

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

GHRYVELIN 60 mg granulat til mikstur, suspensjon, i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml av den rekonstituerte suspensjonen inneholder 500 mikrogram macimorelin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Inneholder 1691,8 mg laktosemonohydrat per dosepose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.

Hvitt til off-white granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

GHRYVELIN er indisert til diagnostisering av veksthormonmangel (GHD – Growth Hormone Deficiency) hos voksne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

GHRYVELIN må kun brukes under tilsyn av en lege eller helsepersonell med erfaring i diagnostisering av veksthormonmangel.

Dosering

Dosen beregnes utfra pasientens kroppsvekt. Anbefalt engangsdose av den rekonstituerte suspensjonen er 500 mikrogram macimorelin per kg kroppsvekt.

Frigjøringen av veksthormon skal evalueres med tre blodprøver som tas 45, 60 og 90 minutter etter administrasjon av legemidlet.

Seponering av behandling med veksthormon (GH) eller legemidler som direkte påvirker hypofysens utskillelse av somatotropin

Pasienter som får substitusjonsterapi med veksthormon (GH, somatotropin) eller som tar legemidler som direkte påvirker hypofysens utskillelse av somatotropin (f.eks. somatostatinanaloger, klonidin, levodopa og dopaminagonister) skal rådes til å seponere slik behandling minst én måned før de får macimorelin. Disse legemidlene kan føre til upålitelige GH-stimuleringsresultater (se også pkt. 4.4 og 4.5).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av macimorelin hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått (se også pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data. Hvis macimorelin administreres til pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, kan ikke potensialet for en økt macimorelin-plasmakonsentrasjon utelukkes. Det er ikke kjent om dette kan påvirke QTc. Derfor kan EKG-kontroller være indisert før administrasjon av macimorelin og 1 time, 2 timer, 4 timer og 6 timer etter administrasjon av macimorelin (se også pkt. 4.4). Basert på nåværende forståelse er det lite sannsynlig at dette potensialet reduserer testens spesifisitet.

Eldre

Utskillelse av veksthormon reduseres vanligvis med alderen. Effekten av macimorelin hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Hos pasienter opptil 60 år var den diagnostiske verdien av macimorelin-test (MAC) og insulintoleranse-test (ITT) sammenlignbare. Hos aldersgruppen 60-65 år indikerer ikke de begrensede dataene som er tilgjengelig, behovet for en egen cut-off verdi.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av macimorelin hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått (se også pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

GHRYVELIN granulat skal rekonstitueres med vann og må brukes innen 30 minutter etter klargjøring. Rekonstituert suspensjon skal administreres oralt til pasienter som har fastet i minst 8 timer, og som ikke har tatt del i anstrengende fysisk aktivitet 24 timer før testen, ettersom begge deler kan påvirke veksthormonnivåer.

Antall testdoseposer som er nødvendig, er basert på kroppsvekt. Én dosepose er nødvendig for en pasient ≤ 120 kg, to doseposer er nødvendig hvis pasienten veier over 120 kg. Hele innholdet i én dosepose løses opp i 120 ml, og to doseposer løses opp i 240 ml, etter behov.

Suspensjonsvolumet i ml som er nødvendig for den anbefalte macimorelin-dosen på 0.5 mg/kg, tilsvarer pasientens kroppsvekt i kg. En pasient på 70 kg trenger for eksempel 70 ml av macimorelin-suspensjonen.

Vurdering av fastende tilstand og mangel på tidligere anstrengende fysisk aktivitet

Før bruk av GHRYVELIN er det viktig å sikre at pasienten har fastet i minst 8 timer og ikke har tatt del i anstrengende fysisk aktivitet 24 timer før testen, ettersom begge deler kan påvirke GH-nivåer. Hvis noen av disse betingelsene ikke oppfylles, må det lages en ny avtale for GH-stimuleringstesten en annen dag.

Under testen må pasienten fortsatt faste til blodprøvene er tatt. Et væskeinntak på maks. 100 ml vann uten kullsyre er tillatt både innen én time før dosering og én time etter dosering (se pkt 4.4).

Langvarig bruk

Macimorelin er indisert som en enkelt dose diagnostisk test. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon vedrørende sikkerhet og effekt av macimorelin ved langvarig bruk.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tolkning av macimorelin testresultater

Kliniske studier har fastslått at et maksimalt stimulert serum-GH-nivå på under 2,8 ng/ml (ved tidspunktene 45, 60 og 90 minutter) etter administrasjon av macimorelin, bekrefter diagnosen veksthormonmangel hos en voksen. Som for alle GH-stimuleringstester, skal testresultatene alltid tolkes på grunnlag av resultatene fra alle utførte undersøkelser gjort i forbindelse med diagnostisering av en pasient.

Sikkerheten og den diagnostiske verdien av macimorelin har ikke blitt fastslått hos pasienter med kroppsmasseindeks (BMI) > 40 kg/m². Macimorelin-indusert GH-frigivelse var lavere hos pasienter med høyere BMI. Hos pasienter med høy BMI opptil 40 kg/m² var diagnostisk verdi sammenlignbar mellom MAC og ITT.

