

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GHRYVELIN 60 mg granulato per sospensione orale in bustina

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni bustina contiene 60 mg di macimorelina (come acetato). 1 mL della sospensione ricostituita contiene 500 microgrammi di macimorelina.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Contiene lattosio monoidrato (1 691,8 mg per bustina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Granulato per sospensione orale.

Granulato da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.

GHRYVELIN è indicato per la diagnosi di deficit di ormone somatotropo (GHD) negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

L'uso di GHRYVELIN deve essere monitorato da un medico od operatore sanitario esperto nella diagnosi di deficit di ormone somatotropo.

#### Posologia

La dose viene calcolata in funzione del peso corporeo del paziente. La dose singola raccomandata della sospensione ricostituita è 500 microgrammi di macimorelina per kg di peso corporeo.

Il rilascio di ormone somatotropo deve essere valutato mediante tre campioni di sangue prelevati dopo 45, 60 e 90 minuti dalla somministrazione del medicinale.

*Sospensione della terapia con ormone somatotropo (GH) o con medicinali che influenzano direttamente la secrezione ipofisaria di somatotropina*  
I pazienti in terapia sostitutiva con ormone somatotropo (GH, somatotropina) o trattati con medicinali che influenzano direttamente la secrezione ipofisaria di somatotropina (ad es. analoghi della somatostatina, clonidina, levodopa e agonisti della dopamina) devono essere avvertiti di sospendere tale trattamento almeno 1 mese prima di ricevere macimorelina. Tali sostanze possono portare a risultati non affidabili relativamente alla stimolazione del GH (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

*Compromissione renale e/o epatica*

La sicurezza e l'efficacia di macimorelina nei pazienti con compromissione renale e/o epatica non sono state stabilite (vedere anche paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili. Se si somministra macimorelina a pazienti con compromissione renale e/o epatica, non è possibile escludere l'eventualità di un aumento della concentrazione plasmatica di macimorelina. Non è noto se ciò possa influenzare il QTc. Pertanto, possono essere utili controlli ECG prima della somministrazione di macimorelina e 1 ora, 2 ore, 4 ore e 6 ore dopo la somministrazione di macimorelina (vedere anche paragrafo 4.4). Sulla base delle attuali conoscenze, è improbabile che tale eventualità riduca la specificità del test.

#### *Anziani*

La secrezione di ormone somatotropo normalmente diminuisce con l'età. L'efficacia di macimorelina nei pazienti di età superiore a 65 anni non è stata stabilita. Nei pazienti fino a 60 anni di età, le prestazioni diagnostiche di MAC e ITT erano paragonabili. Nella fascia di età dai 60 anni fino ai 65 anni, i dati limitati a disposizione non indicano la necessità di un valore soglia separato.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di macimorelina in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere anche paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

GHRYVELIN granulato deve essere ricostituito con acqua e deve essere utilizzato entro 30 minuti dalla preparazione. La sospensione ricostituita deve essere somministrata per via orale ai pazienti a digiuno da almeno 8 ore e che non si siano sottoposti a esercizi fisici intensi 24 ore prima del test, dal momento che entrambi possono influenzare i livelli dell'ormone somatotropo.

Il numero di bustine necessarie per il test si basa sul peso corporeo. Per un paziente  $\leq 120$  kg sarà necessaria una bustina, se il paziente pesa più di 120 kg saranno necessarie due bustine. L'intero contenuto di una bustina va sciolto in 120 mL, mentre due bustine vanno sciolte in 240 mL, a seconda dei casi.

Il volume di sospensione in mL necessario per la dose raccomandata di macimorelina di 0,5 mg/kg è pari al peso corporeo del paziente in kg. Per esempio, un paziente di 70 kg necessiterà di 70 mL di sospensione di macimorelina.

#### *Valutazione della condizione di digiuno e dell'assenza di esercizio fisico intenso pregresso*

Prima di utilizzare GHRYVELIN è importante assicurarsi che il paziente sia in condizione di digiuno da almeno 8 ore e non abbia effettuato esercizi fisici intensi 24 ore prima del test, poiché entrambi possono influenzare i livelli di GH. Se una di queste condizioni non viene rispettata, il test di stimolazione dell'ormone somatotropo deve essere riprogrammato per un nuovo giorno di test.

Durante il test, il paziente deve rimanere a digiuno fino al termine del prelievo di sangue.

L'assunzione di liquidi, non superiore a 100 mL di acqua non gassata, è consentita entro i 60 minuti che precedono e che seguono la somministrazione della dose (vedere paragrafo 4.4).

### Uso a lungo termine

La macimorelina è indicata come test diagnostico monodose. Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza e sugli effetti di macimorelina durante l'uso a lungo termine.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Interpretazione dei risultati del test con macimorelina

Studi clinici hanno stabilito che un livello di GH sierico massimamente stimolato inferiore a 2,8 ng/mL (alle rilevazioni temporali di 45, 60 e 90 minuti) dopo la somministrazione di macimorelina conferma una diagnosi di deficit di ormone somatotropo nell'adulto. Come per tutti i test di stimolazione del GH, anche i risultati del test con macimorelina devono sempre essere interpretati in funzione dell'esito di tutti gli esami nell'ambito dell'inquadramento diagnostico di un paziente.

