álltak (lásd még 4.4 pont).

A macimorelin EKG paraméterekre gyakorolt hatását egy, a macimorelin terápiás szintet meghaladó adagjának (2 mg/kg) egy erre irányuló átfogó QT-vizsgálatában, valamint egy egyszeri, emelkedő dózissal végzett vizsgálatban tanulmányozták, mely a macimorelin három dózisszintjére (0,5 mg/kg, 1 mg/kg és 2 mg/kg) terjedt ki. A korrigált QT (QTc) intervallum a macimorelinnek köszönhetően 11 ms körül növekszik (lásd 5.1 pont). A megfigyelt QTcF-megnyúlás mechanizmusa ismeretlen.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolást követően nem adhatók konkrét ajánlások. Túladagolás esetén tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. Túladagolás esetén a további lehetséges nemkívánatos hatások közé tartozhat a fejfájás, nausea, hányás és a diarrhoea. Azoknál a betegeknél, akinél a QTc > 500 ms, monitorozni kell az EKG-t (lásd 4.4 és 5.1 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diagnosztikus szerek, Hypophysis funkció vizsgálatai, ATC kód: V04CD06

Hatásmechanizmus

A macimorelin egy, a ghrelinéhez hasonló növekedési hormon (GH) szekretagóg aktivitással rendelkező, szájon át alkalmazható peptidomimetikum. A macimorelin az agyalapi mirigyben és a hypothalamusban jelen lévő növekedési hormon szekretagóg receptorok (GHSR) aktiválása révén serkenti a GH felszabadulását.

Farmakodinámiás hatások

GH-stimuláció

Egészséges alanyokkal végzett dóziskereső vizsgálatokban a GH-szekréció maximális stimulációját 0,5 mg/kg macimorelin egyszeri adagjának alkalmazását követően érték el. A maximális GH-szinteket a macimorelin beadását követő, megközelítőleg 45-60. percben figyelték meg.

Egy, a macimorelint az inzulin tolerancia teszttel (ITT) összehasonlító diagnosztikai vizsgálatban a macimorelin alkalmazása utáni stimulált GH-koncentrációk átlagosan 1,4-szer magasabbak voltak, mint az ITT esetén.

A szív elektrofiziológiája

A macimorelin EKG paraméterekre gyakorolt hatását egy erre irányuló Átfogó QT-vizsgálatban tanulmányozták, amely a macimorelin terápiás szint feletti adagjának (2 mg/kg, azaz az ajánlott adag 4-szerese) hatásait 3 utas, keresztezett elrendezésben vizsgálta 60 egészséges vizsgálati alanyánál, összehasonlítva azt a placebóval és a moxifloxacinnal. A vizsgálat egy átlagos kiindulási érték változást és egy placebóval korrigált változást mutatott ki (felső egyoldalas 95%-os konfidencia intervallum) 9,6 ms-os QTcF esetén (11,4 ms) a dózis beadása után 4 órával (lásd még 4.4 pont), mely a macimorelin átlagos maximális plazmakoncentrációját (0,5 óra) követően jelentkezett. Hasonló QTcF-intervallum növekedést egy egyszeri, emelkedő dózisokkal végzett vizsgálatban is megfigyeltek, mely három dózisszintet (0,5 mg/kg, 1 mg/kg és 2 mg/kg (sorrendben az ajánlott adag kétszerese és négyszerese)) foglalt magába. Mind a három tanulmányozott dózisszint hasonló nagyságrendű QTcF-megnyúlást mutatott az Átfogó QT-vizsgálatban, ami a dózisfüggő változások hiányára utal. A megfigyelt QTcF-megnyúlás mechanizmusa ismeretlen.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A GHRYVELIN diagnosztikai hatásosságát egy randomizált, nyílt, egyszeri adagolású, keresztezett elrendezésű vizsgálatban (AEZS-130-052) állapították meg, összehasonlítva a macimorelin teszt (MAC) eredményei és az inzulin tolerancia teszt (ITT) eredményei közötti egyezés szintjét. Az egyének négy csoportját értékelték ki: három, a vizsgálat előtt egymástól eltérő valószínűséggel növekedési hormon-hiányban szenvedő felnőtt betegekből álló csoportot (A csoport [nagy valószínűség], B csoport [közepes valószínűség], C csoport [alacsony valószínűség], valamint egészséges kontroll alanyokat [D csoport]).

