

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GHRYVELIN 60 mg granuli għal sospensjoni orali f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas fih 60 mg macimorelin (bħala aċetat). 1 mL ta' sospensjoni rikostitwita fiha 500 mikrogramma ta' macimorelin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Fih lactose monohydrate 1,691.8 mg kull qartas.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granuli għal sospensjoni orali.

Granuli ta' kulur abjad jew off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu dijanjostiku biss.

GHRYVELIN huwa indikat għad-dijanjozi ta' defiċjenza fl-ormoni li jstimolaw it-tkabbir (GHD, growth hormone deficiency) fl-adulti (ara s-sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

L-użu ta' GHRYVELIN għandu jiġi mmonitorjat minn tabib jew minn professjonista tal-kura tas-saħħa esperjenzat fid-dijanjozi ta' defiċjenza fl-ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir.

Pożoloġija

Id-doża tiġi kkalkulata abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent. Id-doża singola rakkomandata tas-sospensjoni rikostitwita hija ta' 500 mikrogramma ta' macimorelin għal kull kg ta' piż tal-ġisem.

Ir-rilaxx ta' ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir għandu jiġi evalwat bi tliet kampjuni tad-demmi miġbura f'45, 60 u 90 minuta wara li jkun inghata l-prodott mediċinali.

It-twaqqif ta' terapija bl-ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir (GH) jew bi prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod dirett is-sekrezzjoni pitwitarja ta' somatotropin

Il-pazjenti fuq terapija ta' sostituzzjoni bl-ormoni li jstimolaw it-tkabbir (GH, somatotropin) jew li jieħdu prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod dirett is-sekrezzjoni pitwitarja ta' somatotropin (eż. analogi ta' somatostatin, clonidine, levopoda u agonisti ta' dopamine) għandhom jiġu avżati sabiex iwaqqfu tali trattamenti tal-anqas xahar qabel jinghataw macimorelin. Dawn is-sustanzi jistgħu jwasslu għal riżultati ta' stimolazzjoni mhux affidabbli tal-GH (ara wkoll is-sezzjoni 4.4 u 4.5).

Indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' macimorelin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied ma ġewx determinati s'issa (ara wkoll is-sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda dejta disponibbli. Jekk macimorelin jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied, il-potenzjal għal żieda fil-konċentrazzjoni ta' macimorelin fil-plażma ma jistax jiġi eskluż. Mhux magħruf jekk dan jaffettwax il-QTc. Għalhekk, jaf jiġu indikati kontrolli tal-ECG qabel jingħata macimorelin u siegħa, sagħtejn, erba' sigħat u sitt sigħat wara li jingħata macimorelin (ara wkoll is-sezzjoni 4.4). Skont il-fehim attwali, dan il-potenzjal mhuwiex probabbli li jnaqqas l-ispeċifità tat-test.

Anzjani

Is-sekrezzjoni ta' ormoni li jstimolaw it-tkabbir tonqos bl-età. L-effikaċja ta' macimorelin f'pazjenti ta' età akbar minn 65 sena ma ġietx determinata. F'pazjenti ta' età sa 60 sena, il-prestazzjoni dijanjostika tal-MAC u tal-ITT kienu komparabbli. Fil-grupp ta' età ta' bejn is-60 u l-65 sena, id-dejta limitata disponibbli ma tindikax il-bżonn li jkun hemm punt ta' linja tal-qtuġh separata.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' macimorelin fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara wkoll is-sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-granuli ta' GHRYVELIN għandhom jiġu rikostitwiti mal-ilma u għandhom jintużaw fi żmien 30 minuta mill-preparazzjoni. Is-sospensjoni rikostitwita għandha tingħata oralment lil pazjenti li jkunu ilhom sajmin għal mill-inqas 8 sigħat u li ma jridux ikunu strapazzaw ruħhom 24 siegħa qabel it-test, minhabba li t-tnejn jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir.

In-numru ta' qratas għat-test meħtieġa jiddependi mill-piż tal-ġisem. Qartas wiehed ikun meħtieġ għal pazjent ≤ 120 kg, żewġ qratas ikunu meħtieġa jekk il-pazjent jiżen aktar minn 120 kg. Il-kontenut sħiħ ta' qartas wiehed jiġi mdewweb f'120 mL, u żewġ qratas jiġu mdewba f'240 mL, kif applikabbli.

Il-volum tas-sospensjoni f'mL meħtieġ għad-doża rakkomondata ta' macimorelin ta' 0.5 mg/kg jammonta għall-piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg. Pereżempju, pazjent ta' 70 kg jeħtieġ 70 mL ta' sospensjoni ta' macimorelin.

Valutazzjoni tal-kundizzjoni ta' sawm u n-nuqqas ta' eżerċizzju fiżiku strapazzanti qabel

Huwa importanti li qabel jintuża GHRYVELIN jiġi żgurat li l-pazjent ikun ilu minn tal-anqas tmien sigħat sajjem u li jkun ilu tal-inqas 24 siegħa ma jagħmel eżerċizzju fiżiku strapazzanti qabel it-test, minhabba li dawn it-tnejn jistgħu jaffettwaw il-livelli tal-GH. Jekk xi wahda minn dawn il-kundizzjonijiet ma tiġix issodisfata, it-test ta' stimolazzjoni tal-ormon li jstimola t-tkabbir irid jiġi skedat mill-ġdid għal gurnata oħra.

Waqt it-test, il-pazjent irid jibqa' sajjem sa ma jittiehed l-aħħar kampjun tad-dem. It-teħid ta' fluwidi ta' mhux aktar minn 100 mL ta' ilma mhux karbonat huwa permess kull darba fi żmien siegħa qabel kull doża, kif ukoll fi żmien siegħa wara kull doża (ara s-sezzjoni 4.4).

Użu fit-tul

Macimorelin huwa indikat bħala eżami dijanjostiku ta' doża wahda. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà u dwar l-effetti ta' macimorelin għal użu fit-tul.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Interpretazzjoni tar-riżultati tat-test ta' macimorelin

L-istudji kliniċi stabbilixxew li livell ta' GH ta' serum stimulat massimalment ta' inqas minn 2.8 ng/mL (waqt il-punti ta' tmiem ta' 45, 60 u 90 minuta) wara li jingħata macimorelin jikkonferma dijanjozi ta' nuqqas ta' ormoni li jstimolaw it-tkabbir fl-adulti. Bħal kull test ta' stimolazzjoni tal-GH, ir-riżultati tat-test ta' macimorelin għandhom dejjem jiġu interpretati fuq il-bażi tar-riżultat tal-eżamijiet kollha fi hdan work-up dijanjostiku ta' pazjent.