Cut-off verdi for macimorelin har ikke blitt fastslått i overgangsperioden fra siste del av puberteten til full voksen modenhet. Hos pasienter mellom 18 og 25 år var den diagnostiske verdien til MAC og ITT tilsvarende.

QTc-forlengelse

Under klinisk utvikling ble to forbigående EKG-avvik observert hos én forsøksperson, og det ble rapportert som en alvorlig mulig bivirkning. Disse EKG-avvikene bestod av T-bølgeavvik og QT-forlengelse.

Macimorelin forårsaker en økning på ca. 11 ms i det korrigerte QT-intervallet (QTc) som følge av en ukjent mekanisme (se også pkt. 5.1). QT-forlengelse kan føre til at det utvikles en torsades de pointes-type ventrikkeltakykardi der risikoen øker etter hvert som graden av forlengelse øker. Samtidig bruk med legemidler som er kjent for å fremkalle torsades de pointes, må unngås (se også pkt. 4.5). Det må utvises forsiktighet når macimorelin brukes hos pasienter med proarytmisk sykdom (f.eks. tidligere hjerteinfarkt, hjertesvikt eller forlenget EKG QTc-intervall som definert som QTc > 500 ms). For slike pasienter kan EKG-kontroller være indisert før administrasjon av macimorelin og 1 time, 2 timer, 4 timer og 6 timer etter administrasjon av macimorelin. Hos pasienter med kjent medfødt eller ervervet lang QT-syndrom og hos pasienter med en tidligere torsades de pointes, skal bruken av macimorelin kun vurderes i en kardiovaskulær sykehusavdeling.

Seponering av behandling med veksthormon (GH) eller legemidler som direkte påvirker hypofysens utskillelse av somatotropin

Pasienter som får substitusjonsterapi med veksthormon (GH, somatotropin) eller som tar legemidler som direkte påvirker hypofysens utskillelse av somatotropin (f.eks. somatostatinanaloger, klonidin, levodopa og dopaminagonister) skal rådes til å seponere slik behandling minst én måned før de får en testdose av macimorelin. Eksogent GH eller legemidler som direkte påvirker hypofysen, kan påvirke hypofysens somatotropiske funksjon og føre til upålitelige GH-stimuleringsresultater (se også pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

Pasienter med en mangel som påvirker andre hormoner enn veksthormon (GH)

Pasienter med en mangel som påvirker andre hormoner enn GH (f.eks. adrenal-, tyreoid- og/eller gonadeinsuffisiens, diabetes insipidus), må få tilført tilstrekkelig mengde av disse hormonene før testing av mangel på GH-stimulering utføres, for å utelukke en stimuleringsfeil på grunn av en sekundær GH-mangel.

Pasienter med Cushings sykdom eller på suprafysiologisk glukokortikoidbehandling

Hyperkortisolisme har stor innvirkning på hypothalamus-hypofyse-adrenal-aksen. Derfor kan testens diagnostiske verdi bli påvirket hos pasienter med Cushings sykdom eller som går på suprafysiologisk glukokortikoidbehandling (f.eks. systemisk administrasjon av hydrokortisondoser (eller tilsvarende) over 15 mg/m²/dag), og føre til falske positive testresultater.

Potensial for økt oral biotilgjengelighet og macimorelin-plasmakonsentrasjon med bruk av sterke CYP3A4/P-gp-hemmere.

Legemiddelinteraksjonsstudier med CYP3A4/P-gp-hemmere har ikke blitt utført.

Et potensial for økt oral biotilgjengelighet og macimorelin-plasmakonsentrasjon ved bruk av sterke CYP3A4/P-gp-hemmere kan ikke utelukkes. Det er ikke kjent om slike potensielle interaksjoner også kan påvirke QTc (se over). Basert på nåværende kunnskap er det lite sannsynlig at dette potensialet reduserer testens spesifisitet.

Potensial for falske positive testresultater ved bruk av sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer med GHRYVELIN kan redusere macimorelin-plasmanivåene betraktelig og dermed føre til et falsk positivt resultat (se også pkt. 4.5). Sterke CYP3A4-induktorer må seponeres, og en utvaskingstid på fem eliminasjonshalveringstider bør vurderes før administrasjon av testen.

Potensial for falske negative testresultater i nylig utviklet sykdom i hypothalamus

Veksthormonmangel (GH) hos voksne som er forårsaket av en lesjon på hypothalamus, blir kanskje ikke oppdaget tidlig i sykdomsprosessen. Macimorelin virker nedstrøms fra hypothalamus, og macimorelin-stimulert frigivelse av lagrede GH-reserver fra fremre del av hypofysen kan gi et falsk negativt resultat tidlig når lesjonen involverer hypothalamus. Det kan være nødvendig å gjenta testen i denne situasjonen.

Informasjon om laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, f.eks. total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet med mindre den forventede nytteverdien av testen tydelig veier opp for den potensielle risikoen forbundet med et inntak av maksimalt 1691,8 mg laktose per dosepose.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Macimorelin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administrasjon av en CYP3A4-hemmer kan øke macimorelin-plasmakonsentrasjonen, og dette kan igjen gi høyere plasma-GH-nivåer. Basert på nåværende kunnskap er det lite sannsynlig at dette reduserer testens spesifisitet.

