

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

GHRYVELIN 60 mg mixtúrukyrni, dreifa í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 60 mg af masimorelíni (sem asetat). 1 ml af blönduðu dreifunni inniheldur 500 míkrogrömm af masimorelíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Inniheldur laktósa einhýdrat 1.691,8 mg í hverjum skammtapoka.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa. Hvítt eða

beinhvítt kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar við greiningar.

GHRYVELIN er ætlað til greiningar á vaxtarhormónaskorti (GHD) hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir eða heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af greiningu á vaxtarhormónaskorti þarf að hafa umsjón með notkun GHRYVELIN.

Skammtar

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd sjúklingsins. Ráðlagður stakur skammtur af blönduðu dreifunni er 500 míkrogrömm af masimorelíni á hvert kg líkamsþyngdar.

Losun vaxtarhormónsins er metin með þremur blóðprufum sem teknar eru 45, 60 og 90 mínútum eftir gjöf lyfsins.

Stöðvun meðferðar með vaxtarhormóni (GH) eða lyfjum sem hafa bein áhrif á sómatótrópínseyingu heiladinguls

Ráðleggja skal sjúklingum sem eru á uppbótarmeðferð með vaxtarhormóni (GH, sómatótrópíni) eða lyfjum sem hafa bein áhrif á seyingu sómatótrópíns úr heiladingli (t.d. sómatóstatín hliðstæðum, klónidíni, levópóða og dópamínörvum) að hætta slíkri meðferð a.m.k. 1 mánuði áður en þeir fá masimorelín. Þessi efni geta valdið því að niðurstöður GH örvunarprófa verði óáreiðanlegar (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun masimorelíns hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið staðfest (sjá einnig kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir. Ef masimorelín er gefið sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi, er ekki hægt að útiloka möguleikann á aukinni plasmaþéttni masimorelíns. Ekki er vitað hvort þetta geti haft áhrif á QTc. Því gæti eftirlit með hjartarafriti verið æskilegt fyrir gjöf masimorelíns og 1 klst., 2 klst., 4 klst. og 6 klst. eftir gjöf masimorelíns (sjá einnig kafla 4.4). Á grundvelli núverandi þekkingar er ólíklegt að þessi möguleiki dragi úr sértækni prófsins.

Aldraðir

Venjulega dregur úr seytingu vaxtarhormóns með aldrinum. Ekki hefur enn verið sýnt fram á verkun masimorelíns hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Hjá sjúklingum upp að 60 ára aldri var árangur masimorelínprófs og insúlín þolprófs við greiningar sambærilegur. Í aldurshópnum 60 til 65 ára benda takmarkaðar upplýsingar ekki til þess að þörf sé á sérstökum lokapunkti (cut-off point).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun masimorelíns hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá einnig kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

GHRYVELIN kyrni á að blanda með vatni og þarf að nota innan 30 mínútna frá blöndun. Blönduðu dreifuna á að gefa sjúklingum til inntöku sem hafa verið fastandi í a.m.k. 8 klst. og sem ekki hafa stundað erfiða líkamsþjálfun í 24 klst. fyrir prófið, þar sem hvort tveggja kann að hafa áhrif á gildi vaxtarhormóns.

Fjöldi prófskammtapoka sem gefa þarf fer eftir líkamsþyngd. Gefa skal sjúklingum sem vega ≤ 120 kg einn skammtapoka, en tvo skammtapoka ef sjúklingurinn vegur meira en 120 kg. Leysa skal allt innihald eins skammtapoka upp í 120 ml og tveggja skammtapoka upp í 240 ml, eftir því sem við á.

Magn dreifu í ml sem þarf fyrir ráðlagðan skammt af masimorelíni sem er 0,5 mg/kg, jafngildir líkamsþyngd sjúklingsins í kg. Til dæmis þarf 70 kg sjúklingur 70 ml af masimorelín dreifunni.

Mat á föstuástandi og fyrri líkamsþjálfun

Áður en GHRYVELIN er notað er mikilvægt að tryggja að sjúklingurinn hafi verið fastandi í a.m.k. 8 klst. og hafi ekki stundað erfiða líkamsþjálfun í 24 klst. fyrir prófið, þar sem hvort tveggja kann að hafa áhrif á gildi vaxtarhormóns. Ef annað hvort þessara skilyrða er ekki uppfyllt, verður að færa tímasetningu GH örvunarprófsins til annars dags.

Sjúklingurinn þarf að vera fastandi meðan á prófinu stendur, þar til töku blóðsýna er lokið. Vökvainntaka sem er að hámarki 100 ml af ókolsýrðu vatni er leyfileg innan 1 klst. fyrir skömmun og allt að 1 klst. eftir skömmun.

Langtímanotkun

Masimorelín er ætlað sem einskammta greiningarpróf. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og áhrif masimorelíns við langtíma notkun.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Túlkun niðurstaðna úr masimorelínprófi

Klínískar rannsóknir hafa sýnt fram á að hámarksgildi örvaðs vaxtarhormóns í sermi sem er lægra en 2,8 ng/ml (á 45, 60 og 90 mínútna tímapunktunum) eftir notkun masimorelíns staðfestir greiningu á vaxtarhormónaskorti hjá fullorðnum. Eins og við á um öll GH örvunarpróf, einnig masimorelínpróf, skal ávallt túlka niðurstöðurnar á grundvelli niðurstaðna allra rannsókna sem gerðar hafa verið við mótun greiningar fyrir sjúkling.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og árangur masimorelíns við greiningar hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) > 40 kg/m². Losun vaxtarhormóns sem framkölluð var af masimorelíni var minni hjá sjúklingum með hærri líkamsþyngdarstuðul (BMI). Hjá sjúklingum með BMI sem var allt að 40 kg/m², reyndist árangur masimorelínprófs og insúlín þolprófs við greiningar vera sambærileg.