Is-sigurtà u l-prestazzjoni dijanjostika ta' macimorelin ma ġewx determinati s'issa għal pazjenti b' indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) > 40 kg/m². Ir-rilaxx tal-GH indott minn macimorelin kien anqas f'pazjenti b'BMI oġhla. F'pazjenti b'BMI għoli sa 40 kg/m², il-prestazzjoni dijanjostika tal-MAC u tal-ITT kienu komparabbli.

Il-linja tal-qtugħ għal macimorelin ma ġiex stabbilit fil-perjodu tranzitorju mill-pubertà tardiva għal maturazzjoni shiħa ta' adult. F'pazjenti ta' bejn it-18 u l-25 sena, il-prestazzjoni dijanjostika tal-MAC u tal-ITT kienu komparabbli.

Titwil tal-QTc

Waqt żvilupp kliniku, ġew osservati żewġ anormalitajiet temporanji tal-ECG f'suġġett wiehed tat-test u ġew irrapportati bħala reazzjonijiet avversi possibbilment serji. Dawn l-anormalitajiet tal-ECG ikkonsistew minn abnormalitajiet ta' mewġa T u f'titwil tal-QTc.

Macimorelin jikkawża żieda ta' madwar 11 ms fl-interval QT (QTc) ikkoreġut minn mekkanizmu mhux magħruf (ara wkoll is-sezzjoni 5.1). It-titwil tal-QT jista' jwassal għal żvilupp ta' takikardija ventrikulari tat-tip ta' torsades de pointes bir-riskju jżdid hekk kif il-grad ta' prolongament jżdid. L-użu konkomitant ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jikkawżaw torsades de pointes għandu jiġi evitat (ara wkoll is-sezzjoni 4.5). Macimorelin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'kundizzjoni proaritmika (eż. storja ta' infart mijokardijaku, kollass kardijaku jew intervall tal-QTc tal-ECG imtawwal, kif definit bħala QTc > 500 ms). Għal pazjenti bħal dawn, kontrolli tal-ECG jistgħu jkunu indikati qabel l-għoti ta' macimorelin u siegħa, sagħtejn, erba' sigħat u sitt sigħat wara li jingħata macimorelin. F'pazjenti li huma magħrufin li għandhom sindromu kongenitali jew QT twil akkwizit u f'pazjenti bi storja ta' torsades de pointes, l-użu ta' macimorelin jista' jiġi biss ikkunsidrat f'unità klinika kardjovaskulari.

It-twaqqif ta' terapija bl-ormoni li jstimolaw it-tkabbir (GH) jew bi prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod dirett is-sekrezzjoni pitwitarja ta' somatotropin

Il-pazjenti fuq terapija ta' sostituzzjoni bl-ormoni li jstimolaw it-tkabbir (GH, somatotropin) jew li jiehdu prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod dirett is-sekrezzjoni pitwitarja ta' somatotropin (eż. analogi ta' somatostatin, clonidine, levopoda u agonisti ta' dopamine) għandhom jiġu avżati sabiex iwaqqfu tali trattament tal-anqas xahar qabel jirċievu doża tat-test ta' macimorelin. GH eżoġenu jew prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod dirett il-glandola pitwitarja jistgħu jinfluwenzaw il-funzjoni somatotropika tal-glandola pitwitarja u jwasslu għal riżultati ta' stimolazzjoni mhux affidabbli tal-GH (ara wkoll is-sezzjoni 4.2 u s-sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'nuqqas li jaffettwa l-ormoni minbarra l-ormoni li jstimolaw it-tkabbir (GH)

Pazjenti b'nuqqas li jaffettwa l-ormoni barra l-GH (eż. insuffiċjenza adrenali, tirojdali u/jew gonadali, id-dijabete insipidus) għandhom jiġu sostitwiti adegwament bl-ormoni baxxi qabel ma jsir xi test għal nuqqas ta' stimolazzjoni tal-GH, sabiex jiġi eskluż xi nuqqas stimulatorju minhabba nuqqas ta' GH sekondarju.

Pazjenti bil-marda ta' Cushing jew li qed isegwu terapija tal-glukokortikoidi supra-fizjoloġika

L-iperkortisoliżmu għandu impatt sinifikanti fuq l-assi ipotalamika-pitwitarja-adrenali. Għalhekk, il-prestazzjoni dijanjostika tat-test tista' tkun affettwata fil-pazjenti bil-marda ta' Cushing jew li jkunu qed isegwu terapija tal-glukokortikoidi supra-fizjoloġika (eż. għoti sistemiku ta' dozi ta' hydrocortisone (jew l-ekwivalenti tiegħu) ta' aktar minn 15 mg/m²/gurnata) u li jwasslu għal riżultati ta' testijiet pożittivi foloz.

Potenzjal għal żieda fil-bijodisponibilità orali u fil-koncentrazzjoni ta' macimorelin fil-plażma bl-użu ta' inibituri CYP3A4/P-gp b'saħħithom

Studji ta' interazzjoni ta' medicina ma' oħra b'inibituri CYP3A4/P-gp għandhom ma sarux. Potenzjal għal żieda fil-bijodisponibilità orali u fil-koncentrazzjoni ta' macimorelin fil-plażma bl-użu ta' inibituri CYP3A4/P-gp b'saħħithom ma jistgħux jiġu esklużi. Għadu mhux magħruf jekk tali interazzjonijiet potenzjali jistgħux jaffettwaw ukoll il-QTc (ara hawn fuq). Skont il-fehim attwali, dan il-potenzjal mhuwiex probabbli li jnaqqas l-ispeċifità tat-test.

Potenzjal għal riżultati ta' testijiet pożittivi falzi, b'użu ta' indutturi CYP3A4 b'saħħithom.

L-użu flimkien ta' indutturi ta' CYP3A4 b'saħħithom ma' GHRYVELIN jista' jnaqqas il-livelli ta' macimorelin fil-plażma b'mod sinifikanti u għalhekk iwassal għal riżultat pożittiv falz (ara wkoll is-sezzjoni 4.5). Indutturi CYP3A4 b'saħħithom għandhom jitwaqqfu u għandu jiġi kkunsidrat perjodu ta' washout ta' hames half-lives qabel isir l-eżami.