Mind az ITT, mind a MAC teszt esetében a GH szérumkoncentrációját megmérték az alkalmazást követő 30., 45., 60. és 90. percben. A tesztet akkor ítélték pozitívnak (azaz diagnosztizálták a növekedési hormon-hiányt (GHD)), ha a stimulációt követően megfigyelt maximális szérum GH-szint alacsonyabb volt az előre meghatározott 2,8 ng/ml határértéknél a MAC teszt esetében, illetve az 5,1 ng/ml határértéknél az ITT esetében.

A GH-szinteket központilag az IDS-iSYS eljárással (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK) határozták meg.

Az ITT és a MAC teszt eredményei közötti negatív és pozitív egyezés szintjét a MAC teszt teljesítményének kiértékelésére használták fel. A negatív egyezés azoknak a negatív ITT-vel rendelkező vizsgálati alanyoknak (vagyis azok, akiknek az ITT szerint nincs GHD-uk) aránya, akiknek a MAC tesztje is negatív. A negatív egyezés magas szintje mellett a MAC teszt nem fog félrediaosztizálni egy olyan egyént, akinek az ITT szerint nincs növekedési hormon-hiánya (GHD) mint GHD-ben szenvedőt. A pozitív egyezés azon pozitív ITT-vel rendelkező alanyok (azaz azok, akik az ITT szerint növekedési hormon-hiánya van) aránya, akiknek a macimorelin tesztje is pozitív. A pozitív egyezés magas szintje mellett a MAC teszt nem fog félrediaosztizálni egy olyan egyént, akinek az ITT szerint növekedési hormon-hiánya van mint GHD-ben nem szenvedőt.

Mindkét növekedési hormon-stimulációs tesztre (GHST) vonatkozóan megbecsülték az érzékenységet és specificitást, feltételezve azt, hogy az A csoport minden, nagy valószínűséggel felnőttkori növekedési hormon-hiányos (AGHD-s) alanya „valódi” AGHD alany, és a D csoport minden megfelelő egészséges alanya „valódi” AGHD negatív alany.

Eredmények

Százötvenhét (157) vizsgálati alanyt végeztek el az ebben a vizsgálatban szereplő két teszt legalább egyikét. 59%-uk férfi volt, 41%-uk nő és 86%-uk fehér bőrű. A medián életkor 41 év volt (tartomány: 18- 66 év), a testtömeg-index pedig 27,5 kg/m² (tartomány: 16 – 40 kg/m²). Mindkét teszt adatai 140 alany esetében álltak rendelkezésre; 38 (27%) az A csoportban, 37 (26%) a B csoportban, 40 (29%) a C csoportban és 25 (18%) a D csoportban. Az elvégzett 154 MAC teszt közül 1 (0,6%) volt sikertelen egy technikai hiba miatt, az elvégzett 157 ITT közül pedig 27 (17,2%) volt sikertelen, mert azt a súlyos hypoglykaemia indukciója (azaz az inger) miatt nem lehetett megvalósítani.

A MAC és az ITT közötti negatív és pozitív egyezésre vonatkozó becslés a teljes vizsgálati populációra vonatkozóan 94%, illetve 74% volt, ahol a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa sorrendben 85%, illetve 63% volt. A MAC és az ITT közötti negatív és pozitív egyezés a közepes, illetve alacsony kockázattal rendelkező alanyoknál (B és C csoport) 93%, illetve 61% volt, ahol a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa 80%, illetve 43% volt. Az eredmények a csúcs GH-értékeken alapulnak (maximális GH-koncentrációk az összes mérési időpontban).