Ekki hefur verið sýnt fram á lokapunktinn fyrir masimorelín á umskiptatímanum frá lokaskeiði kynþroska og þar til fullorðinsþroska er náð. Hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 25 ára var árangur masimorelínprófs og insúlín þolprófs við greiningar sambærilegur.

Lenging á QTc-bili

Við klíníska þróun komu tvær skammvinnar breytingar á hjartarafriti fram hjá einum þátttakanda, sem tilkynnt var um sem hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir. Þessar óeðlilegu breytingar á hjartarafriti voru afbrigðileg T-bylgja og lenging á QT-bili.

Masimorelín veldur lengingu á leiðréttu QT (QTc) bilinu sem nemur u.þ.b. 11 ms með óþekktum verkunarmáta (sjá einnig kafla 5.1). Lenging á QT-bili getur valdið sleglahraðtæki af torsades de pointes -gerð með aukinni hættu eftir því sem lengingin er meiri. Forðast skal samhliða notkun lyfja sem vitað er að framkalla torsades de pointes (sjá einnig kafla 4.5). Masimorelín skal nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa sögu um hjartsláttartruflanir (t.d. sögu um hjartadrep, hjartabilun eða lengingu QTc-bils á hjartarafriti sem skilgreint er sem QTc > 500 ms). Hjá slíkum sjúklingum gæti eftirlit með hjartarafriti verið æskilegt fyrir gjöf masimorelíns og 1 klst., 2 klst., 4 klst. og 6 klst. eftir gjöf masimorelíns. Masimorelín má eingöngu nota á klínískum hjartadeildum hjá sjúklingum með þekkt meðfætt eða áunnið QT-lengingar heilkenni og hjá sjúklingum með sögu um torsades de pointes.

Stöðvun meðferðar með vaxtarhormóni (GH) eða lyfjum sem hafa bein áhrif á sómatótrópínseytingu heiladinguls

Ráðleggja skal sjúklingum sem eru á uppbótarmeðferð með vaxtarhormóni (GH, sómatótrópíni) eða lyfjum sem hafa bein áhrif á seytingu sómatótrópíns úr heiladingli (t.d. sómatóstatín hliðstæðum, klónidíni, levópóða og dópamínörvum) að hætta slíkri meðferð a.m.k. 1 mánuði áður en þeir fá tilraunaskammt af masimorelíni. Útræn vaxtarhormón eða lyf sem hafa bein áhrif á heiladingulinn geta haft áhrif á sómatótrópinstarfsemi heiladingulsins og valdið því að niðurstöður GH örvunarprófs verða óáreiðanlegar (sjá einnig kafla 4.2 og 4.5).

Sjúklingar með skort sem hefur áhrif á hormón önnur en vaxtarhormón (GH)

Sjúklingar með skort sem hefur áhrif á önnur hormón en vaxtarhormón (t.d. vanstarfsemi í nýrnahettum, skjaldkirtli og/eða kynkirtlum, flóðmigu) þurfa að fá næga uppbót af því hormóni sem þá skortir áður en gert er GH örvunarpróf vegna skorts, til að útiloka örvunarbrest vegna skorts á vaxtarhormóni af öðrum orsökum (secondary GH deficiency).

Sjúklingar með Cushings sjúkdóm eða sem fá háskammta sykursterameðferð (supra-physiologic glucocorticoid treatment)

Ofseyting kortisóls hefur marktæk áhrif á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu-öxulinn (hypothalamic-pituitary-adrenal axis). Slíkt kann því að hafa áhrif á árangur greiningarprófsins hjá sjúklingum með Cushings sjúkdóm eða þá sem fá háskammta sykursterameðferð (t.d. altæka gjöf á skömmtum af hýdrókortisóni (eða jafngildi þess) sem eru stærri en 15 mg/m²/dag) og valdið því að falskt jákvæðar

niðurstöður fást úr prófinu.

Möguleiki á auknu aðgengi eftir inntöku og aukinni plasmabéttni masimorelíns við notkun öflugra CYP3A4/P-gp-hemla

Rannsóknir á lyfjamilliverkunum með CYP3A4/P-gp-hemlum hafa ekki verið gerðar. Ekki er hægt að útiloka möguleika á auknu aðgengi eftir inntöku og aukinni plasmabéttni masimorelíns við notkun öflugra CYP3A4/P-gp-hemla. Ekki er vitað hvort slíkar milliverkanir geti einnig haft áhrif á QTc (sjá hér að ofan). Á grundvelli núverandi þekkingar er ólíklegt að þessi möguleiki dragi úr sértækni prófsins.

Möguleiki á fölskum jákvæðum niðurstöðum við notkun öflugra CYP3A4 virkja

Samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja með GHRYVELIN getur dregið marktækt úr plasmabéttni masimorelíns og þannig valdið fölskum jákvæðum niðurstöðum (sjá einnig kafla 4.5). Hætta skal notkun öflugra CYP3A4 virkja og íhuga skal útskolunartímabil sem er fimm helmingunartímar brotthvarfs áður en prófið er framkvæmt.