Potenzjal għal riżultati tat-test negattivi foloz f'marda ipotalamika li tkun feġġet reċentament

Tnaqqis fl-ormon li jinkoraġġixxi t-tkabbir (GH, growth hormone) tal-adulti kkawżat minn leżjoni ipotalamika jaf ma jkunx mikxuf kmieni fil-proċess tal-marda. Macimorelin jaġixxi downstream mill-ipotalamu u r-rilaxx stimulat ta' macimorelin ta' riżervi tal-GH maħżuna mill-pitwitarja anterjuri jista' jipproduċi riżultat negattiv falz kmieni meta l-leżjoni tkun tinvolvi l-ipotalamu. F'din is-sitwazzjoni jaf ikun hemm bżonn ta' ripetizzjoni tal-eżami.

Informazzjoni dwar lactose u sodium

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, ta' nuqqas totali ta' lactase jew tal-assorbiment hażin tal- glucose-galactose, m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali sakemm il-benefiċċju mistenni tat-test ma jisboqx biċ-ċar ir-riskju potenzjali assoċjat mat-teħid ta' massimu ta' 1,691.8 mg ta' lactose għal kull qartas.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull qartas, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Macimorelin jiġi metabolizzat prinċipalment mill-CYP3A4 *in vitro*.

L-għoti flimkien ta' inibitur ta' CYP3A4 jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' macimorelin fil-plażma, u dan, min-naħa tiegħu, jaf iwassal għal livelli oġhla ta' GH fil-plażma. Skont fehim attwali, dan huwa improbabbli li jnaqqas l-ispeċifità tat-test.

L-għoti ta' induttur CYP3A4 (bħal carbamazepine, dabrafenib, efavirenz, enzalutamide, eslicarbazepine, fosphenytoin, lumacaftor, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pioglitazone, pitolisant, primidone, rifabutin, rifampicin u St John's wort (*Hypericum perforatum*)) jaf inaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' macimorelin fil-plażma u jaf jaffettwa l-prestazzjoni dijanjostika tat-test u għalhekk għandu jkun evitat. Huwa rrakkommandat żmien ta' washout suffiċjenti

ta' hames half-lives ta' eliminazzjoni tal-induttur CYP3A4 qabel ma jsir it-test (ara s-sezzjoni 4.2 u s-sezzjoni 4.4).

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni fuq il-bniedem.

Il-prodotti mediċinali li jaffettwaw ir-rilaxx ta' ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jista' jkollhom impatt fuq il-preċiżjoni tat-test dijanjostiku. L-użu konkomitanti għandu jkun evitat ma' (ara wkoll is-sezzjoni 4.2 u s-sezzjoni 4.4):

- Il-prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod dirett is-sekrezżjoni pitwitarja tal-ormon li jinkoraġġixxi t-tkabbir (bħal somatostatin, l-insulina, glukokortikoidi u l-inibituri ta' cyclooxygenase bħal acetylsalicylic acid jew indometacin).
- Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu temporanjament il-konċentrazzjonijiet tal-ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir (bħal clonidine, levodopa, u l-insulina).
- Il-prodotti mediċinali li jistgħu jrażżnu r-rispons tal-ormon li jstimola t-tkabbir għal macimorelin (bħal antagonisti muskariniċi: atropina, prodotti mediċinali kontra t-tirojde: propylthiouracil u prodotti mediċinali tal-ormoni li jstimolaw it-tkabbir).

Il-prodotti mediċinali tal-ormoni li jstimolaw it-tkabbir għandhom jitwaqqfu minn tal-anqas xahar qabel ma' jingħata macimorelin.

Huwa rakkomandat perjodu ta' washout suffiċjenti (hames half-lives ta' eliminazzjoni) ta' prodotti mediċinali qabel ma' jingħata macimorelin.

Prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal li jinduċu torsades de pointes

Għandu jiġi evitat li macimorelin jingħata ma' prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal li jinduċu torsades de pointes (prodotti mediċinali antipsikotiċi eż. chlorpromazine, haloperidol, antibijotiċi (eż. moxifloxacin, erythromycin, clarithromycin), anti-arritmiċi Klassi Ia (eż. quinidine), u Klassi III (eż. amiodarone, procainamide, sotalol) jew kwalunwke prodott mediċinali iehor li għandu l-potenzjal li jinduċi torsades de pointes) għandu jiġi evitat (ara s-sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi kontraċettivi adegwati meta jingħata macimorelin.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' macimorelin f'nisa tqal. L-istudji fuq l-annimali mhumiex suffiċjenti fir-rigward tat-tossiċità riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhuwiex magħruf. L-użu ta' macimorelin mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk macimorelin jew il-metaboliti tiegħu jiġux rilaxxati fil-ħalib tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju għat-tarbija li tkun qiegħda titredda'. Għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk il-mara għandhiex twaqqaf it-treddigh jew twaqqafx macimorelin, waqt li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-test għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-fertilità tar-raġel u l-mara fuq l-annimali jew il-bniedem (ara s-sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

GHRYVELIN ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Xi pazjenti li ħadu macimorelin rrapportaw li sofrew xi sturdament. F'każ li pazjent jirrapporta sturdament bhala reazzjoni avversa, il-pazjent għandu jkun istruwit biex la jsuq u lanqas iħaddem il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni assoċjati ma' GHRYVELIN li ġew irrapportati fl-Istudju 052 (ara s-sezzjoni 5.1), f'154 pazjent kienu dysgeusia (5%), uġiġh ta' ras, gheja, dardir (3% kull wiehed), sturdament (2%), kif ukoll uġiġh addominali, dijarea, shana, kesha, ġuħ, palpitazzjonijiet, bradikardija tas-sinus, nġhas, għatx, roġhda, u vertiġini (1% kull wiehed). B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu l-aktar ta' intensità moderata u għal żmien qasir mingħajr il-bżonn ta' trattament speċifiku.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-Istudju 052 huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA u skont il-frekwenza: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Dysgeusia (toġhma qarsa/metallika)	Nġhas	
	Sturdament	Roġhda	
	Uġiġh ta' ras		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertiġo	
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	QT tal-ECG imtawwal
		Bradikardija tas-sinus	Mewġa T tal-ECG anormali
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Uġiġh addominali	
	Dijarea		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja Shana	Bard Ġuħ Għatx	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Elettrofizjoloġija tal-qalb

Waqt żvilupp kliniku, ġew osservati żewġ anormalitajiet temporanji tal-ECG f'suġġett wiehed tat-test u ġew irrapportati bhala reazzjonijiet avversi possibilment serji. Dawn l-anormalitajiet tal-ECG ikkonsistew minn abnormalitajiet ta' mewġa T u f'titwil tal-QTc (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