A MAC-ra vonatkozó érzékenységi pontbecslések a 0,87-0,90 tartományban mozogtak, az ITT-re vonatkozóak pedig 0,97-1,00 között, attól függően, hogy az A csoport vizsgálati alanyainak nem megfelelő vizsgálati alanyok adatait is értékelték (első érték) vagy pedig kizárták (második érték). Mindkét GHST-re vonatkozóan a becslést specifikusság 0,96 volt, függetlenül az A vizsgálati alanyainak nem megfelelő vizsgálati alanyok adatainak befoglalásától/kizárásától.

A megismételhetőséget egy 34 alanyból álló részhalmazon vizsgálták, akikkel kétszer végeztek el a MAC tesztet. Az első és a második teszt eredményei között 31 esetben (91,2%) figyeltek meg egyezést.

ITT-re vonatkozó post-hoc analízis 3,0 ng/ml-es határértékkel

A 3,0 ng/ml határértékű ITT-n alapuló MAC teljesítményéről feltáró jellegű elemzést végeztek. A becsült negatív és pozitív egyezés 95%, illetve 86% volt, ahol a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa sorrendben 87%, illetve 75% volt. A megismételhetőség 97%-os volt. A szenzitivitásra és specifikusságra vonatkozó pontbecslés sorrendben 87% és 96% volt az A csoport vizsgálati alanyainak nem megfelelő vizsgálati alanyok tekintetében.

A 052. számú vizsgálatban előre meghatározott mindkét elsődleges végpont (a negatív egyezésre vonatkozó 95%-os CI alsó határértéke $\geq 75\%$, a pozitív egyezésre vonatkozó 95% CI alsó határértéke $\geq 70\%$) teljesült, amikor a 3,0 ng/ml-es ITT határértéket és a MAC-ra előre meghatározott 2,8 ng/ml-es határértéket alkalmazták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a növekedési hormon-hiány diagnosztizálásának tekintetében a GHRYVELIN vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Idősek

A macimorelin farmakodinamikáját a 65 év feletti idős populációban nem értékelték ki kellően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A macimorelin gyorsan felszívódott, és a maximális macimorelin plazmakoncentrációt ($C_{\max}$) a 0,5 mg/ ttkg macimorelin legalább 8 órás koplalást követő, szájon át történő alkalmazása után 30–70 perccel figyelték meg. A folyékony étel a macimorelin $C_{\max}$ -értékét 0,42-szeresére, az AUC értéket pedig 0,5-szeresére csökkentette.

Az orális biohasznosulást (többek között) a CYP3A4-en keresztüli „first pass” metabolizmus korlátozhatja (lásd 4.5 pont).

Eloszlás

A macimorelin plazmafehérjéhez gyengén kötődik. A plazmafehérjéhez kötődés a 0,1 μM mellett tapasztalt 78%-ról a 10 μM -ra való koncentrációnövekedés mellett 62%-ra csökken. A klinikailag releváns 0,1 μM -os koncentrációnál (klinikai $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{kb. } 0,02 \mu\text{M}$) a macimorelin nem kötődő frakciója a humán plazmában 22%.

Biotranszformáció

A CYP3A4 a macimorelint metabolizáló legfontosabb enzim. A macimorelin metabolitjainak detektálására irányuló vizsgálatok nem azonosítottak semmilyen metabolitot.

Elimináció

Egy humán hepaticus mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy a CYP3A4 a macimorelint metabolizáló legfontosabb enzim.

A macimorelin átlagos terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 4,1 óra volt.

Farmakokinetikai/Farmakodinamikai összefüggés

A macimorelin az orális adagolást követően dózisfüggő GH-felszabadulást mutatott. Kimutatták, hogy a macimorelin 0,5 mg/ttkg adagja maximális GH felszabadulást indukál. Maximális GH-felszabadulást legalább 7 ng/ml macimorelin plazmakoncentrációnál figyeltek meg.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők, illetve máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek a macimorelin farmakokinetikáját értékelő vizsgálatokat. Idősekre vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó preklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Karcinogenitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre gyakorolt hatásokat kiértékelő vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
„A” típusú kroszpovidon
Szacharin-nátrium-dihidrát
Nátrium-sztearil-fumarát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan tasak

A tasak felhasználhatósági időtartama 4 év.