Möguleiki á fölskum neikvæðum niðurstöðum úr prófi við nýtilkominn sjúkdóm í undirstúku

Ekki er víst að vaxtarhormónaskortur hjá fullorðnum vegna meinsemdar í undirstúku greinist snemma í sjúkdómsferlinu. Masimorelín virkar aftan við undirstúkuna og losun á varaforða af vaxtarhormóni af völdum örvunar frá masimorelíni gæti valdið fölskum neikvæðum niðurstöðum í upphafi á meðan meinsemdin er í undirstúkunni. Endurtekin próf geta átt rétt á sér við þessar aðstæður.

Upplýsingar um laktósa og natríum

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið nema væntanlegur ávinningur prófsins vegur þyngra en hugsanleg áhætta í tengslum við inntöku á að hámarki 1.691,8 mg af laktósa í hverjum skammtapoka.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Masimorelín umbrotnar einkum fyrir tilstilli CYP3A4 *in vitro*.

Samtímisgjöf CYP3A4 hemils getur aukið plasmabéttni masimorelíns sem getur síðan valdið hærri plasmabéttni vaxtarhormóns. Á grundvelli núverandi þekkingar er ólíklegt að þetta dragi úr sértækni prófsins.

Forðast skal gjöf CYP3A4 virkja (eins og karbamazepíns, dabrafeníbs, efavírenz, enzalútamíðs, eslikarbazepíns, fosfenýtóíns, lumakaftors, modafiníls, nevírapíns, oxkarbazepíns, fenóbarbitals, fenýtóíns, píóglítasóns, pítalósíums, prímidóns, rífabútíns, rifampísins og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*), vegna þess að þeir geta dregið úr plasmabéttni masimorelíns og haft áhrif á greiningarárangur prófsins. Mælt er með nægilega löngu útskolunartímabili sem nemur fimm helmingunartímum brotthvarfs fyrir CYP3A4 virkjann áður en prófið er framkvæmt (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4).

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum hjá mönnum.

Lyf sem hafa áhrif á losun vaxtarhormóns

Eftirfarandi lyf geta haft áhrif á nákvæmni GHRYVELIN greiningarprófsins. Forðast skal samhliða notkun með (sjá einnig kafla 4.2 og kafla 4.4):

- Lyfjum sem hafa bein áhrif á seytingu vaxtarhormóns í heiladingli (eins og sómatóstátín,

insúlín, sykursterar og sýklóoxýgenasahemlar eins og asetýlsalisýlsýra eða indómetasín).

- Lyfjum sem geta aukið blóðþéttni vaxtarhormóns tímabundið (eins og klónidín, levódópa og insúlín).
- Lyfjum sem geta dregið úr svörun vaxtarhormóns við masimorelín (eins og múskarínblokkar: atrópín, skjaldkirtilslyf: própýlþíúrasíl og vaxtarhormónalyf).

Hætta skal notkun vaxtarhormónalyfja a.m.k. 1 mánuði fyrir gjöf masimorelíns.

Mælt er með nægilega löngu útskolunartímabili (fimm helmingunartímum brotthvarfs) lyfja fyrir gjöf masimorelíns.

Lyf sem kunna að framkalla torsades de pointes

Forðast skal samtímisgjöf masimorelíns með lyfjum sem geta framkallað torsades de pointes (geðrofslyf, t.d. klórprómazín, haloperidól, sýklalyf (t.d. moxifloxaín, erytrómýsín, klaritrómýsín), hjartsláttartruflanir af flokki Ia (t.d. kínidín) og III t.d. amíódarón, prókaínamíð, sótalól) eða öðrum lyfjum sem geta framkallað torsades de pointes (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á þeim tíma sem masimorelín er gefið.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun masimorelíns á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Masimorelín er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort masimorelín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með masimorelín.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá dýrum (sjá kafla 5.3), körlum eða konum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

GHRYVELIN hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Tilkynnt hefur verið um sundl hjá sumum sjúklingum sem taka masimorelín. Ef sjúklingur tilkynnir um sundl sem aukaverkun, skal sjúklingurinn fá leiðbeiningar um að hann megi hvorki aka né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast GHRYVELIN og tilkynnt var um í rannsókn 052 (sjá kafla 5.1) hjá 154 sjúklingum var bragðtruflun (5%), höfuðverkur, þreyta, ógleði (hvert um sig 3%), sundl (2%) sem og kviðverkur, niðurgangur, hitatilfinning, kuldatilfinning, hungur, hjartsláttarónot, skútahægsláttur, svefnhöfði, þorsti, skjálfti og svimi (hvert um sig 1%). Í heildina voru þær aukaverkanir sem tilkynnt var um yfirleitt vægar, stóðu yfir í stuttan tíma og kröfðust ekki sértækrar meðferðar.

Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar, stóðu yfir í stuttan tíma og kröfðust ekki sértækrar meðferðar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í rannsókn 052 eru taldar upp hér að neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Bragðtruflun (beiskt/málmbragð)	Svefnhöfgi	
	Sundl	Skjálfti	
	Höfuðverkur		
Eyru og vöndarhús		Svimi	
Hjarta		Hjartsláttarónot	Lenging QT-bils á hjartarafriti
		Skútahægsláttur	Óeðlileg T-bylgja á hjartarafriti
Meltingarfæri	Ógleði	Kviðverkur	
	Niðurgangur		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Kuldatilfinning	
	Hitatilfinning	Hungur	
		Þorsti	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Raflífeðlisfræði hjartans

Við klíniska þróun komu tvær skammvinnar breytingar á hjartarafriti fram hjá einum þátttakanda, sem tilkynnt var um sem hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir. Þessar óeðlilegu breytingar á hjartarafriti voru afbrigðileg T-bylgja og lenging á QT-bili (sjá einnig kafla 4.4).