L-effetti ta' macimorelin fuq il-parametri tal-ECG ġew investigati fi studju QT Approfondit iddedikat ta' doża supratherapewtika ta' macimorelin (2 mg/kg) u fi studju ta' doża waħda axxendenti, li inkluda tliet livelli ta' doži ta' macimorelin (0.5 mg/kg, 1 mg/kg u 2 mg/kg). Macimorelin jikkawża żieda ta' madwar 11-il millisekonda fl-intervall tal-QT (QTc) (ara s-sezzjoni 5.1). Il-mekkaniżmu għat-titwil tal-QTcF osservat mhuwiex magħruf.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [fl-Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma tinghata l-ebda rakkomandazzjoni speċifika wara doża eċċessiva. F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jintużaw miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ. Effetti mhux mixtieqa possibbli oħrajn f'każ ta' doża eċċessiva jaf jinkludu uġiġħ ta' ras, dardir, remettar u dijarea. F'pazjenti bi QTc > 500 ms, għandu jiġi applikat monitoraġġ tal-ECG (ara s-sezzjoni 4.4 u 5.1).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti dijanjostiċi, Testijiet għall-funzjoni pitwitarja, kodiċi ATC: V04CD06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Macimorelin huwa peptidomimetċi disponibbli oralment b'attività sekretagoga tal-ormon tat-tkabbir (GH) simili għal ghrelin. Macimorelin jistimula r-rilaxx tal-GH billi jattiva r-riċetturi għas-secretagogue tal-ormoni li jstimolaw it-tkabbir (GHSR, growth hormone secretagogue receptors) li huma preżenti fil-pitwitarja u fl-ipotalamus.

Effetti farmakodinamiċi

Stimulazzjoni tal-GH

Waqgħ studji għas-sejbien tad-doži f'individwi b'saħħithom, l-istimulazzjoni massima tas-sekrezzjoni tal-GH intlaqgħet wara għoti ta' doża waħda ta' 0.5 mg/kg ta' macimorelin. Il-livelli massimi tal-GH ġew bejn wiehded u iehor osservati 45 u 60 minuta wara li ngħata macimorelin.

Fi studju dijanjostiku li jqabbel macimorelin mat-test ta' tolleranza tal-insulina (ITT, insulin tolerance test), il-koncentrazzjonijiet tal-GH stimolati kienu bħala medja 1.4 drabi oġhla mill-ITT.

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effetti ta' macimorelin fuq parametri tal-ECG ġew investigati fi studju QT Approfondit iddedikat li investiga f'disinn ta' 3-way cross-over b'60 individwu b'saħħtu, l-effetti ta' doża supra-terapewtika ta' macimorelin (2 mg/kg, jiġifieri erba' darbiet aktar mid-doża rakkomandata) meta mqabbel ma' placebo u moxifloxacin. Dan l-istudju wera bidla fil-linja bażi medja u aġġustata għall-placebo (intervall ta' fiduċja ta' 95% min-naħa waħda ta' fuq) fil-QTcF ta' 9.6 millisekondi (11.4 millisekondi) f'4 sigħat wara li tkun ingħatat id-doża (ara wkoll is-sezzjoni 4.4), li seħħet wara l-koncentrazzjoni massima medja ta' macimorelin fil-plażma (0.5 h). Żieda simili fl-intervall tal-QTcF giet osservata wkoll fi studju ta' doża waħda li toġhla, li inkludiet tliet livelli ta' doži (0.5 mg/kg, 1 mg/kg u 2 mg/kg (darbtejn u erba' darbiet id-doża rakkomandata, rispettivament)). It-tliet livelli kollha tad-doża li ġew

studjati wrew daqs simili tat-titwil tal-QTcF fl-istudju Approfondit dwar il-QT, li ssuġġerew nuqqas ta' bidliet dipendenti fuq id-doża. Il-mekkaniżmu għat-titwil tal-QTcF osservat mhuwiex magħruf.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja dijanostika ta' GHRYVELIN giet stabbilita fi studju kawżali, bit-tikketta mikxufa, ta' doża waħda, cross-over (AEZS-130-052) li qabbel il-livell ta' ftehim bejn ir-riżultati tat-test ta' macimorelin (MAC) u r-riżultati tat-test tat-tolleranza għall-insulina (ITT, insulin tolerance test). Ġew evalwati erba' gruppi ta' individwi: tliet gruppi ta' pazjenti adulti bi probabbiltà ta' qabel it-test differenti ta' nuqqas ta' ormon li jstimola t-*tkabbir* (Grupp A (li kellhom probabbiltà kbira), Grupp B (li kellhom probabbiltà medja), Grupp Ċ (li kellhom probabbiltà baxxa) u individwi ta' kontroll b'saħħithom (Grupp D)).

Kemm għat-test tal-ITT kif ukoll għal dak tal-MAC, il-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-GH tkejlu wara 30, 45, 60 u 90 minuta wara li nġhatat id-doża. It-test gie kkunsidrat pożittiv (jiġifieri gie ddijanostikat nuqqas ta' ormoni li jinkoraġġixxu t-*tkabbir* (GHD) jekk il-livell massimu tas-serum GH osservat wara stimolazzjoni kien inqas mil-linja tal-qtuġh speċifikat minn qabel ta' 2.8 ng/mL għat-test tal-MAC jew ta' 5.1 ng/mL għall-ITT.

Il-livelli tal-GH ġew stabbiliti ċentralment bl-assaġġ IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., ir-Renju Unit).

Il-livell ta' ftehim negattiv u pożittiv bejn ir-riżultati tat-test tal-ITT u dak tal-MAC intuża biex jevalwa l-prestazzjoni tat-test tal-MAC. Il-ftehim negattiv huwa l-proporzjon ta' individwi b'ITT negattiv (jiġifieri dawk li ma għandhomx il-GHD skont l-ITT) u li għandhom ukoll test MAC negattiv. B'livell għoli ta' ftehim negattiv, it-test tal-MAC mhuwiex sejjer jiddijanostika individwu hażin mingħajr GHD għall-ITT bħala li għandu GHD. Il-ftehim pożittiv huwa l-proporzjon ta' individwi b'ITT pożittiv (jiġifieri dawk li għandhom il-GHD skont l-ITT) u li għandhom ukoll test tal-macimorelin pożittiv. B'livell għoli ta' ftehim pożittiv, it-test tal-MAC mhuwiex sejjer jiddijanostika individwu hażin bil-GHD għall-ITT bħala li ma għandux GHD.