La sicurezza e le prestazioni diagnostiche della macimorelina non sono state stabilite per i pazienti con indice di massa corporea > 40 kg/m<sup>2</sup>. Il rilascio di GH indotto da macimorelina era inferiore nei pazienti con indice di massa corporea più elevato. Nei pazienti con elevato indice di massa corporea fino a 40 kg/m<sup>2</sup>, le prestazioni diagnostiche di MAC e di ITT erano comparabili.

Nel periodo di transizione dalla tarda pubertà alla completa maturazione adulta, il valore soglia di macimorelina non è stato stabilito. Nei pazienti di età compresa tra 18 e 25 anni, le prestazioni diagnostiche di MAC e di ITT erano comparabili.

##### Prolungamento del QT corretto (QTc)

Durante lo sviluppo clinico, in un soggetto del test sono state osservate due anomalie transitorie dell'ECG e segnalate come reazioni avverse potenzialmente gravi. Queste anomalie dell'ECG consistevano in anomalie dell'onda T e nel prolungamento dell'intervallo QT.

La macimorelina causa un aumento di circa 11 ms nell'intervallo del QT corretto (QTc) in base a un meccanismo non noto (vedere anche paragrafo 5.1). Il prolungamento dell'intervallo QT può portare allo sviluppo di tachicardia ventricolare del tipo torsione di punta con incremento del rischio in parallelo all'aumento del grado del prolungamento. L'uso concomitante di medicinali noti per indurre torsioni di punta deve essere evitato (vedere anche paragrafo 4.5). La macimorelina deve essere usata con cautela nei pazienti con affezione proaritmica (per esempio, anamnesi di infarto miocardico, insufficienza cardiaca o intervallo QTc dell'ECG prolungato, definito come QTc > 500 ms). Per tali pazienti, possono essere utili controlli ECG prima della somministrazione di macimorelina e 1 ora, 2 ore, 4 ore e 6 ore dopo la somministrazione di macimorelina. Nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita o acquisita nota e nei pazienti con anamnesi di torsioni di punta, l'uso di macimorelina può essere preso in considerazione solo all'interno di un dipartimento clinico cardiovascolare.

##### Sospensione della terapia con ormone somatotropo (GH) o con medicinali che influenzano direttamente la secrezione ipofisaria di somatotropina

I pazienti in terapia sostitutiva con ormone somatotropo (GH, somatotropina) o trattati con medicinali che influenzano direttamente la secrezione ipofisaria di somatotropina (per esempio, analoghi della somatostatina, clonidina, levodopa e agonisti della dopamina) devono essere avvertiti di sospendere tale trattamento almeno 1 mese prima di ricevere una dose di macimorelina per il test. Il GH esogeno o i medicinali che influenzano direttamente l'ipofisi possono influenzare la funzione somatotropa dell'ipofisi e condurre a risultati non affidabili relativi alla stimolazione del GH (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.5).

##### Pazienti affetti da deficit di ormoni diversi dall'ormone somatotropo (GH)

I pazienti affetti da deficit che interessa ormoni diversi dal GH (ad es. insufficienza surrenalica, tiroidea e/o gonadica, diabete insipido) devono essere sottoposti ad adeguata sostituzione degli altri

ormoni carenti prima di eseguire qualsiasi test per il deficit di stimolazione del GH, al fine di escludere un difetto di stimolazione dovuto a un deficit di GH secondario.

#### Pazienti affetti da malattia di Cushing o in terapia glucocorticoide superfisiologica

L'iper cortisolismo ha un impatto significativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Pertanto, le prestazioni diagnostiche del test potrebbero essere compromesse nei pazienti affetti da malattia di Cushing o in terapia glucocorticoide superfisiologica [ad es. somministrazione sistemica di dosi di idrocortisone (o equivalente) superiore a 15 mg/m<sup>2</sup>/die] e condurre a risultati di test falsi positivi.

#### Potenziale aumento della biodisponibilità orale e della concentrazione plasmatica di macimorelina con l'uso di potenti inibitori di CYP3A4/P-gp

Non sono stati condotti studi di interazione tra farmaci con inibitori di CYP3A4/P-gp.

Non è possibile escludere un potenziale aumento della biodisponibilità orale e della concentrazione plasmatica di macimorelina con l'uso di potenti inibitori di CYP3A4/P-gp. Non è noto se tali interazioni potenziali possano influenzare anche il QTc (vedere sopra). Sulla base delle attuali conoscenze, è improbabile che tale eventualità riduca la specificità del test.

#### Potenziali risultati falsi positivi del test con l'uso di potenti induttori del CYP3A4

L'uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4 con GHRYVELIN può ridurre significativamente i livelli plasmatici di macimorelina e quindi condurre a un risultato falso positivo (vedere anche paragrafo 4.5). I potenti induttori del CYP3A4 devono essere sospesi e prima della somministrazione del test deve essere preso in considerazione un periodo di dilavamento di cinque emivite di eliminazione.