Elkészített szuszpenzió

A szuszpenziót az elkészítés után 30 percen belül be kell adni.
A megmaradt szuszpenziót a helyi előírások szerint kell megsemmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 1817 mg granulátumot tartalmazó LDPE/Alumínium/LDPE/papír tasak kartondobozba helyezve.

Minden egyes kartondoboz 1 tasakot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A szuszpenziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és beadnia.

Szükséges elemek: GHRYVELIN tasak, csapvíz dekantálóban, skálával ellátott üveg vagy átlátszó műanyag tartály, keverő eszköz, 50 ml térfogatú osztott fecskendő tű nélkül, ivópohár

1. lépés

Mérje meg a beteg súlyát.

2. lépés

A testtömeg alapján határozza meg a szükséges tasakok számát: legfeljebb 120 kg tömegű betegeknél egy tasak, 120 kg-nál nagyobb tömegű betegeknél pedig két tasak szükséges.

3. lépés

Öntse egy skálával ellátott üveg vagy átlátszó műanyag tartóedénybe a szükséges mennyiségű vizet. Oldja fel a vízben a tasak teljes tartalmát: értelemszerűen egy tasakot 120 ml-ben, két tasakot 240 ml-ben.

2 percig óvatosan keverje a szuszpenziót (kis mennyiségű feloldatlan részecske meg fog maradni, ami enyhén zavaros szuszpenziót ad). A szuszpenziót addig kell keverni, míg enyhén zavaros nem lesz anélkül, hogy részecskék lennének a tartóedény alján. A szuszpenziót újból meg kell keverni, amikor részecskék ülepednek a tartóedény aljára, például ha a szuszpenziót egy ideig állni hagyják.

4. lépés

Határozza meg az ajánlott 0,5 mg/ttkg macimorelin adaghoz szükséges szuszpenzió mennyiségét. A ml-ben megadott szuszpenzió mennyisége megegyezik a beteg kg-ban megadott testtömegével. Például egy 70 kg-os betegnek 70 ml macimorelin szuszpenzióra lesz szüksége.

Mérje ki a szükséges mennyiséget egy 50 ml-es, beosztással ellátott, tű nélküli fecskendővel.

A kimért mennyiséget fecskendezze bele egy ivópohárba.

5. lépés

30 másodpercen belül itassa meg a beteggel az ivópohár teljes tartalmát.

A szuszpenziót az elkészítést követő 30 percen belül fel kell használni. A megmaradó szuszpenziót nem szabad tárolni, azt ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. lépés

A növekedési hormon-szint meghatározáshoz vegyen vénás vérmintát a beadást követő 45., 60. és 90. percben.

7. lépés

Készítse el a plazma- vagy szérummintákat, és küldje el azokat egy laboratóriumba a növekedési hormon-szint meghatározás céljából.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1337/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés időpontja: 2019. január 11
Legutóbbi megújítás időpontja:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR-ek)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR-eket) a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

GHRYVELIN 60 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz, tasakban
macimorelin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden tasak 60 mg macimorelint (acetát formájában) tartalmaz.
Az elkészített szuszpenzió 1 ml-e 500 mikrogramm macimorelint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

1 tasak (1 817 mg granulátum)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást követően szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Elkészített szuszpenzió:

A szuszpenziót az elkészítést követő 30 percen belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1337/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

GHRYVELIN 60 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
macimorelin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg macimorelint (acetát formájában) tartalmaz
A feloldás után: 500 mikrogramm macimorelin/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz, tasakban
1 817 mg granulátum

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást követően szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Elkészített szuszpenzió:
A szuszpenziót az elkészítést követő 30 percen belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1337/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

GHRYVELIN 60 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz, tasakban macimorelin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a GHRYVELIN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a GHRYVELIN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell beadni a GHRYVELIN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a GHRYVELIN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a GHRYVELIN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer egy macimorelinnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A macimorelin úgy működik, mint egy természetes hormon, és hatására az agyalapi mirigy növekedési hormont bocsát ki a véráramba.