Ġew stmati kemm is-sensittività kif ukoll l-ispeċifità għaž-żewġ testijiet tal-istimolazzjoni tal-ormoni li jstimolaw it-*tkabbir* (GHSTs, growth hormone stimulation tests), filwaqt li gie ssoppnut li individwi AGHD kollha bi probabbiltà kbira ta' Grupp A huma individwi AGHD "veri" u li l-individwi b'saħħithom li jaqblu kollha tal-Grupp D huma individwi negattivi AGHD "veri".

Riżultati

Mija u sebġa u hamsin (157) individwu għamlu minn tal-anqas wiehed miż-żewġ eżamijiet f'dan l-istudju, 59% kienu rġiel, 41% nisa u 86% kienu ta' oriġini bajda. L-età medjana kienet ta' 41 sena (medda: bejn it-18 u s-66 sena) u indiċi tal-massa tal-ġisem ta' 27.5 kg/m² (medda: 16 – 40 kg/m²). Kien hemm disponibbli dejta dwar iż-żewġ testijiet għal 140 individwu; 38 (27%) fi Grupp A, 37 (26%) fi Grupp B, 40 (29%) fi Grupp Ċ u 25 (18%) fi Grupp D. Wiehed mill-154 test ta' MAC (0.6%) li saru falla minhabba żball tekniku u 27 minn 157 ITTs (17.2%) li saru fallelw minhabba li ma inkisbitx induzzjoni ta' ipoglicemija severa (jiġifieri l-istimulu).

L-estimi għal ftehim negattiv u pożittiv bejn il-MAC u l-ITT fil-popolazzjoni tal-istudju ġenerali kienu ta' 94% u 74% b'limiti l-baxxi ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%, 85% u 63% rispettivament. Ftehim negattiv u pożittiv bejn il-MAC u l-ITT f'individwi b'riskju intermedju jew baxx (Gruppi B u Ċ) kien 93% u 61% b'limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95% iktar baxx, 80% u 43% rispettivament. Dawn ir-riżultati huma bbażati fuq l-oġġla valuri tal-GH (konċentrazzjonijiet massimi tal-GH tul il-punti ta' żmien ta' kejl kollha).

L-estimi ta' punt għal sensittività varja bejn 0.87 u 0.90 għall-MAC u 0.97 u 1.0 għall-eżami ITT, skont l-inkluzjoni jew l-eskluzjoni tad-dejta minn individwi tal-Grupp A mhux imqabbla, rispettivament. Għaž-żewġ GHSTs, l-ispeċifità stmata kienet 0.96, irrISPettivament mill-inkluzjoni/eskluzjoni tad-dejta minn suġġetti tal-Grupp A mhux imqabbla.

Ir-ripetibilità giet ittestjata f'subsett ta' 34 individwu li għamlu żewġ testijiet tal-MAC. Ftehim bejn ir-riżultat tal-ewwel test u t-tieni test għe osservat f'31 każ (91.2%).

Analizi post-hoc b'linja tal-qtugħ ta' 3.0 ng/mL għat-test ITT

Saret analizi esploratorja dwar il-prestazzjoni tal-MAC abbażi tal-linja tal-qtugħ tal-ITT ta' 3.0 ng/mL. L-estimi għal ftehim negattiv u pożittiv kienu ta' 95% u 86% b'intervalli tal-fiduċja ta' 95% iktar baxxi, 87% u 75% rispettivament. Ir-ripetibilità kienet ta' 97%. L-estimi tal-punti għas-sensittività u l-ispeċifità kienu 87% u 96% f'individwi ta' Grupp A mhux imqabbla, rispettivament.

Iż-żewġ punti aħħarin ko-primarji kif predefiniti fl-Istudju 052 (limitu baxx tas-CI ta' 95% għal ftehim negattiv $\geq 75\%$, limitu aktar baxx tas-CI ta' 95% għal ftehim pożittiv $\geq 70\%$) huma ssodisfati meta tintuża linja tal-qtugħ tal-ITT ta' 3.0 ng/mL u linja tal-qtugħ predefinita għall-MAC ta' 2.8 ng/mL.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'GHRYVELIN f' wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijanjozi tan-nuqqas ta' ormoni li jinkoraġġixxu t-*tkabbir* (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Anzjani

Il-farmakodinamika ta' macimorelin ma gietx evalwata biżżejjed fil-popolazzjoni anzjana > 65 sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Macimorelin għe assorbit rapidament u l-konċentrazzjonijiet massimi ta' macimorelin fil-plażma (C_{max}) għew osservati bejn wiehed u iehor 30 minuta sa siegħa u 10 minuti wara amministrazzjoni orali ta' 0.5 mg/kg ta' macimorelin wara sawm għal mill-inqas tmien sigħat. Tahlita likwida naqset is- C_{max} u l-AUC ta' macimorelin b'0.42 u b'0.5 drabi, rispettivament.

Il-bijodisponibilità orali jaf tkun limitata (fost oħrajn) b'metaboliżmu tal-ewwel stadju permezz ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Distribuzzjoni

Macimorelin huwa moderatament marbut mal-proteini tal-plażma. It-twaħħil tal-proteini tal-plażma jonqos hemm kif jiżdiedu l-konċentrazzjonijiet minn 78% f'0.1 μM sa 62% f'10 μM . Fil-konċentrazzjoni klinikament relevanti ta' 0.1 μM (C_{max} klinika = 11.2 ng/ml = madwar 0.02 μM), il-frazzjoni mhux marbuta ta' macimorelin tal-plażma fil-bniedem hija ta' 22%.

Bijotrasformazzjoni

Is-CYP3A4 hija l-enzima ewlenija li timmetabolizza macimorelin. L-istudji biex jiġu identifikati l-metaboliti ta' macimorelin ma identifikaw l-ebda metabolit.

Eliminazzjoni

Studju dwar il-mikrozomi tal-fwied tal-bniedem *in vitro* wera li s-CYP3A4 huwa l-enzim ewlieni li jimmetabolizza macimorelin.