#### Potenziali risultati di test falsi negativi in caso di malattia ipotalamica di recente insorgenza

Il deficit di ormone somatotropo (GH) nell'adulto, causato da una lesione ipotalamica, potrebbe non essere rilevato all'inizio del processo patologico. La macimorelina agisce a valle dell'ipotalamo e il rilascio stimolato da macimorelina delle riserve di GH immagazzinate da parte dell'ipofisi anteriore può produrre un risultato falso negativo all'inizio, quando la lesione coinvolge l'ipotalamo. In tale situazione, può essere giustificata la ripetizione del test.

#### Informazioni su lattosio e sodio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit totale di lattasi o di malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale a meno che il beneficio atteso del test non superi nettamente il rischio potenziale associato all'assunzione di un massimo di 1 691,8 mg di lattosio per bustina.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per bustina, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La macimorelina è metabolizzata principalmente dal CYP3A4 *in vitro*.

La somministrazione concomitante di un inibitore del CYP3A4 potrebbe aumentare la concentrazione plasmatica di macimorelina e ciò, a sua volta, può produrre livelli di GH plasmatico più elevati. Sulla base delle attuali conoscenze, è improbabile che ciò riduca la specificità del test.

La somministrazione di un induttore del CYP3A4 [come carbamazepina, dabrafenib, efavirenz, enzalutamide, eslicarbazepina, fosfenitoina, lumacaftor, modafinil, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pioglitazone, pitolisant, primidone, rifabutina, rifampicina ed erba di San

Giovanni (*Hypericum perforatum*)] può ridurre le concentrazioni plasmatiche di macimorelina e può influenzare le prestazioni diagnostiche del test e pertanto deve essere evitata. Si raccomanda un sufficiente periodo di dilavamento di cinque emivite di eliminazione dell'induttore del CYP3A4 prima della somministrazione del test (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci nell'uomo.

#### Medicinali che influenzano il rilascio dell'ormone somatotropo

I seguenti medicinali possono influire sulla precisione del test diagnostico. Evitare l'uso concomitante con (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.4):

- medicinali che influenzano direttamente la secrezione ipofisaria dell'ormone somatotropo (quali ad esempio, somatostatina, insulina, glucocorticoidi e inibitori della cicloossigenasi come l'acido acetilsalicilico o l'indometacina);
- medicinali che possono transitoriamente innalzare le concentrazioni di ormone somatotropo (come clonidina, levodopa e insulina);
- medicinali che possono attenuare la risposta dell'ormone somatotropo alla macimorelina (come gli antagonisti muscarinici: atropina, i medicinali antitiroidei: propiltiouracile e i medicinali a base di ormone somatotropo).

I medicinali a base di ormone somatotropo devono essere sospesi almeno 1 mese prima della somministrazione di macimorelina.

Si raccomanda un periodo di dilavamento sufficiente (cinque emivite di eliminazione) dei medicinali prima della somministrazione di macimorelina.

#### Medicinali potenzialmente in grado di indurre torsioni di punta

La somministrazione concomitante di macimorelina con medicinali potenzialmente in grado di indurre torsioni di punta [medicinali antipsicotici quali ad es. clorpromazina, aloperidolo, antibiotici (ad es. moxifloxacina, eritromicina, claritromicina), antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina) e di classe III (ad es. amiodarone, procainamide, sotalolo) o qualsiasi altro medicinale che possa indurre torsione di punta] deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi adeguati al momento della somministrazione di macimorelina.

#### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di macimorelina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo. La macimorelina non è raccomandata durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se la macimorelina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dall'assunzione di macimorelina, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio del test per la madre.

#### Fertilità

Non vi sono dati a disposizione sulla fertilità maschile e femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3) o nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GHRYVELIN altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Alcuni pazienti trattati con macimorelina hanno segnalato la comparsa di capogiro.

Nel caso in cui dovesse riferire capogiro come reazione avversa, il paziente deve essere informato di non guidare veicoli né usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni associate a GHRYVELIN segnalate nello Studio 052 (vedere paragrafo 5.1) su 154 pazienti sono state disgeusia (5 %), cefalea, stanchezza, nausea (ognuno 3 %), capogiro (2 %), nonché dolore addominale, diarrea, sensazione di caldo, sensazione di freddo, fame, palpitazioni, bradicardia sinusale, sonnolenza, sete, tremore e vertigine (ognuno 1 %).

Complessivamente, le reazioni avverse segnalate sono state per lo più di lieve intensità e breve durata senza necessità di trattamento specifico.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nello studio 052 sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (gusto amaro/metallico)	Sonnolenza	
	Capogiro	Tremore	
	Cefalea		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	
Patologie cardiache			Intervallo QT dell'ECG prolungato
		Palpitazioni	
		Bradicardia sinusale	Onda T dell'ECG anormale
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale	
	Diarrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Sensazione di calore	Sensazione di freddo Fame Sete	

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Elettrofisiologia del cuore*

Durante lo sviluppo clinico, in un soggetto del test sono state osservate due anomalie transitorie dell'ECG e segnalate come reazioni avverse potenzialmente gravi. Queste anomalie dell'ECG consistevano in anomalie dell'onda T e nel prolungamento dell'intervallo QT (vedere anche paragrafo 4.4).