A GHRYVELIN-t felnőtteknél alkalmazzák a szervezet növekedési hormon-termelési képességének vizsgálatára. Akkor alkalmazzák, ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy nincs elegendő növekedési hormonia (felnőttkori növekedési hormon-hiány). Ez nem kezelés az olyan betegek számára, akiknek nincs elegendő növekedési hormonjuk. Ez egy vizsgálat, ami segít kezelőorvosának a betegség diagnosztizálásában.

2. Tudnivalók a GHRYVELIN alkalmazása előtt

Ön nem kaphat GHRYVELIN-t

- ha allergiás a macimorelinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek a GHRYVELIN-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Annak érdekében, hogy a vizsgálati eredmények megbízhatóak legyenek, követnie kell az alábbi szabályokat:

- Éhgyomor - a vizsgálatot megelőzően legalább 8 óráig, valamint a vizsgálat alatt sem ehet.
- Testmozgás - a vizsgálat előtt 24 órával kerülje a megerőltető fizikai tevékenységet.
- Ivás - mind a macimorelin bevitelét megelőző 1 órában, mind az azt követő 1 órában legfeljebb 100 ml szénsavmentes víz fogyasztása megengedett.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önt a közelmúltban növekedési hormonnal (szomatotropin) vagy az agyalapi mirigy általi növekedéshormon-termelést befolyásoló gyógyszerekkel kezelték. Az ilyen kezelést legalább 1 hónappal a vizsgálat előtt abba kell hagyni.
- Önt a közelmúltban Cushing-kórral (a kortizol hormon magas szintjét okozó betegség) kezelték, vagy ha magas dózisú hidrokortizon gyógyszert szed, mivel a vizsgálat hamis pozitív teszteredményeket adhat.
- szervezetének bármilyen egyéb hormonhiánya van, pl. kortizol, pajzsmirigy vagy nemi hormonok, vazopresszin (diabétesz inszipiduszesetén). Ezeket megfelelően pótolni kell a növekedéshormon-hiány vizsgálata előtt. Egyéb kezeletlen hormonhiányok a növekedéshormon-stimulációs vizsgálat pontatlan eredményeihez vezethetnek.
- Önnek szívbetegsége vagy szívritmuszavara van (beleértve a veleszületett vagy szerzett megnyúlt QT-szindrómát, illetve a kórtörténetében szereplő úgynevezett torsades de pointes típusú szapora szívverést). A GHRYVELIN az EKG-n (elektrokardiogram) elváltozásokat okozhat (például QT-megnyúlást), amelyekhez a szívritmuszavarok megnövekedett kockázata társul. Amennyiben jelentkeznek, az ilyen eltérések időben korlátozottak, és nem állnak fenn sokáig.

Ha a fentiek bármelyike érinti Önt, vagy nem biztos benne, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, mielőtt bevenné ezt a gyógyszert.

A GHRYVELIN egyszeri dózisú diagnosztikusi vizsgálatként javallott. Nem áll rendelkezésre információ a macimorelin biztonságosságáról és hatásairól hosszú távú alkalmazás esetén.

A vizsgálat esetleges megismétlésének szükségessége a betegség korai szakaszában

Amennyiben Önnél csak a közelmúltban kezdődött a felnőttkori növekedéshormon-hiány, és ha azt az agy egy, hipotalamusznak hívott részének károsodása okozta, akkor a vizsgálat eredménye - annak ellenére, hogy Ön beteg - negatív lehet. Ilyen esetben szükség lehet a vizsgálat megismétlésére.