Administrasjon av en CYP3A4-induktor (for eksempel karbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslikarbazepin, fosfenytoin, lumakaftor, modafinil, nevirapin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, pioglitazon, pitolisant, primidon, rifabutin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan redusere macimorelin-plasmakonsentrasjonene og kan påvirke den diagnostiske verdien av testen, og bør derfor unngås. En tilstrekkelig utvaskingsperioded på fem eliminasjonshalveringstider av CYP3A4-induktoren før administrasjon av testen anbefales (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Det har ikke blitt utført noen legemiddelinteraksjonsstudier i mennesker.

Legemidler som påvirker frigivelse av veksthormon

De følgende legemidlene kan påvirke nøyaktigheten av den diagnostiske testen. Samtidig bruk av følgende legemidler må unngås (se også pkt. 4.2 og pkt. 4.4):

- Legemidler som direkte påvirker hypofysens utskillelse av veksthormon (for eksempel somatostatin, insulin, glukokortikoider og syklooksygenasehemmere som acetylsalicylsyre eller indometacin).
- Legemidler som kan forhøye veksthormonkonsentrasjoner midlertidig (for eksempel klonidin, levodopa og insulin).
- Legemidler som kan dempe veksthormonresponsen på macimorelin (for eksempel muskarine antagonist: atropin, antityreoide legemidler: propyltiouracil og veksthormon-legemidler).

Legemidler med veksthormon må seponeres minst én måned før administrering av macimorelin.
Det anbefales tilstrekkelig utvaskingsperiode (fem eliminasjonshalveringstider) av legemidler før administrasjon av macimorelin.

Legemidler med et potensial for å fremkalle torsades de pointes

Samtidig administrasjon av macimorelin med legemidler med et potensial for å framkalle torsades de pointes (antipsykotika, f.eks. klorpromazin, haloperidol, antibiotika (f.eks. moksifloksacin, erytromycin, klarithromycin), antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin) og klasse III (f.eks. amiodaron, prokainamid, sotalol) eller noen andre legemidler som kan fremkalle torsades de pointes) må unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke adekvate prevensjonsmetoder mens macimorelin blir administrert.

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig for bruken av macimorelin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Macimorelin anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om macimorelin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med macimorelin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig om fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3) eller hos mennesker (menn eller kvinner).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GHRYVELIN har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.
Svimmelhet har blitt rapportert av noen pasienter som tar macimorelin. Hvis en pasient rapporterer svimmelhet som en bivirkning, må pasienten få beskjed om ikke å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene forbundet med GHRYVELIN, som ble rapportert i studie 052 (se pkt. 5.1) hos 154 pasienter, var dysgeusi (5 %), hodepine, fatigue, kvalme (3 % hver), svimmelhet (2 %) og abdominale smerter, diaré, følelse av å være varm, følelse av å være kald, sult, palpitasjoner, sinusbradykardi, somnolens, tørste, tremor og vertigo (1 % hver). Totalt var de rapporterte bivirkningene for det meste av mild intensitet og kort varighet, uten behov for noen spesiell behandling.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i studie 052 er oppført nedenfor etter MedDRA-kroppsganklassesystem og frekvens: Svært vanlige (≥1/10); vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA-organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi (bitter/metallisk smak)	Somnolens	
	Svimmelhet	Tremor	
	Hodepine		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	

Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Forlenget EKG QT
		Sinusbradykardi	Unormal EKG T-bølge
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Abdominale smerter	
	Diaré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Følelse av å være kald	
	Følelse av å være varm	Sult	
		Tørste	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjerte-elektrofysiologi

Under klinisk utvikling ble to forbigående EKG-avvik observert hos én forsøksperson, og det ble rapportert som en alvorlig mulig bivirkning. Disse EKG-avvikene bestod av T-bølgeavvik og QT-forlengelse (se også pkt. 4.4).

Virkningene av macimorelin på EKG-parametre ble undersøkt i en dedisert grundig QT-studie av en supratherapeutisk dose med macimorelin (2 mg/kg) og i en enkelt doseeskalerende studie som omfattet tre dosenivåer av macimorelin (0,5 mg/kg, 1 mg/kg og 2 mg/kg). Macimorelin forårsaker en økning på ca. 11 ms i det korrigerte QT-intervallet (QTc) (se pkt. 5.1). Mekanismen for den observerte QTcF-forlengelsen er ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikke anbefalinger etter at det er gitt en overdose. Hvis en overdose skulle forekomme, skal symptomatiske og støttende tiltak tas i bruk. Ytterligere mulige bivirkninger i tilfelle overdosering, kan omfatte hodepine, kvalme, oppkast og diaré. Hos pasienter med et QTc > 500 ms bør det tas i bruk EKG-overvåkning (se pkt. 4.4 og 5.1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diagnostiske midler, tester for hypofysefunksjon, ATC-kode: V04CD06

Virkningsmekanisme

Macimorelin er en oralt tilgjengelig ghrelinagonist som stimulerer sekresjon av veksthormon fra hypofysen Macimorelin stimulerer GH-frigivelse ved å aktivere veksthormonsekretagoreseptorer (GHSR) som er til stede i hypofysen og hypothalamus.