Gli effetti della macimorelina sui parametri dell'ECG sono stati indagati in uno specifico studio approfondito sul QT di una dose sovraterapeutica di macimorelina (2 mg/kg) e in uno studio a dose singola crescente, che includeva tre livelli di dosaggio di macimorelina (0,5 mg/kg, 1 mg/kg e 2 mg/kg). La macimorelina provoca un aumento di circa 11 ms nell'intervallo QT corretto (QTc) (vedere paragrafo 5.1). Il meccanismo responsabile del prolungamento del QTcF osservato non è noto.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vengono fornite raccomandazioni specifiche in seguito a sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, è necessario ricorrere a misure sintomatiche e di supporto. Ulteriori possibili effetti indesiderati in caso di sovradosaggio possono includere cefalea, nausea, vomito e diarrea. Nei pazienti con QTc > 500 ms, deve essere applicato un monitoraggio ECG (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti diagnostici, test per la funzione ipofisaria, codice ATC: V04CD06

#### Meccanismo d'azione

La macimorelina è un peptidomimetico disponibile per via orale con attività secretogoga dell'ormone somatotropo (GH) simile alla grelina. La macimorelina stimola il rilascio di GH attivando i recettori secretagoghi dell'ormone somatotropo (GHSR) presenti nell'ipofisi e nell'ipotalamo.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Stimolazione del GH*

Negli studi di determinazione della dose in soggetti sani, la massima stimolazione della secrezione di GH è stata raggiunta dopo somministrazione in un'unica dose di 0,5 mg/kg di macimorelina. Circa 45-60 minuti dopo la somministrazione di macimorelina, sono stati osservati livelli massimi di GH.

In uno studio diagnostico che metteva a confronto macimorelina con il test di tolleranza all'insulina (ITT) le concentrazioni di GH stimolate dopo macimorelina erano in media 1,4 volte superiori rispetto all'ITT.

#### Elettrofisiologia del cuore

Gli effetti di macimorelina sui parametri dell'ECG sono stati indagati in uno specifico studio approfondito sul QT che ha esaminato in un disegno cross-over a 3 vie su 60 soggetti sani gli effetti di

una dose sovraterapeutica di macimorelina (2 mg/kg, ovvero 4 volte la dose raccomandata) rispetto a placebo e moxifloxacina. Questo studio ha mostrato una variazione media aggiustata rispetto al basale e al placebo (intervallo di confidenza al 95 % unilaterale superiore) del QTcF di 9,6 ms (11,4 ms) dopo 4 h dalla somministrazione della dose (vedere anche paragrafo 4.4), che si è verificata dopo la concentrazione plasmatica massima media di macimorelina (0,5 h). Un aumento simile dell'intervallo QTcF è stato osservato anche in uno studio a dose singola crescente, che includeva tre livelli di dose [0,5 mg/kg, 1 mg/kg e 2 mg/kg (2 volte e 4 volte la dose raccomandata, rispettivamente)]. Tutti e tre i livelli di dose studiati hanno mostrato un'ampiezza del prolungamento del QTcF simile a quella nello studio approfondito sul QT, il che suggerisce un'assenza di variazioni dose-dipendenti. Il meccanismo responsabile del prolungamento del QTcF osservato non è noto.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia diagnostica di GRYVELIN è stata stabilita in uno studio cross-over, randomizzato, in aperto, a dose singola (AEZS-130-052) che ha messo a confronto il livello di concordanza tra i risultati del test con macimorelina (MAC) e quelli del test di tolleranza all'insulina (ITT). Sono stati valutati quattro gruppi di soggetti: tre gruppi di pazienti adulti con diversa probabilità a priori di deficit dell'ormone somatotropo [gruppo A (probabilità alta), gruppo B (probabilità media), gruppo C (probabilità bassa) e soggetti di controllo sani (gruppo D)].

Per entrambi i test ITT e MAC, le concentrazioni sieriche di GH sono state misurate dopo 30, 45, 60 e 90 minuti dalla somministrazione. Il test è stato considerato positivo [ovvero, diagnosi di deficit di ormone somatotropo (GHD)] se il livello sierico massimo di GH osservato dopo la stimolazione era inferiore al valore soglia specificato in precedenza di 2,8 ng/mL per il test MAC oppure 5,1 ng/mL per ITT.

I livelli di GH sono stati determinati in modo centralizzato mediante il saggio IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

Il livello di concordanza negativa e positiva tra i risultati del test ITT e MAC è stato utilizzato per valutare le prestazioni del test MAC. La concordanza negativa è la percentuale di soggetti con un ITT negativo (ovvero, coloro che non mostrano GHD per ITT) che presentano anche un test MAC negativo. Con un livello alto di concordanza negativa, il test MAC non diagnosticherà erroneamente un soggetto senza GHD per l'ITT come affetto da GHD. La concordanza positiva è la percentuale di soggetti con un ITT positivo (ovvero, coloro che mostrano GHD per ITT) che presentano anche un test con macimorelina positivo. Con un livello alto di concordanza positiva, il test MAC non diagnosticherà erroneamente un soggetto con GHD per l'ITT come non affetto da GHD.

Sono state stimate la sensibilità e la specificità di entrambi i test di stimolazione dell'ormone somatotropo (GHST), ipotizzando che tutti i soggetti AGHD con probabilità alta del gruppo A siano soggetti AGHD "veri" e che tutti i soggetti sani comparabili del gruppo D siano soggetti AGHD negativi "veri".