Gyermekek és serdülők

A GHRYVELIN nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ezekben a csoportokban még nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a GHRYVELIN

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek megváltoztathatják a szívritmusát, mint például:

- pszichózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például a klorpromazin, haloperidol)
- fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek (antibiotikumok, mint például az eritromicin, klaritromicin, moxifloxacin)
- szívritmus szabályozására alkalmazott gyógyszerek (antiaritmiás gyógyszerek, mint például az amiodaron, prokainamid, kinidin vagy szotalol)
- minden egyéb gyógyszer, ami megnyújthatja a QT-intervallumot vagy torsades de pointes-ot idézhet elő

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek megnövelhetik a macimorelin lebomlásának mértékét, mint például a következők kezelésére szolgáló specifikus gyógyszerek:

- görcsrohamok/epilepszia (karbamazepin, eszklíkarbazepin, foszfenitoin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin, primidon)
- alvászavarok (modafinil, pitolizant)
- enyhe vagy közepesen súlyos depressziós epizódok (orbáncfű (*Hypericum perforatum*))
- cisztás fibrózis (lumakaftor)
- fertőzések (antibiotikumok, mint például rifabutin, rifampicin)
- HIV (efavirenz, nevirapin)
- 2-es típusú cukorbetegség (pioglitazon)

- rákos daganat (dabrafenib, enzalutamid)

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolhatják a diagnosztikus vizsgálat pontosságát. Kerülje az egyidejű alkalmazást az olyan gyógyszerekkel:

- amelyek közvetlenül befolyásolhatják az agyalapi mirigy általi növekedési hormon-kibocsátást: mint például a szomatostatint, inzulin, glükokortikoidok, acetilszalicilsav, indometacin
- amelyek megnövelhetik a növekedési hormon-szintet: mint például a klonidin, levodopa, inzulin
- amelyek csökkenthetik a növekedési hormonnak a macimorelinre adott válaszát: mint például az atropin, propiltiouracil, növekedési hormon-gyógyszerek

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A GHRYVELIN alkalmazása nem javallott terhesség alatt. Ha Ön fogamzóképes korú nő, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia annak biztosítására, hogy ne legyen terhes a teszt idején. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szándékozik, a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy felfüggesse-e a szoptatást, vagy tartózkodjon a macimorelinrel végzett vizsgálatától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A GHRYVELIN alkalmazása mellett előfordulhat szédülés. Amennyiben ez előfordul, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

A GHRYVELIN laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt beszedi ezt a gyógyszert.

A GHRYVELIN nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell beadni a GHRYVELIN-t?

A GHRYVELIN elkészítését és alkalmazását egészségügyi szakembernek kell felügyelnie. A vizsgálat előkészítésére vonatkozó utasítások a jelen betegájékoztató végén találhatóak.

A betegájékoztatóban található leírás az Ön tájékoztatását szolgálja a vizsgálati eljárással kapcsolatban.

A GHRYVELIN beadása előtt legalább 8 óráig nem szabad ennie. A vizsgálat előtt 24 órával Ön nem végezhet megerőltető testmozgást. A GHRYVELIN bevétele előtti 1 órában, és az azt követő 1 órában legfeljebb 100 ml szénsavmentes vizet ihat.

Adag

Az ajánlott adag 0,5 mg GHRYVELIN testtömeg-kilogrammonként.

Ez testtömeg-kilogrammonként 1 ml elkészített szuszpenziónyi mennyiségnek felel meg.

30 másodpercen belül meg kell innia a vizsgálatához szükséges teljes adagot.

A növekedési hormon mérése céljából Öntől három vérmintát vesznek, egy-egy mintát a vizsgálatához szükséges adag bevétele után 45., 60. és 90. percben.

Ha az előírtnál több GHRYVELIN-t kapott

Ha az előírtnál több GHRYVELIN-t kapott, közölje azt kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Túladagolás esetén a lehetséges mellékhatások közé tartozhat a fejfájás,

hányinger, hányás és a hasmenés. Abban az esetben, ha Önnek szívritmuszavara lenne, EKG ellenőrzést fognak elvégezni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatások (10 vizsgált személy közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- keserű vagy fém íz (diszgeúzia)
- fáradtságérzet
- fejfájás
- hányinger
- szédülés
- hasmenés
- melegségérzés

Ezek a mellékhatások általában enyhék, nem tartanak sokáig, és általában gyorsan, kezelés nélkül elmúlnak.