Farmakodynamiske effekter

GH-stimulering

I dosefinnende studier hos friske forsøkspersoner, ble maksimal stimulering av GH-utskillelse oppnådd etter administrasjon av én dose på 0,5 mg/kg macimorelin. Maksimale GH-nivåer har blitt observert ca. 45 til 60 minutter etter administrasjon av macimorelin.

I en diagnostisk studie som sammenlignet macimorelin med insulintoleransetesten (ITT), var stimulerte GH-konsentrasjoner etter macimorelin gjennomsnittlig 1,4 ganger høyere enn i ITT.

Hjerte-elektrofysiologi

Effekten av macimorelin på EKG-parameterne ble undersøkt i en dedisert grundig QT-studie som i et treveis overkrysningsdesign med 60 friske forsøkspersoner undersøkte effektene av en supratherapeutisk dose med macimorelin (2 mg/kg, dvs. 4 ganger den anbefalte dosen) sammenlignet med placebo og med moksifloksacin. Denne studien viste en gjennomsnittlig baseline- og placebojustert endring (øvre énsidig 95 % konfidensintervall) i QTcF på 9,6 ms (11,4 ms) ved 4 t etter dosering (se også pkt. 4.4), som oppsto etter den gjennomsnittlige maksimale macimorelin-plasmakonsentrasjonen (0,5 t). En tilsvarende økning i QTcF-intervallet ble også observert i en enkelt doseeskalerende studie, som omfattet tre dosenivåer (0,5 mg/kg, 1 mg/kg og 2 mg/kg (henholdsvis 2 ganger og 4 ganger den anbefalte dosen)). Alle de tre dosenivåene som ble studert, viste lignende størrelse på QTcF-forlengelsen i den grundige QT-studien, noe som antyder at endringene ikke er doseavhengige. Mekanismen for den observerte QTcF-forlengelsen er ukjent.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den diagnostiske effekten av GHRYVELIN ble etablert i en randomisert, åpen, enkeltdose overkrysningsstudie (AEZS-130-052) som sammenlignet samsvarsnivået mellom resultatene av macimorelin-testen (MAC) og insulintoleransetesten (ITT). Fire grupper ble evaluert: Tre grupper med voksne pasienter med forskjellig sannsynlighet for veksthormonmangel før testen (gruppe A (høy sannsynlighet), gruppe B (middels stor sannsynlighet), gruppe C (liten sannsynlighet) og friske kontrollpersoner (gruppe D)).

For både ITT- og MAC-testen ble serumkonsentrasjonene av GH målt 30, 45, 60 og 90 minutter etter administrasjon. Testen ble ansett som positiv (dvs. veksthormonmangel (GHD) diagnostisert) hvis det maksimale serum-GH-nivået observert etter stimulering, var under den forhåndsbestemte cut-off verdien på 2,8 ng/ml for MAC-testen eller 5,1 ng/ml for ITT.

GH-nivåer ble fastslått sentralt med IDS-iSYS-analysen (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

Nivåeneav negativt og positivt samsvar mellom resultatene av ITT- og MAC-testen ble brukt til å evaluere verdien av MAC-testen. Negativt samsvar er andelen forsøkspersoner med en negativ ITT (dvs. de som ikke har GHD i henhold til ITT) og som også har en negativ MAC-test. Med et høyt nivå negativt samsvar vil ikke Mac-testen feildiagnostisere en person uten GHD i henhold til ITT, til å ha GHD. Positivt samsvar er andelen forsøkspersoner med en positiv ITT (dvs. de som har GHD i henhold til ITT) og som også har en positiv macimorelin-test. Med et høyt nivå positivt samsvar vil ikke Mac-testen feildiagnostisere en person med GHD i henhold til ITT til å ikke ha GHD.

Sensitivitet og spesifisitet for begge veksthormonstimuleringstestene (GHST-ene) ble estimert, med antagelse om at alle AGHD-subjekter med høy sannsynlighet i gruppe A var «reelle» AGHD-subjekter og at alle friske, tilsvarende forsøkspersoner i gruppe D var «reelle» AGHD-negative subjekter.

Resultater

Hundre og femtisju (157) forsøkspersoner tok minst én av de to testene i denne studien. Av disse var 59 % menn, 41 % var kvinner og 86 % var hvite. Median alder var 41 år (område: 18–66 år) og kroppsmasseindeks 27,5 kg/m² (område: 16–40 kg/m²). Data fra begge tester var tilgjengelig for 140 forsøkspersoner. 38 (27 %) i gruppe A, 37 (26 %) i gruppe B, 40 (29 %) i gruppe C og 25 (18 %) i gruppe D. Én av 154 MAC-tester (0.6 %) som ble tatt, mislyktes på grunn av en teknisk feil, og 27 av 157 ITT-tester (17,2 %) som ble tatt, mislyktes fordi kraftig hypoglykemi (dvs. stimulusen) ikke kunne oppnås.