Áhrif masimorelíns á breytur í hjartarafriti voru rannsökuð í sérstakri rannsókn á QT-bili (Thorough QT study) með stórum (supra-therapeutic) skammti af masimorelíni (2 mg/kg) og hækkandi stökum skammti (single-ascending), sem tók til þriggja skammtastærða af masimorelíni (0,5 mg/kg, 1 mg/kg og 2 mg/kg). Masimorelín veldur lengingu á leiðréttu QT (QTc) bilinu sem nemur u.þ.b. 11 ms (sjá kafla 5.1). Verkunarmátinn fyrir ofangreinda lengingu á QTcF-bilinu er óþekktur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar ráðleggingar eftir ofskömmtnun liggja fyrir. Við ofskömmtnun skal veita einkenna- og stuðningsmeðferð. Frekari hugsanlegar aukaverkanir vegna ofskömmtnunar kunna að vera höfuðverkur,

ógleði, uppköst og niðurgangur. Fylgjast skal með sjúklingum með QTc > 500 ms með hjartarafriti (sjá kafla 4.4 og 5.1).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sjúkdómsgreiningarefni, lyf til rannsókna á starfsemi heiladinguls, ATC-flokkur: V04CD06

Verkunarháttur

Masimorelín er peptíðeftirlíking til inntöku með seytingarörvandi virkni á vaxtarhormón (GH) sem er sambærileg við grellín. Masimorelín örvar losun vaxtarhormóns með því að virkja seytingarörvandi viðtaka vaxtarhormóns (GHSR) sem eru til staðar í heiladingli og undirstúku.

Lyfhrif

Örvun vaxtarhormóns

Í skammtarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum náðist hámarksörvun á seytingu vaxtarhormóns eftir stakan 0,5 mg/kg skammt af masimorelíni. Hámarksgildi vaxtarhormóns hafa komið fram u.þ.b. 45 til 60 mínútum eftir gjöf masimorelíns.

Í greiningarrannsókn þar sem masimorelín var borið saman við insúlínþolpróf (ITT), var þéttni örvaðs vaxtarhormóns eftir gjöf masimorelíns að meðaltali 1,4 sinnum hærra en í insúlínþolprófi.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif masimorelíns á breytur í hjartarafriti voru rannsökuð í sérstakri rannsókn á QT-bili (Thorough QT rannsóknin) þar sem áhrif af stórum (supra-therapeutic) skammti af masimorelíni (2 mg/kg, þ.e. 4-faldur ráðlagður skammtur) voru rannsökuð samanborið við lyfleysu og moxifloxaín í 3 þátta (3-way) víxlrannsókn og 60 heilbrigðum einstaklingum. Rannsóknin sýndi fram á breytingu á QTcF-bili, aðlöguð fyrir upphafs- og lyfleysugildi, (efri einhliða 95% öryggisbil) sem nam að meðaltali 9,6 ms (11,4 ms) 4 klst. eftir skammt (sjá einnig kafla 4.4), sem kom fram eftir hámarks meðalplasmabéttni masimorelíns (0,5 klst.). Sambærileg hækkun á QTcF-bilinu kom einnig fram í rannsókn með hækkandi stökum skammti og þremur skammtastærðum (0,5 mg/kg, 1 mg/kg og 2 mg/kg (2- og 4-faldur ráðlagður skammtur, talið í sömu röð)). Allar þrjár skammtastærðirnar sem rannsakaðar voru sýndu fram á sambærilega lengingu á QTcF-bili í sérstöku QT rannsókninni, sem bendir til þess að skammtaháðar breytingar séu ekki til staðar. Verkunarmátinn fyrir lengingu QTcF-bilsins er óþekktur.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á greiningarverkun GHRYVELIN í slembiraðaðri, opinni, einskammta, víxlrannsókn (AEZS-130-052) þar sem gerður var samanburður á niðurstöðum masimorelínprófsins (MAC) og insúlínþolprófs (ITT). Fjórir hópar einstaklinga voru metnir: þrír hópar fullorðinna sjúklinga með mismunandi líkur á vaxtarhormónskorti fyrir próf (hópur A (miklar líkur), hópur B (miðlungsmiklar líkur), hópur C (litlar líkur) og heilbrigðir einstaklingar í samanburðarhóp (hópur D)).

Bæði í ITT og MAC prófunum var sermisþéttni vaxtarhormóns mæld 30, 45, 60 og 90 mínútum eftir gjöf. Prófið var talið jákvætt (þ.e. vaxtarhormónaskortur greindur) ef hámarksgildi vaxtarhormóns í sermi sem kom fram eftir örvun var lægra en fyrirfram tilgreind viðmiðunarmörk (cut-off point) sem námu 2,8 ng/ml fyrir MAC prófið eða 5,1 ng/ml fyrir ITT prófið.

Gildi vaxtarhormóns voru ákvörðuð miðlægt með IDS-iSYS prófinu (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

Fjöldi samræmdra neikvæðra og jákvæðra niðurstaðna úr ITT og MAC prófunum var notaður til að meta árangur af MAC prófinu. Samræmdar neikvæðar niðurstöður er hlutfall einstaklinga með neikvætt ITT (þ.e. sem ekki eru með vaxtarhormónaskort á ITT) sem einnig eru með neikvætt MAC próf. Ef um er að ræða hátt neikvætt samræmi, mun MAC prófið ekki greina einstakling sem ekki er með vaxtarhormónaskort á rangan hátt sem einstakling með vaxtarhormónaskort á ITT. Samræmdar jákvæðar niðurstöður er hlutfall einstaklinga með jákvætt ITT (þ.e. sem eru með vaxtarhormónaskort á ITT) sem einnig eru með jákvætt masimorelín próf. Ef um er að ræða hátt jákvætt samræmi, mun MAC prófið ekki greina einstakling sem er með vaxtarhormónaskort á rangan hátt sem einstakling sem ekki er með vaxtarhormónaskort á ITT.