Nem gyakori mellékhatások (100 vizsgált személy közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):

- hasi fájdalom
- hidegérzet
- éhség
- szívdobogásérzés
- normálnál alacsonyabb pulzusszám (**szinusz bradikardia**)
- aluszékonyság
- szomjúság
- remegés
- forgó jellegű szédülés

Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- változások az elektrokardiogramon (EKG)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a GHRYVELIN-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Bontatlan tasak

A tasak felhasználhatósági időtartama 4 év.

Elkészített szuszpenzió

A szuszpenziót az elkészítés után 30 percen belül be kell venni.

Minden megmaradó szuszpenziót kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek kell megsemmisítenie a helyi előírások szerint.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a GHRYVELIN?

- A készítmény hatóanyaga a macimorelin. Minden tasak 60 mg macimorelint (acetát formájában) tartalmaz. Az elkészített szuszpenzió 1 ml-e 500 mikrogramm macimorelint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, a „GHRYVELIN laktózt tartalmaz” alatt), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, A típusú kroszpovidon, szacharin-nátrium-dihidrát és nátrium-sztearil-fumarát (lásd 2. pont, a „GHRYVELIN nátriumot tartalmaz” alatt).

Milyen a GHRYVELIN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A GHRYVELIN egy fehér vagy törtfehér színű granulátum belsőleges szuszpenzióhoz. Tasakonként 1817 mg granulátumot tartalmaz. Minden egyes kartondoboz 1 tasakot tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

ELKÉSZÍTÉSI ÉS FELHASZNÁLÁSI UTASÍTÁSOK

A szuszpenziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és beadnia.

Szükséges elemek: GHRYVELIN tasak, csapvíz dekantálóban, skálával ellátott üveg vagy átlátszó műanyag tartóedény, keverő eszköz, 50 ml térfogatú osztott fecskendő tű nélkül, ivópohár

1. lépés

Mérje meg a beteg súlyát.

2. lépés

A testtömeg alapján határozza meg a szükséges tasakok számát: legfeljebb 120 kg tömegű betegeknel egy tasak, 120 kg-nál nagyobb tömegű betegeknel pedig két tasak szükséges.

3. lépés

Öntse egy skálával ellátott üveg vagy átlátszó műanyag tartóedénybe a szükséges mennyiségű vizet. Oldja fel a vízben a tasak teljes tartalmát: értelemszerűen egy tasakot 120 ml-ben, két tasakot 240 ml-ben.

2 percig óvatosan keverje a szuszpenziót (kis mennyiségű feloldatlan részecske meg fog maradni, ami enyhén zavaros szuszpenziót ad). A szuszpenziót addig kell keverni, míg enyhén zavaros nem lesz anélkül, hogy részecskék lennének a tartóedény alján. A szuszpenziót újból meg kell keverni, amikor részecskék ülepednek a tartóedény aljára, például ha a szuszpenziót egy ideig állni hagyják.

4. lépés

Határozza meg az ajánlott 0,5 mg/ttkg macimorelin adaghoz szükséges szuszpenzió mennyiségét. A ml-ben megadott szuszpenzió mennyisége megegyezik a beteg kg-ban megadott testtömegével. Például egy 70 kg-os betegnek 70 ml macimorelin szuszpenzióra lesz szüksége.

Mérje ki a szükséges mennyiséget egy 50 ml-es, beosztással ellátott, tű nélküli fecskendővel.

A kimért mennyiséget fecskendezze bele egy ivópohárba.

5. lépés

30 másodpercen belül itassa meg a beteggel az ivópohár teljes tartalmát.

A szuszpenziót az elkészítést követő 30 percen belül fel kell használni. A megmaradó szuszpenziót nem szabad tárolni, azt ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. lépés

A növekedési hormon-szint meghatározáshoz vegyen vénás vérmintát a beadást követő 45., 60. és 90. percben.

7. lépés

Készítse el a plazma- vagy szérummintákat, és küldje el azokat egy laboratóriumba a növekedési hormon-szint meghatározás céljából.