Estimatene for negativt og positivt samsvar mellom MAC og ITT i den totale studiepopulasjonen var 94 % og 74 % med nedre 95 % konfidensintervallrammer på henholdsvis 85 % og 63 %. Negativt og positivt samsvar mellom MAC og ITT hos forsøkspersoner med middels stor eller lav risiko (gruppe B og C) var 93 % og 61 % med nedre 95 % konfidensintervallrammer på henholdsvis 80 % og 43 %. Disse resultatene er basert på topp-GH-verdier (maksimale GH-konsentrasjoner på tvers av alle målingstidspunkter).

Punktestimater for sensitivitet varierte fra 0,87 til 0,90 for MAC og fra 0,97 til 1,0 for ITT, avhengig av inklusjon og eksklusjon av data fra ikke-matchede forsøkspersoner fra gruppe A. For begge GHST-ene var den estimerte spesifisiteten 0,96 uavhengig av in-/eksklusionsdata fra ikke-matchede forsøkspersoner fra gruppe A.

Gjentagelsesnøyaktighet ble testet i en undergruppe av 34 forsøkspersoner som tok to MAC-tester. Samsvar mellom resultatene av den første testen og den andre testen ble observert i 31 tilfeller (91,2 %).

Post hoc-analyse med en cut-off verdi på 3,0 ng/ml for ITT

Det ble utført en utforskende analyse på verdien av MAC basert på en ITT-cut-off verdi på 3,0 ng/ml. Estimatene for negativt og positivt samsvar var 95 % og 86 % med nedre 95 % konfidensintervallrammer på henholdsvis 87 % og 75 %. Gjentagelsesnøyaktigheten var 97 %. Punktestimater for sensitivitet og spesifisitet var henholdsvis 87 % og 96 % fra ikke-matchede forsøkspersoner fra gruppe A.

Begge koprimære endepunkt, som forhåndsdefinert i studie 052 (nedre grense av 95 % KI for negativt samsvar ≥ 75 %, nedre grense av 95 % KI for positivt samsvar ≥ 70 %), oppfylles når det brukes cut-off verdi på 3,0 ng/ml for ITT og forhåndsdefinert cut-off verdi på 2,8 ng/ml for MAC. .

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med GHRYVELIN i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved diagnosen veksthormonmangel (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Eldre

Farmakodynamikken til macimorelin ble ikke tilstrekkelig evaluert hos den eldre populasjonen over 65 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Macimorelin ble raskt absorbert, og maksimal macimorelin-plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) ble observert ca. 30 minutter til 1 time og 10 minutter etter oral administrasjon av 0.5 mg/kg macimorelin etter fasting i minst 8 timer. Et flytende måltid reduserte macimorelins $C_{\max}$ og AUC henholdsvis 0,42 og 0,5 ganger.

Den orale biotilgjengeligheten kan være begrenset (blant annet) av førstepassasjemetabolisme via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Distribusjon

Macimorelin er moderat bundet til plasmaproteiner. Plasmaproteinbinding reduseres ved økende konsentrasjoner fra 78 % ved 0,1 μM til 62 % ved 10 μM . Ved den klinisk relevante konsentrasjonen på 0,1 μM (klinisk $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{ca. } 0,02 \mu\text{M}$), er den ubundne fraksjonen av macimorelin i humant plasma 22 %.

Biotransformasjon

CYP3A4 er hovedenzymet som metaboliserer macimorelin. Studier for å oppdage macimorelin-metabolitter identifiserte ingen metabolitter.

Eliminasjon

En *in vitro*-studie av humane levermikrosomer viste at CYP3A4 er hovedenzymet som metaboliserer macimorelin.

Macimorelin ble eliminert med en gjennomsnittlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 4,1 timer.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Macimorelin viste en doseavhengig frigivelse av GH etter oral dosering. En dose på 0,5 mg/kg macimorelin viste seg å fremkalle maksimal GH-frigivelse. Maksimal GH-frigivelse har blitt observert ved macimorelin-plasmakonsentrasjoner på $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Spesielle populasjoner

Det har ikke blitt utført noen studier for å evaluere farmakokinetikken til macimorelin hos pediatriske pasienter eller hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er kun begrensede mengder data tilgjengelig om farmakokinetikken hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Det har ikke blitt utført noen studier for å vurdere karsinogeniteten og effekt på reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri

Krysspovidon type A
Sakkarinnatriumdihydrat
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet dosepose

Holdbarheten til en dosepose er 4 år.

Rekonstituert suspensjon

Suspensjonen må administreres innen 30 minutter etter klargjøring.
Gjenstående suspensjon må kastes i henhold til lokale bestemmelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én LDPE/Alu/LDPE/papir-dosepose som inneholder 1817 mg granulater, plassert i en eske.

Hver eske inneholder 1 dosepose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Suspensjonen må klargjøres og administreres av helsepersonell.

Nødvendig utstyr: GHRYVELIN-dosepose, springvann i karaffel, gradert glass eller gjennomsiktig plastbeholder, rørepinne, gradert sprøyte på 50 ml uten nål, drikkeglass

Trinn 1
Vei pasienten.