Macimorelin għe eliminat b'half-life terminali medja ($t_{1/2}$) ta' 4.1 sigħat.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Macimorelin wera rilaxx dipendenti fuq id-doża ta' GH wara d-dożaġġ orali. Doża ta' 0.5 mg/kg ta' macimorelin uriet li twassal għal rilaxx massimu ta' GH. Ġie osservat rilaxx massimu ta' GH meta l-konċentrazzjoni ta' macimorelin fil-plażma tkun ta' ≥ 7 ng/mL.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma sarux studji biex jevalwaw il-farmakokinetika ta' macimorelin f'pazjenti pedjatriċi jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Hija biss disponibbli dejta farmakokinetika limitata fl-anzjani.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tagħrif ta' qabel l-użu kliniku minn farmakologija tas-sigurtà, tossiċità minn doża repetuta u studji tal-ġenotossiċità ma juri l-ebda ħsara speċifika għall-bniedem. Ma sar l-ebda studju għall-evalwazzjoni tal-karċinoġeniċità u għall-effetti fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone tip A
Saccharin sodium dihydrate
Sodium stearyl fumarate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Qartas mhux miftuħ

Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali huwa 4 snin.

Sospensjoni rikostitwita

Is-sospensjoni għandha tingħata fi żmien 30 minuta wara li tithejja.
Is-sospensjoni li jifdal għandha tintrema skont ir-regolamenti lokali.

6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinhażen

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Qartas wieħed tal-LDPE/Alu/LDPE/karta li fih 1,817 mg granuli mpoġġi f'kaxxa tal-kartun.

Kull kaxxa tal-kartun fiha qartas wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-sospensjoni għandha tiġi ppreparata u għandha tingħata minn professjonista tal-kura tas-saħħa.

Affarijiet li għandek bżonn: Qartas ta' GHRYVELIN, ilma tal-vit f'dekanter, tazza jew kontenitur tal-plastik trasparenti fiex tista' tkejjel il-volum, oġġett biex thawwad, siringa bla labra ta' 50 mL gradwata, tazza għax-xorb

Pass 1

Iżen il-pazjent.

Pass 2

Stabbilixxi n-numru ta' qratas tat-test meħtieġa abbażi tal-piż tal-ġisem: qartas wiehed ikun meħtieġ għal pazjent ≤ 120 kg, żewġ qratas ikunu meħtieġa jekk il-pazjent jiżen aktar minn 120 kg.

Pass 3

Żid il-volum meħtieġ ta' ilma f'tazza gradwata jew f'kontenitur trasparenti tal-plastik. Dewweb il-kontenut kollu tal-qartas fl-ilma: qartas wiehed f'120 mL u żewġ qratas f'240 mL, kif applikabbli.

Hawwad is-sospensjoni bil-mod għal 2 minuti (ammont żgħir ta' frak mhux mahlulin jibqgħu jagħtu suspensjoni li tkun kemmxejn imdardra). Is-sospensjoni għandha tiġi mhawwda sakemm tkun f'it imdardra bla ebda frak fil-qieġ tal-kontenitur. Is-sospensjoni għandha tiġi mhawwda mill-ġdid, meta xi frak jaqa' fil-qieġ tal-kontenitur, pereżempju wara li s-sospensjoni tithalla toqgħod għal xi f'it tal-hin.

Pass 4

Stabbilixxi l-volum tas-sospensjoni meħtieġa għad-doża rakkomandata ta' macimorelin ta' 0.5 mg/kg. Il-volum tas-sospensjoni f'mL huwa ugwali għall-piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg. Pereżempju, pazjent ta' 70 kg jeħtieġ 70 mL ta' sospensjoni ta' macimorelin.

Kejjel il-volum meħtieġ bl-użu ta' siringa ggradwata ta' 50 mL mingħajr labra.

Ittrasferixxi l-ammont imkejjel f'tazza tax-xorb.

Pass 5

Għid lill-pazjent jixrob il-kontenut kollu fit-tazza għax-xorb fi żmien 30 sekonda.

Is-sospensjoni għandha tintuża fi żmien 30 minuta wara l-preparazzjoni. Kwalunkwe sospensjoni li jibqa' ma għandhiex tinħażen u għandha tintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiziti lokali.

Pass 6

Igbed kampjuni tad-demmi mill-vina kull 45, 60 u 90 minuta wara li tkun ingħatat id-doża, għad-determinazzjoni tal-ormon tat-tkabbir.

Pass 7

Ipprepara kampjuni tal-plażma jew tas-serum u ibgħathom fl-laboratorju biex jiġi ddeterminat jekk kienx hemm ormoni li jistimolaw it-tkabbir.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1337/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta 'Jannar 2019

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107ċ(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

GHRYVELIN 60 mg granuli għal sospensjoni orali f'qartas
macimorelin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 60 mg macimorelin (bħala aċetat).
1 mL ta' sospensjoni rikostitwita fiha 500 mikrogramma ta' macimorelin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli għal sospensjoni orali

1 qartas (1,817 mg granuli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali wara rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Sospensjoni rikostitwita:

Is-suspensjoni għandha tintuża fi żmien 30 minuta wara l-preparazzjoni.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1337/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

GHRYVELIN 60 mg granuli għal sospensjoni orali
macimorelin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Fih 60 mg macimorelin (bħala aċetat)
Wara r-rikostituzzjoni: 500 mikrogramm macimorelin/mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli għal sospensjoni orali f'qartas
1,817 mg ta' granuli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali wara rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Sospensjoni rikostitwita:
Is-suspensjoni għandha tintuża fi żmien 30 minuta wara l-preparazzjoni.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1337/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

GHRYVELIN 60 mg granuli għal sospensjoni orali f'qartas macimorelin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu GHRYVELIN u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel jingħata GHRYVELIN
3. Kif jingħata Macmorelin Aeona Zentaris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen Macmorelin Aterna Zentaris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu GHRYVELIN u għal xiex jintuża

Il-medicina fiha sustanza attiva msejha macimorelin. Macimorelin jaġixxi bħala ormon naturali u jġiegħel lill-glandola pitwitarja tirrilaxxa ormoni li jstimolaw it-**tkabbir** fil-fluss tad-demem.

GHRYVELIN jintuża fl-adulti biex jittestja l-hila tal-ġisem li jipproduci ormon li jstimola t-**tkabbir**. Jintuża meta t-tabib tiegħek jaħseb illi jaf ma għandekx ormoni biżżejjed li jstimolaw it-**tkabbir** (nuqqas ta' ormoni li jstimolaw it-**tkabbir** għal adulti). Dan mhuwiex trattament għal pazjenti li ma għandhomx biżżejjed ormoni li jstimolaw it-**tkabbir**. Huwa test li jgħin lit-tabib tiegħek jaġmel dijanjozi ta' din il-kundizzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel jingħata GHRYVELIN?