#### *Risultati*

In questo studio sono stati sottoposti centocinquantasette (157) soggetti ad almeno uno dei due test: il 59 % era di sesso maschile, il 41 % di sesso femminile e l'86 % di origine bianca. L'età media era di 41 anni (intervallo: 18 - 66 anni) e indice di massa corporea di 27,5 kg/m<sup>2</sup> (intervallo: 16 - 40 kg/m<sup>2</sup>). I dati relativi a entrambi i test erano disponibili per 140 soggetti; 38 (27 %) nel gruppo A, 37 (26 %) nel gruppo B, 40 (29 %) nel gruppo C e 25 (18 %) nel gruppo D. Un test MAC su 154 (0,6 %) di quelli eseguiti non è andato a buon fine a causa di un errore tecnico e 27 su 157 ITT (17,2 %) eseguiti non sono andati a buon fine perché non è stato possibile ottenere l'induzione di una grave ipoglicemia (ovvero, lo stimolo).

Le stime di concordanza negativa e positiva tra MAC e ITT nella popolazione complessiva dello studio erano del 94 % e del 74 % con limiti inferiori dell'intervallo di confidenza al 95 % rispettivamente dell'85 % e del 63 %. La concordanza negativa e positiva tra MAC e ITT in soggetti con rischio intermedio o basso (gruppi B e C) era del 93 % e del 61 % con limiti inferiori

dell'intervallo di confidenza al 95 % rispettivamente dell'80 % e del 43 %. Questi risultati si basano su valori di picco del GH (concentrazioni massime di GH su tutte le rilevazioni temporali di misurazione).

Le stime puntuale della sensibilità variavano da 0,87 a 0,90 per il MAC e da 0,97 a 1,0 per l'ITT, rispettivamente, a seconda dell'inclusione o dell'esclusione dei dati derivanti da soggetti del gruppo A non comparabili. Per entrambi i GHST, la specificità stimata era 0,96, indipendentemente dai dati di inclusione/esclusione derivanti da soggetti del gruppo A non comparabili.

La ripetibilità è stata testata in un sottogruppo di 34 soggetti sottoposti a due test MAC. La concordanza tra il risultato del primo test e del secondo test è stata osservata in 31 casi (91,2 %).

#### Analisi post-hoc con un valore soglia di 3,0 ng/mL per ITT

È stata condotta un'analisi esplorativa delle prestazioni del MAC in base a un valore soglia ITT di 3,0 ng/mL. Le stime di concordanza negativa e positiva erano del 95 % e dell'86 % con limiti inferiori dell'intervallo di confidenza al 95 % rispettivamente dell'87 % e del 75 %. La ripetibilità era del 97 %. Le stime puntuale della sensibilità e della specificità erano dell'87 % e del 96 %, rispettivamente, derivate da soggetti del gruppo A non comparabili.

Entrambi gli endpoint co-primari predefiniti nello Studio 052 (limite inferiore dell'IC 95 % per la concordanza negativa  $\geq 75\%$ , limite inferiore dell'IC 95 % per la concordanza positiva  $\geq 70\%$ ) sono soddisfatti quando si utilizza un valore soglia ITT di 3,0 ng/mL e il valore soglia predefinito per il MAC di 2,8 ng/mL.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con GHRYVELIN in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica sottoposta a diagnosi di deficit di ormone somatotropo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Anziani

La farmacodinamica di macimorelina non è stata sufficientemente valutata nella popolazione anziana di età  $> 65$  anni.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

La macimorelina è stata assorbita rapidamente e le relative concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) sono state osservate in un periodo che va da circa 30 minuti a 1 ora e 10 minuti dalla somministrazione orale di 0,5 mg/kg di macimorelina dopo un digiuno di almeno 8 ore. Un pasto liquido ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di macimorelina rispettivamente di 0,42 e 0,5 volte.

La biodisponibilità orale può essere limitata (tra gli altri) dal metabolismo di primo passaggio attraverso il CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

#### Distribuzione

La macimorelina è moderatamente legata alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine plasmatiche diminuisce con l'aumentare delle concentrazioni dal 78 % a 0,1  $\mu$ M al 62 % a 10  $\mu$ M. Alla concentrazione clinicamente rilevante di 0,1  $\mu$ M ( $C_{max}$  clinica = 11,2 ng/mL = circa 0,02  $\mu$ M), la frazione non legata di macimorelina nel plasma umano è del 22 %.

#### Biotrasformazione

Il CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della macimorelina. Gli studi per rilevare i metaboliti della macimorelina non ne hanno individuato nessuno.

#### Eliminazione

Uno studio *in vitro* su microsomi di fegato umano ha dimostrato che il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo della macimorelina.

La macimorelina veniva eliminata con un'emivita terminale media ( $t_{1/2}$ ) di 4,1 ore.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

La macimorelina ha mostrato un rilascio dose-dipendente di GH dopo somministrazione orale. È stato dimostrato che una dose di 0,5 mg/kg di macimorelina induce il rilascio massimo di GH. Il rilascio massimo di GH è stato osservato a concentrazioni plasmatiche di macimorelina di  $\geq 7$  ng/mL.

#### Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica della macimorelina in pazienti pediatrici o in pazienti con compromissione renale o epatica. Negli anziani sono disponibili solo dati farmacocinetici limitati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici derivanti da studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità non rivelano rischi particolari per l'uomo. Non sono stati condotti studi per valutare la cancerogenicità e gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Silice colloidale anidra  
Crosppovidone tipo A  
Saccarina sodica diidrata  
Sodio stearil fumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Bustina integra

Il periodo di validità di una bustina è di 4 anni.

#### Sospensione ricostituita

La sospensione deve essere somministrata entro 30 minuti dalla preparazione.

La sospensione residua deve essere eliminata in conformità alla regolamentazione locale.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.  
Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Una bustina in LDPE/Al/LDPE/carta contenente 1 817 mg di granulato collocata in una scatola di cartone.

Ogni scatola di cartone contiene 1 bustina.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La sospensione deve essere preparata e somministrata da un operatore sanitario.

Oggetti necessari: bustina di GHRYVELIN, acqua di rubinetto in una caraffa, contenitore di plastica trasparente o di vetro con scala graduata, agitatore, siringa graduata da 50 mL senza ago, bicchiere

Fase 1

Pesare il paziente.

Fase 2

Determinare il numero di bustine richieste per il test in funzione del peso corporeo: per un paziente che pesa fino a 120 kg sarà necessaria una bustina, se il paziente pesa più di 120 kg saranno necessarie due bustine.

#### Fase 3

Aggiungere il volume d'acqua necessario in un contenitore di plastica trasparente o di vetro con scala graduata. Sciogliere l'intero contenuto della bustina in acqua: una bustina in 120 mL, due bustine in 240 mL, a seconda dei casi.

Mescolare delicatamente la sospensione per 2 minuti (una piccola quantità di particelle non disciolte rimarrà, dando luogo a una sospensione leggermente torbida). La sospensione deve essere mescolata fino a quando non sia leggermente torbida senza particelle sul fondo del contenitore. La sospensione deve essere nuovamente mescolata quando alcune particelle si depositano sul fondo del contenitore, per esempio dopo che la sospensione viene lasciata riposare per un certo tempo.

#### Fase 4

Determinare il volume di sospensione necessario per la dose raccomandata di macimorelina di 0,5 mg/kg. Il volume della sospensione in mL è pari al peso corporeo del paziente in kg. Per esempio, un paziente di 70 kg necessiterà di 70 mL di sospensione di macimorelina.

Misurare il volume necessario utilizzando una siringa graduata da 50 mL senza ago.

Trasferire la quantità misurata in un bicchiere.

#### Fase 5

Far bere al paziente l'intero contenuto del bicchiere in 30 secondi.

La sospensione deve essere utilizzata entro 30 minuti dalla preparazione. L'eventuale sospensione rimanente non deve essere conservata e deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Fase 6

Prelevare campioni di sangue venoso per la determinazione dell'ormone somatotropo dopo 45, 60 e 90 minuti dalla somministrazione.

Fase 7

Preparare campioni di plasma o siero e inviarli a un laboratorio per la determinazione dell'ormone somatotropo.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Atnahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danimarca

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1337/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 January 2019

Data dell'ultimo rinnovo:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismuellerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa  
(vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali..

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GHYRYVELIN 60 mg granulato per sospensione orale in bustina  
macimorelina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni bustina contiene 60 mg di macimorelina (come acetato).  
1 mL della sospensione ricostituita contiene 500 microgrammi di macimorelina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Granulato per sospensione orale

1 bustina (1 817 mg di granulato)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale dopo ricostituzione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Sospensione ricostituita  
La sospensione deve essere utilizzata entro 30 minuti dalla preparazione.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1337/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****BUSTINA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GHRYVELIN 60 mg granulato per sospensione orale  
macimorelina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Contiene 60 mg di macimorelina (come acetato)  
Dopo la ricostituzione: 500 microgrammi di macimorelina/mL

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Granulato per sospensione orale in bustina  
1 817 mg di granulato

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale dopo ricostituzione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Sospensione ricostituita:  
La sospensione deve essere utilizzata entro 30 minuti dalla preparazione.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1337/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **GHRYVELIN 60 mg granulato per sospensione orale in bustina** macimorelina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è GHRYVELIN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere GHRYVELIN
3. Come viene somministrato GHRYVELIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato GHRYVELIN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è GHRYVELIN e a cosa serve**

Il medicinale contiene un principio attivo denominato macimorelina. La macimorelina agisce come un ormone naturale e induce il rilascio da parte dell'ipofisi dell'ormone somatotropo (della crescita) nel flusso sanguigno.

GHRYVELIN è usato negli adulti per testare la capacità dell'organismo di produrre l'ormone somatotropo. È utilizzato quando il medico ritiene che lei possa non avere abbastanza ormone somatotropo (deficit di ormone somatotropo nell'adulto). Questo non è un trattamento per i pazienti che non hanno abbastanza ormone somatotropo. È un test che aiuta il medico a diagnosticare questa affezione.