Trinn 2
Fastslå antallet doseposer med GHRYVELIN som er nødvendig, basert på kroppsvekt: Én dosepose er nødvendig for en pasient som veier opptil 120 kg, to doseposer er nødvendig hvis pasienten veier over 120 kg.

Trinn 3
Tilsett den nødvendige mengden vann i et gradert glass eller en gjennomsiktig plastbeholder. Løs opp hele innholdet i doseposen i vann: Enten én dosepose i 120 ml eller to doseposer i 240 ml etter hva som er nødvendig.

Rør forsiktig i suspensjonen i to minutter (en liten mengde uoppløste partikler blir igjen og gjør suspensjonen litt grumset). Suspensjonen skal røres til den er litt grumset uten partikler på bunnen av beholderen. Når partikler igjen legger seg på bunnen av beholderen, for eksempel etter at suspensjonen har stått stille en stund, skal suspensjonen røres på nytt.

Trinn 4
Fastslå mengden suspensjon som er nødvendig for den anbefalte macimorelin-dosen på 0,5 mg/kg. Suspensjonsvolumet i ml tilsvarer pasientens kroppsvekt i kg. En pasient på 70 kg trenger for eksempel 70 ml av macimorelin-suspensjonen.

Mål opp det nødvendige volumet ved hjelp av en gradert sprøyte på 50 ml uten nål.

Overfør den oppmålte mengden til et drikkeglass.

Trinn 5
Få pasienten til å drikke hele innholdet i drikkeglasset på 30 sekunder.

Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter klargjøring. Eventuell suspensjon til overs må ikke lagres, men må kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Trinn 6
Ta venøse blodprøver for å bestemme veksthormonnivå 45, 60 og 90 minutter etter administrasjon.

Trinn 7
Klargjør plasma- eller serumprøver, og send til et laboratorium for å bestemme veksthormonnivå.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AtnaPharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1337/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 11. januar 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

<http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av PSUR for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE	
YTTERESKE	
1. LEGEMIDLETS NAVN	
GHRYVELIN 60 mg granulat til mikstur, suspensjon i dosepose macimorelin	
2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)	
Hver dosepose inneholder 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml av den rekonstituerte suspensjonen inneholder 500 mikrogram macimorelin.	
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER	
Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.	
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)	
Granulat til mikstur, suspensjon	
1 dosepose (1817 mg granulat)	
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)	
Les pakningsvedlegget før bruk. For oral bruk etter rekonstitusjon.	
6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN	
Oppbevares utilgjengelig for barn.	
7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER	
8. UTLØPSDATO	
EXP	
9. OPPBEVARINGSBETINGELSER	
Oppbevares i kjøleskap. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.	
Rekonstituert suspensjon: Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter klargjøring.	
10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL	
11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN	
Atnahs Pharma Netherlands B. V. Copenhagen Towers Ørestads Boulevard 108, 5.tv DK-2300 København S Danmark	
12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)	
EU/1/18/1337/001	
13. PRODUKSJONSNUMMER	
Lot	
14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING	

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE	
DOSEPOSE	
1. LEGEMIDLETS NAVN	
GHRYVELIN 60 mg granulat til mikstur, suspensjon macimorelin	
2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)	
Inneholder 60 mg macimorelin (som acetat) Etter rekonstitusjon: 500 mikrogram macimorelin/ml	
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER	
Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.	
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)	
Granulat til mikstur, suspensjon i dosepose 1817 mg granulat	
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)	
Les pakningsvedlegget før bruk. For oral bruk etter rekonstitusjon.	
6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN	
Oppbevares utilgjengelig for barn.	
7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER	
8. UTLØPSDATO	
EXP	
9. OPPBEVARINGSBETINGELSER	
Rekonstituert suspensjon: Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter klargjøring.	
10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL	
11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN	
Atnahs Pharma Netherlands B. V. Copenhagen Towers Ørestads Boulevard 108, 5.tv DK-2300 København S Danmark	
12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)	
EU/1/18/1337/001	
13. PRODUKSJONSNUMMER	
Lot	
14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING	
15. BRUKSANVISNING	

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE
--

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

GHRYVELIN 60 mg granulat til mikstur, suspensjon i dosepose macimorelin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GHRYVELIN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før GHRYVELIN gis
3. Hvordan GHRYVELIN gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GHRYVELIN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva GHRYVELIN er og hva det brukes mot

Legemidlet inneholder et virkestoff som heter macimorelin. Macimorelin virker som et naturlig hormon og får hypofysen til å frigi veksthormon i blodet.

GHRYVELIN brukes hos voksne for å teste kroppens evne til å produsere veksthormon. Det brukes når legen din tror at du kanskje ikke har nok veksthormon (veksthormonmangel hos voksne). Dette er ikke en behandling for pasienter som ikke har nok veksthormon. Det er en test som hjelper legen din med å diagnostisere denne tilstanden.