Ma għandekx tingħata GHRYVELIN

- jekk inti allergiku għal macimorelin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkata fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert/a, kellek lit-tabib, jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata GHRYVELIN.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Biex tiżgura li r-riżultati tat-testijiet huma affidabbli, trid issegwi r-regoli ta' hawn taħt:

- Sawm - ma għandekx tiekol għal mill-inqas 8 sigħat qabel it-test, u waqt it-test.
- L-eżerċizzju fiziku - evita eżerċizzju fiziku strapazzanti 24 siegħa qabel it-test.
- Xorb - sa 100 mL ta' ilma mingħajr gass huwa permess fi żmien siegħa qabel kif ukoll fi żmien siegħa wara t-tehid ta' macimorelin.

Kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk:

- reċentement inti rċivejt kura b'ormoni li jstimolaw it-**tkabbir** (somatotropin) jew b'medicini li jaffettwaw is-sekrezzjoni tal-ormoni li jstimolaw it-**tkabbir** mill-glondola pitwitarja. Tali trattament għandu jitwaqqaf minn tal-anqas xahar qabel l-eżami.

- jekk reċentement ġejt trattat/a kontra l-marda ta' Cushing (disturb li jirriżulta f'livelli għoljin tal-ormon kortisol) jew jekk qed tirċievi doża għolja ta' mediċina tal-hydrocortisone, l-eżami jaf iwassal għal riżultati tat-test pożittivi foloz.
- jekk ġismek għandu kwalunkwe ormon ieħor nieqes eż. kortisol, ormoni tat-tirojde jew sesswali, vasopressin (f'dijabete insipidus), dawn għandhom jiġu sostitwiti adegwament qabel isir l-eżami għal nuqqas ta' ormoni li jstimola t-*tkabbir*. Jekk ma jiġux ittrattati nuqqasijiet oħra tal-ormoni jaf iwasslu għal riżultati mhux preċiżi fit-test ta' stimolazzjoni tal-ormoni li jinkoraġġixxu t-*tkabbir*.
- jekk għandek mard tal-qalb jew problemi bir-rittmu tal-qalb tiegħek (inkluż sindromi QT twil kongenitali jew miksuba jew storja tal-hekk imsejha takikardiji ta' torsades de pointes). GHRYVELIN jista' jikkawża bidliet fl-ECG (elettrokardjogramma) inkluż titwil tal-QT li huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju għal aritmiji. Jekk isehħu, bidliet bħal dawn għandhom ikunu limitati fiż-żmien u ma għandhom idumu wisq.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert/a), kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata din il-mediċina.

GHRYVELIN huwa indikat bħala test dijanjostiku ta' doża waħda. Ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà u dwar l-effetti ta' macimorelin għal użu fit-tul.

Jaf ikun hemm bżonn ta' eżaminazzjoni mill-ġdid f'każ ta' marda bikrija

Jekk in-nuqqas tal-ormoni li jstimolaw it-*tkabbir* għal adulti jkun għadu kemm beda u jekk isehħ minhabba xi korriment f'parti tal-moħħ imsejha ipotalamu, it-test jaf jirriżulta negattiv għalkemm ikollok il-marda. F'tali sitwazzjoni, jista' jkun hemm bżonn li t-test jerga' jsir.

Tfal u adolexxenti

GHRYVELIN ma għandux jintuża fuq tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena, minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja f'dawn il-gruppi għadha ma ġietx stabbilita.

Mediċini oħra u GHRYVELIN

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Informa lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li jistgħu jibdlu t-taħbit ta' qalbek, bħal:

- mediċini kontra l-*psikożi* (bħal chlorpromazine, haloperidol)
- mediċini biex tikkura infezzjonijiet (antibjotiċi bħal erythromycin, clarithromycin, moxifloxacin)
- mediċini li jikkoreġu t-taħbit tal-qalb (mediċini antiaritmji bħal amiodarone, procainamide, quinidine jew sotalol)
- kwalunkwe mediċina oħra li tista' ttawwal l-intervall QT jew li tinduċi t-torsades de pointes

Informa lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li jistgħu jżidu t-*tkissir* ta' macimorelin bħal mediċini speċifiċi għall-kura ta':

- aċċessjonijiet/epilessija (carbamazepine, eslicarbazepine, fosphenytoin, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone)
- disturbi fl-irquad (modafinil, pitolisant)
- l-episodji ta' dipressjoni ħfief sa moderati (St. John's wort (*Hypericum perforatum*))
- il-fibrozi ċistika (lumacaftor)
- infezzjonijiet (antibjotiċi bħal rifabutin, rifampicin)
- HIV (efavirenz, nevirapine)
- id-dijabete ta' tip 2 (pioglitazone)
- il-kanċer (dabrafenib, enzalutamide)

Informa lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li jaf ikollhom impatt fuq kemm it-test dijanjostiku jagħti riżultat tajjeb. Evita l-użu fl-istess hin tal-mediċini:

- li jista' jkollhom influwenza diretta fuq is-sekrezzjoni tal-ormoni li jstimolaw it-*tkabbir* mill-glandola pitwitarja: bħal somatostatin, insulina, glukokortikoidi, acetylsalicylic acid, indometacin
- li jistgħu jżidu l-*livelli* ta' ormoni li jstimolaw it-*tkabbir*: bħal clonidine, levodopa, insulina

- li jistgħu jnaqqsu r-rispons tal-ormon li jstimola t-tkabbir għal macimorelin bħal: atropina, propylthiouracil, mediċini tal-ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier/a tiegħek qabel tingħatalek din il-mediċina. GHRYVELIN mhux rakkomandat waqt it-tqala. Jekk inti mara u jista' jkollok it-tfal, għandek tuża metodi kontraċettivi effettivi biex tiżgura li ma tkunx tqila fi żmien it-test. Jekk inti qed tredda' jew għandek l-intenzjoni li tredda', ma jistax jiġi eskluż ir-riskju għat-tarbija li tkun qiegħda titredda'. Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek biex twaqfak it-treddigh jew biex ma tagħmilx l-eżami ta' macimorelin.

Sewqan u thaddim tal-magni

B'GHRYVELIN tista' thoss xi sturdament. Jekk dan iseħħ, issuqx u tużax magni.

GHRYVELIN fih il-lactose.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

GHRYVELIN fih is-sodium.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull qartas, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif jingħata GHRYVELIN

Professjonista tal-kura tas-saħħa għandu jissorvelja l-preparazzjoni u l-użu ta' GHRYVELIN. L-istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni għat-test huma mogħtija fl-aħħar tal-fuljett.