Næmi og sértækni fyrir bæði örvunarpróf vaxtarhormóns (GHST) voru áætluð og gert var ráð fyrir því að allar líkur væru á því að einstaklingar í hópi A væru „sannanlega“ með vaxtarhormónaskort hjá fullorðnum (AGHD) og allir heilbrigðir samanburðareinstaklingar í hópi D væru einstaklingar sem væru „sannanlega“ ekki með AGHD.

Niðurstöður

Eitt hundrað og fimmtíu og sjö (157) einstaklingar gengust undir a.m.k. eitt af prófunum tveimur í rannsókninni, 59% voru karlar, 41% konur og 86% af hvíta kynþættinum. Miðgildi aldurs var 41 ár (á bilinu: 18 - 66 ár) og líkamsþyngdarstuðull var 27,5 kg/m² (á bilinu: 16 – 40 kg/m²). Gögn úr báðum prófunum voru tiltæk fyrir 140 einstaklinga; 38 (27%) í hópi A, 37 (26%) í hópi B, 40 (29%) í hópi C og 25 (18%) í hópi D. Eitt af hverjum 154 MAC prófum (0,6%) sem gerð voru mistókst vegna tæknilegrar villu og 27 af 157 ITT prófum (17,2%) sem gerð voru mistókust vegna þess að ekki var hægt að framkalla (þ.e. hvetja) verulega blóðsykurlækkun.

Áætlun um fjölda samræmdra neikvæða og jákvæða niðurstaðna á milli MAC og ITT hvað varðar heildarfjölda þátttakenda í rannsókninni voru 94% og 74% með lægri 95% mörk öryggisbils sem voru 85% og 63%, í sömu röð. Fjöldi samræmdra neikvæðra og jákvæðra niðurstaðna á milli MAC og ITT hjá þátttakendum í miðlungs eða lítilli áhættu (hópar B og C) voru 93% og 61% með lægri 95% mörk öryggisbils sem voru 80% og 43%, í sömu röð. Þessar niðurstöður byggjast á hámarksgildi vaxtarhormóns (hámarksgildi vaxtarhormóns á öllum tímáttakendum mælinganna).

Punktmat fyrir næmni var á bilinu 0,87 til 0,90 fyrir MAC og frá 0,97 til 1,0 fyrir ITT, sem fór eftir meðtalningu eða útilokun gagna frá ósamhæfum þátttakendum úr hópi A, í sömu röð. Fyrir bæði örvunarpróf vaxtarhormóns var áætluð sértækni 0,96, óháð upplýsingum um meðtalningu/útilokun gagna frá ósamhæfum þátttakendum úr hópi A.

Endurtekningarnákvæmni var prófuð hjá undirhópi 34 einstaklinga sem gengust undir tvö MAC próf. Samræmi á milli niðurstaðna úr fyrri og seinna prófinu kom fram í 31 tilviki (91,2%).

Eftirágreining (post-hoc) með lokapunktinn 3,0 ng/ml fyrir ITT

Könnunargreining var gerð á frammistöðu MAC byggð á ITT lokapunktinum 3,0 ng/ml. Áætlun um fjölda samræmdra neikvæða og jákvæða niðurstaðna var 95% og 86% með lægri 95% mörk öryggisbils sem voru 87% og 75%, talið í sömu röð. Endurtekningarnákvæmni var 97%. Punktmat fyrir næmni og sértækni var 87% og 96% frá ósamhæfum þátttakendum úr hópi A, í sömu röð.

Báðum samsettu aðalendapunktunum sem eru fyrirfram skilgreindir í rannsókn 052 (lægri mörk 95% CI fyrir samræmdar neikvæðar niðurstöður $\geq 75\%$, lægri mörk 95% CI fyrir samræmdar jákvæðar niðurstöður $\geq 70\%$) er náð þegar notaður er ITT lokapunktur sem nemur 3,0 ng/ml og fyrirfram skilgreindur lokapunkturinn fyrir MAC sem nemur 2,8 ng/ml.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á GHRYVELIN hjá einum eða fleiri undirhópum barna við greiningu á skorti á vaxtarhormóni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aldraðir

Lyfhrif masimorelíns hafa ekki verið nægilega metin hjá öldruðum > 65 ára.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Masimorelín frásogast hratt og hámarks plasmabéttni masimorelíns ($C_{\max}$) kom fram u.þ.b. 30 mínútum til 1 klst. og 10 mínútum eftir inntöku á 0,5 mg/kg af masimorelíni eftir föstu sem stóð yfir í a.m.k. 8 klst. Fljótandi fæði lækkaði $C_{\max}$ og AUC fyrir masimorelín 0,42 og 0,5-falt, í sömu röð.

Aðgengi eftir inntöku getur takmarkast (meðal annars) vegna umbrota í fyrstu umferð gegnum lifur fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Dreifing

Masimorelín er miðlungsmikið bundið plasmapróteinum. Próteinbinding í plasma minnkar með aukinni þéttni frá 78% við 0,1 μM til 62% við 10 μM . Við klínískt marktæku þéttina 0,1 μM (klínískt $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{u.þ.b. } 0,02 \mu\text{M}$), er óbundni hluti masimorelíns í mannplasma 22%.