#### **2. Cosa deve sapere prima di ricevere GHRYVELIN**

##### **Non deve prendere GHRYVELIN**

- se è allergico alla macimorelina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima di assumere GHRYVELIN.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Per garantire che i risultati del test siano attendibili, è necessario seguire le regole seguenti.

- Digiuno: non deve mangiare per almeno 8 ore prima del test e durante il test.
- Esercizio fisico: eviti attività fisiche intense 24 ore prima del test.
- Bere: sono consentiti fino a 100 mL di acqua naturale entro 1 ora prima ed entro 1 ora dopo l'assunzione di macimorelina.

Si rivolga al medico o all'infermiere se:

- è stato recentemente trattato con ormone somatotropo (somatotropina) o con medicinali che influenzano la secrezione dell'ormone somatotropo da parte dell'ipofisi. È necessario interrompere tale trattamento almeno 1 mese prima del test;

- è stato recentemente trattato per la malattia di Cushing (una patologia che causa alti livelli dell'ormone cortisolo) o se sta ricevendo una dose elevata di medicinale a base di idrocortisone: il test può condurre a risultati di test falsi positivi;
- il suo organismo è carente di qualsiasi altro ormone, ad es. cortisolo, ormoni tiroidei o sessuali, vasopressina (nel diabete insipido), tale ormone deve essere adeguatamente sostituito prima di effettuare il test del deficit di ormone somatotropo. Se non trattati, altri deficit ormonali possono portare a risultati non accurati del test di stimolazione dell'ormone somatotropo;
- soffre di un'affezione cardiaca o di problemi di ritmo cardiaco (compresa la sindrome del QT lungo congenita o acquisita o un'anamnesi di cosiddette tachicardie a torsioni di punta). GHRYVELIN può causare alterazioni dell'ECG (elettrocardiogramma), incluso il prolungamento dell'intervallo QT, associate a un aumento del rischio di aritmie. Se si verificano, tali alterazioni sono limitate nel tempo e non durano a lungo.

Se uno dei casi precedenti è valido per lei, o non ne è sicuro, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere questo medicinale.

GHRYVELIN è indicato come test diagnostico monodose. Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza e sugli effetti della macimorelina durante l'uso a lungo termine.

#### Potrebbe essere necessario ripetere il test nelle prime fasi della malattia

Se il deficit di ormone somatotropo nell'adulto è in fase di esordio e se è causato da una lesione in una sezione del cervello denominata ipotalamo, allora il risultato del test può essere negativo anche se si ha la malattia. In tale situazione, potrebbe essere necessario ripetere il test.

#### **Bambini e adolescenti**

GHRYVELIN non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché la sicurezza e l'efficacia in questi gruppi non sono state ancora stabilite.

#### **Altri medicinali e GHRYVELIN**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo medicinali che possono alterare il ritmo cardiaco, come ad esempio:

- medicinali per il trattamento della psicosi (come cloropromazina, aloperidolo)
- medicinali per il trattamento delle infezioni (antibiotici come eritromicina, claritromicina, moxifloxacina)
- medicinali per la correzione del ritmo cardiaco (medicinali antiaritmici come amiodarone, procainamide, chinidina o sotalolo)
- eventuali altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT o indurre torsioni di punta

Informi il medico se sta assumendo medicinali che possono aumentare la scomposizione della macimorelina, come ad esempio medicinali specifici per il trattamento di:

- crisi convulsive/epilessia (carbamazepina, eslicarbazepina, fosfenitoina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone)
- disturbo del sonno (modafinil, pitolisant)
- episodi depressivi da lievi a moderati [erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)]
- fibrosi cistica (lumacaftor)
- infezioni (antibiotici come rifabutina, rifampicina)
- HIV (efavirenz, nevirapina)
- diabete di tipo II (pioglitazone)
- cancro (dabrafenib, enzalutamide)

Informi il medico se sta assumendo medicinali che possono influire sulla precisione del test diagnostico. Eviti l'uso simultaneo di medicinali:

- che possono influenzare direttamente la secrezione ipofisaria dell'ormone somatotropo: ad esempio, somatostatina, insulina, glucocorticoidi, acido acetilsalicilico, indometacina
- che possono aumentare i livelli di ormone somatotropo: ad esempio, clonidina, levodopa, insulina
- che possono ridurre la risposta dell'ormone somatotropo alla macimorelina: ad esempio, atropina, propiltiouracile, medicinali a base di ormone somatotropo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di ricevere questo medicinale.

GHRYVELIN non è consigliato durante la gravidanza. Se lei è una donna in età fertile, deve usare metodi contraccettivi efficaci per assicurarsi che non sia in corso una gravidanza al momento del test.

Se sta allattando o intende allattare, il rischio per il lattante non può essere escluso. Domandi al medico se sospendere l'allattamento o astenersi dal test con macimorelina.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Con GHRYVELIN può manifestarsi capogiro. In caso ciò si verifichi, non guidi veicoli o utilizzi macchinari.

### **GHRYVELIN contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **GHRYVELIN contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per bustina, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

## **3. Come viene somministrato GHRYVELIN**

Un operatore sanitario deve monitorare la preparazione e l'uso di GHRYVELIN. Le istruzioni su come preparare il test sono fornite alla fine del presente foglio illustrativo.