2. Hva du må vite før GHRYVELIN gis

Du må ikke bli gitt GHRYVELIN

- dersom du er allergisk overfor macimorelin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du blir gitt GHRYVELIN hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

For å sikre at testresultatene er pålitelige må du følge reglene nedenfor:

- Fasting – du må ikke spise noe på minst 8 timer før testen og under testen.
- Fysisk aktivitet – unngå anstrengende fysisk aktivitet 24 timer før testen.
- Drikking – du kan drikke opptil 100 ml vann uten kullsyre både 1 time før og innen 1 time etter inntak av macimorelin.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom:

- du nylig har blitt behandlet med veksthormon (somatotropin) eller med legemidler som påvirker hypofysens utskillelse av veksthormon. Du må stoppe slik behandling minst 1 måned før testen.
- du nylig har blitt behandlet for Cushings sykdom (en sykdom som fører til høye nivåer av hormonet kortisol) eller dersom du mottar en høy dose av hydrokortison. Testen kan gi falske positive testresultater.
- kroppen din mangler et annet hormon, f.eks. kortisol, skjoldbrkjertel- eller kjønns hormoner, vasopressin (ved diabetes insipidus), dette bør være tilstrekkelig korrigert før det testes for veksthormonmangel. Andre hormonmangler kan, hvis de ikke blir behandlet, føre til unøyaktige resultater i veksthormonstimuleringstesten.
- du har hjertesykdom eller problemer med hjerterytmen din (inkludert medfødt eller ervervet lang QT-syndrom, eller du tidligere har hatt såkalte torsades de pointes-takykardier). GHRYVELIN kan forårsake endringer i EKG (elektrokardiogram), inkludert QT-forlengelse, som er forbundet med en økt risiko for arytmier. Hvis dette oppstår, kommer slike endringer til å være tidsbegrenset og ikke vare lenge.

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, eller dersom du ikke er sikker, må du rådføre deg med lege eller sykepleier før du blir gitt dette legemidlet.

GHRYVELIN er indisert som en engangs diagnostisk test. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon vedrørende sikkerhet og effekt av macimorelin ved langvarig bruk.

En ny test er kanskje nødvendig ved tidlig sykdom

Dersom veksthormonmangelen hos voksne nettopp har startet, og dersom årsaken er en skade i utskillelsen i en del av hjernen som heter hypothalamus, kan det hende at testen gir et negativt resultat selv om du har sykdommen. I en slik situasjon kan det hende at testen må gjentas.

Barn og ungdom

GHRYVELIN må ikke brukes hos barn eller ungdom under 18 år fordi sikkerheten og effekten ennå ikke har blitt fastslått hos disse gruppene.

Andre legemidler og GHRYVELIN

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege dersom du tar legemidler som kan forandre hjerterytmen din, for eksempel:

- legemidler til behandling av psykose (for eksempel klorpromazin, haloperidol)
- legemidler til behandling av infeksjoner (antibiotika som erytromycin, klaritromycin, moksifloksacin)
- legemidler for korrigering av hjerterytmen (antiarytmika som amiodaron, prokainamid, kinidin eller sotalol)
- alle andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet eller fremkalle torsades de pointes

Rådfør deg med lege dersom du tar legemidler som kan øke nedbrytningen av macimorelin, for eksempel bestemte legemidler som brukes ved:

- anfall/epilepsi (karbamazepin, eslikarbazepin, fosfenytoin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon)
- søvnproblemer (modafinil, pitolisant)
- milde til moderate depressive episoder (johannesurt (*Hypericum perforatum*))

- cystisk fibrose (lumakaftor)
- infeksjoner (antibiotika som rifabutin, rifampicin)
- hiv (efavirenz, nevirapin)
- type 2 diabetes (pioglitazon)
- kreft (dabrafenib, enzalutamid)

Rådfør deg med lege hvis du tar legemidler som kan ha innvirkning på nøyaktigheten av den diagnostiske testen. Unngå samtidig bruk med medisiner:

- som kan ha direkte innvirkning på hypofysens utskillelse av veksthormon: for eksempel somatostatin, insulin, glukokortikoider, acetylsalisylsyre, indometacin
- som kan øke nivåene av veksthormon: som klonidin, levodopa, insulin
- som kan redusere veksthormonresponsen på macimorelin som: atropin, propyltiouracil og veksthormonlegemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller sykepleier før dette legemidlet blir gitt til deg dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. GHRYVELIN anbefales ikke under graviditet. Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon for å sikre at du ikke er gravid når du skal ta testen. Hvis du ammer, kan en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, ikke utelukkes. Rådfør deg med lege om du skal slutte å amme eller la være å ta macimorelin-testen.

Kjøring og bruk av maskiner

GHRYVELIN kan føre til svimmelhet. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

GHRYVELIN inneholder laktose

Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, må du snakke med legen din før du tar eller mottar dette legemidlet.

GHRYVELIN inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan GHRYVELIN gis

Helsepersonell må føre tilsyn med klargjøringen og bruken av GHRYVELIN. Du finner instruksjoner om hvordan testen skal klargjøres bakerst i dette pakningsvedlegget.

Beskrivelsen i dette pakningsvedlegget, er til informasjon til deg om testprosedyren.