Umbrot

CYP3A4 er aðalensímið í umbrotum masimorelíns. Rannsóknir til að greina umbrotsefni masimorelíns sýndu ekki fram á nein umbrotsefni.

Brotthvarf

In vitro rannsókn á netbólum úr lifur manna sýndi fram á að CYP3A4 er aðalensímið í umbrotum masimorelíns.

Brotthvarf masimorelíns átti sér stað með meðaltals lokahelmingunartíma ($t_{1/2}$) sem var 4,1 klst.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sýnt var fram á skammtaháða losun á vaxtarhormóni eftir inntöku masimorelíns. Sýnt var fram á að 0,5 mg/kg skammtur af masimorelíni framkallaði hámarkslosun vaxtarhormóns. Hámarkslosun vaxtarhormóns hefur komið fram við plasmabéttni masimorelíns sem nam $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta lyfjahlvörf masimorelíns hjá börnum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá öldruðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif og áhrif á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat

Vatnsfrí kísilkvoða
Krospóvíðón gerð A
Sakkarínnatríum tvíhýdrat
Natríumstearýl fúmarat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Órofinn skammtapoki

Geymsluþol skammtapoka er 4 ár.

Blönduð dreifa

Dreifuna þarf að gefa innan 30 mínútna frá blöndun.
Farga skal afgangsdreifunni í samræmi við gildandi reglur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Einn skammtapoki úr LDPE/áli/LDPE/pappír sem inniheldur 1.817 mg af kynni í pappaskju.

Hver pappaskja inniheldur 1 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður þarf að blanda og gefa dreifuna.

Nauðsynlegir hlutir: GHRYVELIN skammtapoki, kranavatn í karöflu, kvörðuðu glerílati eða gagnsæju plastílati, hræriáhold, 50 ml kvörðuð nálarlaus sprauta, drykkjarglas

Skref 1

Vigtið sjúklinginn.

Skref 2

Ákvarðið fjölda GHRYVELIN skammtapoka sem nota þarf á grundvelli líkamsþyngdar: Gefa skal sjúklingum sem vega ≤ 120 kg einn skammtapoka, en tvo skammtapoka ef sjúklingurinn vegur meira en 120 kg.

Skref 3

Setjið nauðsynlegt magn af vatni í kvarðað glerílat eða gegnsætt plastílat. Leysið allt innihald skammtapokans upp í vatni: einn skammtapoka í 120 ml, tvo skammtapoka í 240 ml, eftir því sem við á.

Hrærið varlega í dreifunni í 2 mínútur (lítið magn óleysanlegra agna verður eftir, þannig að dreifan verður örlítið gruggug). Hrærið í dreifunni þar til hún er orðin örlítið gruggug en án þess að agnir séu

til staðar á botni ílátsins. Hræra á aftur í dreifunni hafi agnir sest á botn ílátsins, til dæmis eftir að dreifan hefur verið látin standa um tíma.

Skref 4

Ákvarðið magn dreifunnar sem þörf er á fyrir ráðlagðan skammt masimorelíns sem er 0,5 mg/kg. Magn dreifunnar í ml jafngildir líkamsþyngd sjúklingsins í kg. Til dæmis þarf 70 kg sjúklingur 70 ml af masimorelín dreifunni.

Mælið nauðsynlegt magn með því að nota 50 ml kvarðaða nálarlausa sprautu.

Færið melda magnið í drykkjarglas.

Skref 5

Látið sjúklinginn drekka allt innihald drykkjarglassins á innan við 30 sekúndum.

Dreifuna þarf að nota innan 30 mínútna frá blöndun. Ekki má geyma afgangsdreiflu og henni skal fargað.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Skref 6

Takið blóðsýni úr bláæð til mælinga á vaxtarhormóni 45, 60 og 90 mínútum eftir gjöf.

Skref 7

Undirbúið sýni úr plasma eða sermi og sendið á rannsóknarstofu til mælinga á vaxtarhormóni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1337/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu skráningar: 11. janúar 2019
Dagsetning síðustu endurnýjunar:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi (PSUR) lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi (MAH) skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

GHRYVELIN 60 mg mixtúrukyni, dreifa í skammtapoka
masimorelín

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 60 mg af masimorelíni (sem asetat).
1 ml af blönduðu dreifunni inniheldur 500 míkrogrömm af masimorelíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekar upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyni, dreifa

1 skammtapoki (1.817 mg af kyni)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Blönduð dreifa:

Dreifuna þarf að nota innan 30 mínútna frá blöndun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1337/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS

GHRYVELIN 60 mg mixtúrukyni, dreifa
masimorelín

2. VIRK(T) EFNI

Inniheldur 60 mg af masimorelíni (sem asetat)
Eftir blöndun: 500 míkrogrömm af masimorelíni/ml

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekar upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyni, dreifa í skammtapoka
1.817 mg af kyni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Blönduð dreifa:
Dreifuna þarf að nota innan 30 mínútna frá blöndun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1337/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

GHRYVELIN 60 mg mixtúrukyrni, dreifa í skammtapoka masimorelín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um GHRYVELIN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota GHRYVELIN
3. Hvernig nota á GHRYVELIN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á GHRYVELIN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um GHRYVELIN og við hverju það er notað

Lyfið inniheldur virkt efni sem kallast masimorelín. Macimorelín virkar eins og náttúrulegt hormón og veldur því að heiladingullinn losar vaxtarhormón út í blóðrásina.