La descrizione contenuta nel presente foglio illustrativo è per informarla in merito alla procedura di test.

Deve essere a digiuno da almeno 8 ore prima di ricevere GHRYVELIN. Non può sottoporsi a esercizi fisici intensi 24 ore prima del test. Può bere fino a 100 mL di acqua naturale entro 1 ora prima ed entro 1 ora dopo l'assunzione di GHRYVELIN.

### **Dose**

La dose raccomandata è 0,5 mg di GHRYVELIN per kg di peso corporeo.

Ciò corrisponde a un volume di 1 mL della sospensione preparata per kg di peso corporeo.

Deve bere tutta la dose-test entro 30 secondi.

Le saranno prelevati tre campioni di sangue per misurare l'ormone somatotropo, un campione per volta dopo 45, 60 e 90 minuti dall'assunzione della dose-test.

### **Se prende più GHRYVELIN di quanto deve**

Se prende più GHRYVELIN di quanto deve, informi il medico o l'infermiere. Nei casi di sovradosaggio, i possibili effetti indesiderati possono includere cefalea, nausea, vomito e diarrea. Nel caso in cui si manifestino disturbi del ritmo cardiaco, verrà eseguito un monitoraggio ECG.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Effetti indesiderati comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- un gusto amaro o metallico (disgeusia)
- stanchezza
- cefalea
- sensazione di star male (nausea)
- capogiro
- diarrea
- sensazione di calore

Questi effetti indesiderati sono per lo più lievi, non durano a lungo e di solito scompaiono rapidamente senza trattamento.

**Effetti indesiderati non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- dolore addominale
- sensazione di freddo
- fame
- palpitazioni
- battito cardiaco inferiore al normale (bradicardia sinusale)
- sonnolenza
- sete
- tremore
- vertigine

**Frequenza non nota** (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come viene conservato GHRYVELIN**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sulla bustina dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.  
Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

#### Bustina integra

Il periodo di validità di una bustina è di 4 anni.

#### Sospensione ricostituita

La sospensione deve essere assunta entro 30 minuti dalla preparazione.

Il medico o l'infermiere deve eliminare l'eventuale sospensione residua in conformità alla regolamentazione locale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene GHRYVELIN**

- Il principio attivo è macimorelina. Ogni bustina contiene 60 mg di macimorelina (come acetato). 1 mL della sospensione ricostituita contiene 500 microgrammi di macimorelina.
- Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 al punto "GHRYVELIN contiene lattosio"), silice colloidale anidra, crosovidone tipo A, saccarina sodica diidrata e sodio stearil fumarato (vedere paragrafo 2 al punto "GHRYVELIN contiene sodio").

### **Descrizione dell'aspetto di GHRYVELIN e contenuto della confezione**

GHRYVELIN si presenta come granulato per sospensione orale, da bianco a biancastro. Ogni bustina contiene 1 817 mg di granulato. Ogni scatola di cartone contiene 1 bustina.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE E L'USO**

#### **La sospensione deve essere preparata e somministrata da un operatore sanitario.**

Oggetti necessari: bustina di GHRYVELIN, acqua di rubinetto in una caraffa, contenitore di plastica trasparente o di vetro con scala graduata, agitatore, siringa graduata da 50 mL senza ago, bicchiere

Fase 1  
Pesare il paziente.

Fase 2

Determinare il numero di bustine di GHRYVELIN necessarie in funzione del peso corporeo: per un paziente che pesa fino a 120 kg sarà necessaria una bustina, se il paziente pesa più di 120 kg saranno necessarie due bustine.

#### Fase 3

Aggiungere il volume d'acqua necessario in un contenitore di plastica trasparente o di vetro con scala graduata. Sciogliere l'intero contenuto della bustina in acqua: una bustina in 120 mL, due bustine in 240 mL, a seconda dei casi.

Mescolare delicatamente la sospensione per 2 minuti (una piccola quantità di particelle non disciolte rimarrà, dando luogo a una sospensione leggermente torbida). La sospensione deve essere mescolata fino a quando non sia leggermente torbida senza particelle sul fondo del contenitore. La sospensione deve essere nuovamente mescolata quando alcune particelle si depositano sul fondo del contenitore, per esempio dopo che la sospensione viene lasciata riposare per un certo tempo.

#### Fase 4

Determinare il volume di sospensione necessario per la dose raccomandata di macimorelina di 0,5 mg/kg. Il volume della sospensione in mL è pari al peso corporeo del paziente in kg. Per esempio, un paziente di 70 kg necessiterà di 70 mL di sospensione di macimorelina.

Misurare il volume richiesto utilizzando una siringa graduata da 50 mL senza ago.

Trasferire la quantità misurata in un bicchiere.

#### Fase 5

Far bere al paziente l'intero contenuto del bicchiere in 30 secondi.

La sospensione deve essere utilizzata entro 30 minuti dalla preparazione. L'eventuale sospensione rimanente non deve essere conservata bensì deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Fase 6

Prelevare campioni di sangue venoso per la determinazione dell'ormone somatotropo dopo 45, 60 e 90 minuti dalla somministrazione.

#### Fase 7

Preparare campioni di plasma o siero e inviarli a un laboratorio per la determinazione dell'ormone somatotropo.