Du må ha fastet i minst 8 timer før du blir gitt GHRYVELIN. Du kan ikke utføre anstrengende fysisk aktivitet i 24 timer før testen. Du kan drikke opptil 100 ml vann uten kullsyre innen 1 time før og innen 1 time etter inntak av GHRYVELIN.

Dose

Den anbefalte dosen er 0,5 mg GHRYVELIN per kg kroppsvekt.

Dette tilsvarer et volum på 1 ml av den klargjorte suspensjonen per kg kroppsvekt.

Du må drikke hele testdosen i løpet av 30 sekunder.

Det kommer til å bli tatt tre blodprøver av deg for å måle veksthormon, prøvene skal tas 45, 60 og 90 minutter etter å ha tatt testdosen.

Dersom du blir gitt for mye av GHRYVELIN

Dersom du blir gitt mer GHRYVELIN enn du skal ha, må du rådføre deg med lege eller sykepleier. Mulige bivirkninger i tilfeller av overdosering kan omfatte hodepine, kvalme, oppkast og diaré. Dersom du skulle oppleve forstyrrelser i hjerterytmen, kommer det til å bli utført EKG-overvåkning.

Hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, kontakt lege eller sykepleier.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- en bitter eller metallisk smak (dysgeusi)
- tretthet (fatigue)hodepine
- kvalme
- svimmelhet
- diaré
- følelse av å være varm

Disse bivirkningene er for det meste milde og varer ikke lenge, og går som regel raskt over uten behandling.

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

- magesmerter
- følelse av å være kald
- sult
- hjertebank (palpitasjoner)
- saktere hjerterytme enn vanlig (sinusbradykardi)
- søvnighet
- tørste
- skjelving (tremor)
- svimmelhet (vertigo)

Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- endringer i elektrokardiogrammet (EKG)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GHRYVELIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Uåpnet dosepose

Holdbarheten til en dosepose er 4 år.

Rekonstituert suspensjon

Suspensjonen må tas innen 30 minutter etter klargjøring.
Eventuell gjenværende suspensjon må kastes av legen eller sykepleieren i henhold til lokale bestemmelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GHRYVELIN

- Virkestoff er macimorelin. Hver dosepose inneholder 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml av den rekonstituerte suspensjonen inneholder 500 mikrogram macimorelin.
- Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under «GHRYVELIN inneholder laktose»), kolloidal vannfri silika, krysspovidon type A, sakkarinnatriumdihydrat og natriumstearyl fumarat (se avsnitt 2 under «GHRYVELIN inneholder natrium»).

Hvordan GHRYVELIN ser ut og innholdet i pakningen

GHRYVELIN presenteres som et hvitt til off-white granulat til mikstur, suspensjon. Hver dosepose inneholder 1817 mg granulat. Hver pappeske inneholder 1 dosepose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency):
<http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

INSTRUKSJONER FOR KLARGJØRING OG BRUK

Suspensjonen må klargjøres og administreres av helsepersonell.

Nødvendig utstyr: GHRYVELIN-dosepose, springvann i karaffel, gradert glass eller gjennomsiktig plastbeholder, rørepinne, gradert sprøyte på 50 ml uten nål, drikkeglass

Trinn 1
Vei pasienten.

Trinn 2
Fastslå antallet doseposer med GHRYVELIN som er nødvendig, basert på kroppsvekt: Én dosepose er nødvendig for en pasient som veier opptil 120 kg, to doseposer er nødvendig hvis pasienten veier over 120 kg.

Trinn 3
Tilsett den nødvendige mengden vann i et gradert glass eller en gjennomsiktig plastbeholder. Løs opp hele innholdet i doseposen i vann: Enten én dosepose i 120 ml eller to doseposer i 240 ml etter hva som er nødvendig.

Rør forsiktig i suspensjonen i to minutter (en liten mengde uoppløste partikler blir igjen og gjør suspensjonen litt grumset). Suspensjonen skal røres til den er litt grumset uten partikler på bunnen av beholderen. Når partikler igjen legger seg på bunnen av beholderen, for eksempel etter at suspensjonen har stått stille en stund, skal suspensjonen røres på nytt.

Trinn 4

Fastslå mengden suspensjon som er nødvendig for den anbefalte macimorelin-dosen på 0,5 mg/kg. Suspensjonsvolumet i ml tilsvarer pasientens kroppsvekt i kg. En pasient på 70 kg trenger for eksempel 70 ml av macimorelin-suspensjonen.

Mål opp det nødvendige volumet ved hjelp av en gradert sprøyte på 50 ml uten nål.

Overfør den oppmålte mengden til et drikkeglass.

Trinn 5

Få pasienten til å drikke hele innholdet i drikkeglasset på 30 sekunder.

Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter klargjøring. Eventuell suspensjon til overs må ikke lagres, men må kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Trinn 6

Ta venøse blodprøver for å bestemme veksthormonnivå 45, 60 og 90 minutter etter administrasjon.

Trinn 7

Klargjør plasma- eller serumprøver, og send til et laboratorium for å bestemme veksthormonnivå.