GHRYVELIN er notað hjá fullorðnum til að prófa getu líkamans til að framleiða vaxtarhormón. Það er notað þegar lækinn telur að þú hafir ekki nægilegt vaxtarhormón (vaxtarhormónaskortur hjá fullorðnum). Það er ekki meðferð fyrir sjúklinga sem hafa ekki nægilegt vaxtarhormón. Það er próf sem hjálpar læknum að greina ástandið.

2. Áður en byrjað er að nota GHRYVELIN

Ekki má nota GHRYVELIN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir masimorelíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið GHRYVELIN.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Til að tryggja að niðurstöður prófsins séu áreiðanlegar, þarftu að fylgja reglunum hér að neðan:

- Fasta - þú mátt ekki borða í að minnsta kosti 8 klst. fyrir prófið og meðan á prófinu stendur.
- Líkamsþjálfun - forðastu mikla líkamlega áreynslu í 24 klst. fyrir prófið.
- Drykkja - þú mátt drekka allt að 100 ml af vatni innan við 1 klst. fyrir og allt að 1 klst. eftir inntöku masimorelíns.

Leitaðu til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef:

- þú hefur nýlega fengið meðferð með vaxtarhormóni (sómatótrópíni) eða með lyfjum sem hafa áhrif á seytingu vaxtarhormóns frá heiladingli. Þú þarft að hætta á slíkri meðferð a.m.k. 1 mánuði fyrir prófið.
- ef þú hefur nýlega fengið meðferð við Cushings sjúkdómi (röskun sem veldur háum gildum af hormóninu kortisól) eða ef þú færð stóra skammta af hýdrókortisónlyfi, getur prófið valdið fölskum jákvæðum niðurstöðum.
- ef líkamann skortir annað hormón, t.d. kortisól, skjaldkirtils- eða kynhormón eða vasópressín (við flóðmigu), þarf að bæta það nægilega upp áður en prófað verður fyrir skorti á vaxtarhormóni. Ómeðhöndlaður skortur á öðrum hormónum gæti valdið ónákvæmum niðurstöðum úr örvunarprófinu fyrir vaxtarhormón.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm eða hjartsláttarvandamál (þ.m.t. meðfætt eða áunnið heilkenni lengds QT-bils eða sögu um svokallaðan torsades de pointes hraðtakt). GHRYVELIN getur valdið breytingum á hjartarafriti (hjartalínuriti), þ.m.t. lengingu á QT-bili sem tengist aukinni hættu á hjartsláttartruflunum. Ef slíkar breytingar koma fyrir, standa þær yfir í takmarkaðan tíma.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig eða ef þú ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið lyfið.

GHRYVELIN er ætlað sem einskammta greiningarpróf. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun masimorelíns við langtíma notkun.

Hugsanleg endurprófun í upphafi sjúkdóms

Ef skortur á vaxtarhormóni hjá fullorðnum hefur nýlega komið fram og ef hann er vegna skaða á þeim hluta heila sem kallast undirstúka, þá getur niðurstaða prófsins verið neikvæð þrátt fyrir að þú hafir sjúkdóminn. Í slíku tilviki kann að vera þörf á endurtekningu prófsins.

Börn og unglingar

Ekki má nota GHRYVELIN handa börnum og unglingum yngri en 18 ára, vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópum.

Notkun annarra lyfja samhliða GHRYVELIN

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn vita ef þú tekur lyf sem geta breytt hjartslættinum, eins og:

- lyf til að meðhöndla geðrof (eins og klórprómazín, haloperidól)
- lyf til að meðhöndla sýkingar (sýklalyf eins og erýtrómýsín, klaritromýsín, moxifloxasín)
- lyf til að leiðrétta hjartsláttartruflanir (lyf gegn hjartsláttartruflunum eins og amíódarón, prókaínamíð, kínidín eða sotalól)
- öll önnur lyf sem geta lengt QT-bilið eða orsakað torsades de pointes

Láttu lækinn vita ef þú tekur lyf sem gætu aukið niðurbrot masimorelíns eins og tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla:

- krampa/flogaveiki (karbamazepín, eslikarbazepín, fosfenýtóín, oxkarbazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, prímidón)
- svefntruflanir (módafíníl, pítólísant)
- væg eða miðlungsalvarleg þunglyndisköst (jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*))
- slímseigjusjúkdóm (lumacaftor)
- sýkingar (sýklalyf eins og rífabútín, rífampisín)
- HIV (efavírenz, nevírapín)
- sykursýki af tegund 2 (píoglítazón)
- krabbamein (dabrafeníb, enzalútamíð)

Láttu lækinn vita ef þú tekur lyf sem geta haft áhrif á nákvæmni greiningarprófsins. Forðist samhliða notkun með lyfjum:

- sem gætu haft bein áhrif á seytingu vaxtarhormóns frá heiladingli: eins og sómatóstatín, insúlín, sykursterar, asetýlsalisýlsýra, indómetasín
- sem gætu aukið magn vaxtarhormóns: eins og klónidín, levódópa, insúlín
- sem gætu dregið úr svörum vaxtarhormóns við masimorelíni eins og: atrópín, própýlþióúrasíl, vaxtarhormónalyf

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað. GHRYVELIN er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Ef þú ert kona sem getur átt börn, verður þú að nota örugga getnaðarvörn til að tryggja að þú sért ekki þunguð meðan á prófinu stendur. Ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn. Þú skalt spyrja lækinn hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta við masimorelínprófið.

Akstur og notkun véla

Sundl getur komið fram við notkun GHRYVELIN. Ef það gerist, skaltu ekki aka eða nota vélar.

GHRYVELIN inniheldur laktósa

Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

GHRYVELIN inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á GHRYVELIN

Heilbrigðisstarfsmaður þarf að hafa eftirlit með blöndun og notkun GHRYVELIN. Leiðbeiningar um hvernig blanda eigi prófið eru gefnar í lok fylgiseðilsins.