Id-deskrizzjoni f'dan il-fuljett hija għall-informazzjoni tiegħek dwar il-proċedura tal-ittestjar.

Għandek tkun sajjem minn tal-anqas għal 8 sigħat qabel ma tingħata GHRYVELIN. Ma tistax tagħmel eżerċizzju fiżiku 24 siegħa qabel l-eżami. Tista' tixrob sa 100 mL ta' ilma mingħajr gass fi żmien siegħa qabel u fi żmien siegħa wara li jingħata GHRYVELIN.

Doża

Id-doża rakkomandata hija ta' 0.5 mg ta' GHRYVELIN għal kull kg ta' piż tal-ġisem.

Din tikkorrispondi għal volum ta' 1 mL tas-sospensjoni ppreparat għal kull kg ta' piż tal-ġisem.

Trid tixrob id-doża tat-test kollha fi 30 sekonda.

Se jittieħdu tliet kampjuni tad-demem għall-kejl tal-ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir, kampjun wieħed kull 45, 60 u 90 minuta wara li ttieħed id-doża tat-test.

Jekk jingħata aktar GHRYVELIN milli suppost

Jekk tingħata aktar GHRYVELIN milli suppost, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Effetti mhux mixtieqa possibbli f'każijiet ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, dardir, remettar u dijarea. F'każ li jkollok disturbu fit-taħbit tal-qalb, isir monitoraġġ tal-ECG.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- togħma qarsa jew metallika (dysgeusia)
- għeja
- ugiġħ ta' ras
- tħossok imdardar/imdardra (dardir)
- sturdament
- dijarea
- sħana

Dawn l-effetti sekondarji huma fil-parti l-kbira tagħhom ħfief, ma jdumux u generalment jitilqu wehidhom mingħajr trattament.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- ugiġħ fiż-żaqq
- bard
- ġuħ
- palpitazzjonijiet
- taħbit tal-qalb anqas minn normali (bradikardija tas-sinus)
- ngħas
- għatx
- roġħda
- sturdament

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- bidliet fl-elettrokardjogramma (ECG)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif jinħażen Macimorelin Aterna Zentaris

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-qartas wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Aħżen fi frigiġ (2 °C – 8 °C).

Qartas mhux miftuħ

Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali huwa 4 snin.

Sospensjoni rikostitwita

Is-suspensjoni għandha tittiehed fi żmien 30 minuta wara l-preparazzjoni.

Kull sospensjoni li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandha tintrema mit-tabib jew mill-infermier tiegħek kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih GHRYVELIN

- Is-sustanza attiva hi macimorelin. Kull qartas fih 60 mg macimorelin (bħala aċetat). 1 mL ta' sospensjoni rikostitwita fiha 500 mikrogramma ta' macimorelin.
- L-ingredjenti l-oħra huma: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 taħt "GHRYVELIN fih il-lactose"), colloidal anhydrous silica, crospovidone type A, saccharin sodium dihydrate u sodium stearyl fumarate (ara sezzjoni 2 taħt "GHRYVELIN fih is-sodium").

Kif jidher GHRYVELIN u l-kontenut tal-pakkett

GHRYVELIN huwa pprezentat bħala granuli bojod għal bojod fl-isfar għal sospensjoni orali. Kull qartas fih 1,817 mg granuli. Kull kaxxa tal-kartun fiha qartas wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

l-Manifattur

Aeterna Zentaris GmbH
Weismüllerstrasse 50
D-60314 Frankfurt am Main
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:

STRUZZJONIJIET GĦALL-PREPARAZZJONI U L-UŻU

Is-sospensjoni għandha tiġi ppreparata u għandha tinghata minn professjonista tal-kura tas-saħha.

Affarijiet li għandek bżonn: Qartas ta' GHRYVELIN, ilma tal-vit f'dekanter, tazza jew kontenitur tal-plastik trasparenti gradwari, oġġett biex tħawwad, siringa bla labra ta' 50 mL gradwata, tazza għax-xorb

Pass 1

Iżen il-pazjent.

Pass 2

Stabbilixxi n-numru ta' qartas ta' GHRYVELIN meħtieġa abbażi tal-piż tal-ġisem: qartas wiehed ikun meħtieġ għal pazjent ≤ 120 kg, żewġ qartas ikunu meħtieġa jekk il-pazjent jiżen aktar minn 120 kg.

Pass 3

Żid il-volum meħtieġ ta' ilma f'tazza gradwata jew f'kontenitur trasparenti tal-plastik. Dewweb il-kontenut kollu tal-qartas fl-ilma: qartas wieħed f'120 mL u żewġ qartas f'240 mL, kif applikabbli.

Ħawwad is-sospensjoni bil-mod għal 2 minuti (ammont żgħir ta' frak mhux maħlulin jibqgħu jagħtu suspensjoni li tkun kemmxejn imdardra). Is-sospensjoni għandha tiġi mhawwda sakemm tkun f'it imdardra bla ebda frak fil-qiegħ tal-kontenitur. Is-sospensjoni għandha tiġi mhawwda mill-ġdid, meta xi frak jaqa' fil-qiegħ tal-kontenitur, pereżempju wara li s-sospensjoni tifthalla toqgħod għal xi ftit tal-ħin.

Pass 4

Stabbilixxi l-volum tas-sospensjoni meħtieġ għad-doża rrakkomandata ta' macimorelin ta' 0.5 mg/kg. Il-volum tas-sospensjoni f'mL huwa ugwali għall-piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg. Pereżempju, pazjent ta' 70 kg jeħtieġ 70 mL ta' sospensjoni ta' macimorelin.

Kejjel il-volum meħtieġ bl-użu ta' siringa ggradwata ta' 50 mL mingħajr labra.

Ittrasferixxi l-ammont imkejjel f'tazza tax-xorb.

Pass 5

Għid lill-pazjent jixrob il-kontenut kollu fit-tazza għax-xorb fi żmien 30 sekonda.

Is-suspensjoni għandha tintuża fi żmien 30 minuta wara l-preparazzjoni. Kwalunkwe sospensjoni li jibqa' ma għandhiex tinħażen u għandha tintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Pass 6

Igħbed kampjuni tad-demem mill-vina kull 45, 60 u 90 minuta wara li tkun ingħatat id-doża, għad-determinazzjoni tal-ormon tat-tkabbir.

Pass 7

Ipprepara kampjuni tal-plażma jew tas-serum u ibgħathom f'laboratorju biex jiġi ddeterminat jekk kienx hemm ormoni li jinkoraġġixxu t-tkabbir.