Lýsingin í þessum fylgiseðli er til að upplýsa þig um prófunaraðferðina.

Þú þarft að vera fastandi í a.m.k. 8 klst. áður en þér verður gefið GHRYVELIN. Þú mátt ekki stunda erfiða líkamsþjálfum í 24 klst. fyrir prófið. Þú mátt drekka allt að 100 ml af vatni innan við 1 klst. fyrir og allt að 1 klst. eftir inntöku GHRYVELIN.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 0,5 mg af GHRYVELIN á hvert kg líkamsþyngdar.

Það jafngildir 1 ml af tilbúnu dreifunni á hvert kg líkamsþyngdar.

Þú þarft að drekka alla prófunarskammtinn á innan við 30 sekúndum.

Þrjú blóðsýni verða tekin til að mæla vaxtarhormón, eitt sýni 45, 60 og 90 mínútum eftir að prófunarskammturinn var tekinn.

Ef þér er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þér er gefinn stærri skammtur af GHRYVELIN en mælt er fyrir um, skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita. Hugsanlegar aukaverkanir vegna ofskömmtnar geta verið höfuðverkur, ógleði, uppköst og niðurgangur. Ef þú færð hjartsláttartruflanir verður tekið hjartarafrit.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- beiskt bragð eða málmbragð (bragðtruflun)
- þreyta
- höfuðverkur
- ógleði
- sundl
- niðurgangur
- hitatilfinning

Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar, standa ekki lengi yfir og hverfa venjulega fljótt án meðferðar.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- kviðverkur
- kuldatilfinning
- hungur
- hjartsláttarónot
- hægari hjartsláttur en venjulega (skútahægsláttur)
- syfja
- þorsti
- skjálfti
- svimi

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- breytingar á hjartarafriti (hjartalínurit)

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á GHRYVELIN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Órofinn skammtapoki

Geymsluþol skammtapoka er 4 ár.

Blönduð dreifa

Dreifuna þarf að taka innan 30 mínútna frá blöndun.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn skulu farga afgangsdreifunni í samræmi við gildandi reglur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

GHRYVELIN inniheldur

- Virka innihaldsefnið er masimorelín. Hver skammtapoki inniheldur 60 mg af masimorelíni (sem asetat). 1 ml af blönduðu dreifunni inniheldur 500 míkrogrömm af masimorelíni.
- Önnur innihaldsefni eru: Laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „GHRYVELIN inniheldur laktósa“), vatnsfrí kísilkvoða, krosþóvíðón gerð A, sakkarínnatríum tvíhýdrat og natríumstearýl fúmarat (sjá kafla 2 undir „GHRYVELIN inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti GHRYVELIN og pakkningastærðir

GHRYVELIN kemur fyrir sem hvítt til beinhvítt mixtúrukyni, dreifa. Hver skammtapoki inniheldur 1.817 mg af kyni. Hver pappaskja inniheldur 1 skammtapoka.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

LEIÐBEININGAR FYRIR UNDIRBÚNING OG NOTKUN

Heilbrigðisstarfsmaður þarf að blanda og gefa dreifuna.

Nauðsynlegir hlutir: GHRYVELIN skammtapoki, kranavatn í karöflu, kvörðuðu gleríláti eða gagnsæju plastíláti, hræriáhold, 50 ml kvörðuð nálarlaus sprauta, drykkjarglas

Skref 1

Vigtið sjúklinginn.

Skref 2

Ákvarðið fjölda GHRYVELIN skammtapoka sem nota þarf á grundvelli líkamsþyngdar: Gefa skal sjúklingum sem vega ≤ 120 kg einn skammtapoka, en tvo skammtapoka ef sjúklingurinn vegur meira en 120 kg.

Skref 3

Setjið nauðsynlegt magn af vatni í kvarðað glerílát eða gegnsætt plastílát. Leysið allt innihald skammtapokans upp í vatni: einn skammtapoka í 120 ml, tvo skammtapoka í 240 ml, eftir því sem við á.

Hristið dreifuna varlega í 2 mínútur (lítið magn óleysanlegra agna verður eftir, þannig að dreifan verður örlítið gruggug). Hristið dreifuna þar til hún er orðin örlítið gruggug en án þess að agnir séu til staðar á botni ílátsins. Hrista þarf dreifuna aftur þegar agnir hafa sest á botn ílátsins, til dæmis eftir að dreifan hefur verið látin standa um tíma.

Skref 4

Ákvarðið magn dreifunnar sem þörf er á fyrir ráðlagðan skammt masimorelíns sem er 0,5 mg/kg. Magn dreifunnar í ml jafngildir líkamsþyngd sjúklingsins í kg. Til dæmis þarf 70 kg sjúklingur 70 ml af masimorelín dreifunni.

Mælið nauðsynlegt magn með því að nota 50 ml kvarðaða nálarlausa sprautu.

Færið mælda magnið í drykkjarglas.

Skref 5

Látið sjúklinginn drekka allt innihald drykkjarglassins á innan við 30 sekúndum.

Dreifuna þarf að nota innan 30 mínútna frá blöndun. Ekki má geyma afgangsdreifunni og henni skal fargað.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Skref 6

Takið blóðsýni úr bláæð til mælinga á vaxtarhormóni 45, 60 og 90 mínútum eftir gjöf.

Skref 7

Undirbúið sýni úr plasma eða sermi og sendið á rannsóknarstofu til mælinga á vaxtarhormóni.