

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GHRYVELIN 60 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 60 mg macymoreliny (w postaci octanu). 1 ml zawiesiny odtworzonej zawiera 500 mikrogramów macymoreliny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Zawiera 1691,8 mg laktozy jednowodnej na saszetkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Granulat barwy białej do prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt GHRYVELIN jest wskazany do diagnostyki niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt GHRYVELIN musi być stosowany pod nadzorem lekarza lub pracownika opieki zdrowotnej posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu niedoboru hormonu wzrostu.

Dawkowanie

Dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana dawka jednorazowa odtworzonej zawiesiny wynosi 500 mikrogramów macymoreliny na kg masy ciała.

Uwalnianie hormonu wzrostu należy oceniać z wykorzystaniem trzech próbek krwi pobranych po upływie 45, 60 i 90 minut po podaniu produktu leczniczego.

Przerwanie terapii hormonem wzrostu (GH) lub produktami leczniczymi mającymi bezpośredni wpływ na wydzielanie somatotropiny przez przysadkę mózgową

Pacjentom poddawanym terapii zastępczej przy użyciu hormonu wzrostu (GH, somatotropina) lub produktów leczniczych mających bezpośredni wpływ na wydzielanie somatotropiny przez przysadkę mózgową (np. analogi somatostatyny, klonidyna, lewodopa i agoniści dopaminy) należy zalecić przerwanie takiego leczenia co najmniej 1 miesiąc przed przyjęciem macymoreliny. Substancje te mogą powodować uzyskanie niewiarygodnych wyników stymulacji GH (patrz również pkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności macymoreliny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz także punkt 5.2). Brak jest dostępnych danych. W przypadku podawania macymoreliny pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, nie można wykluczyć możliwości wzrostu stężenia macymoreliny w osoczu. Nie wiadomo, czy może to mieć wpływ na QTc. W związku z tym przed podaniem macymoreliny oraz po upływie 1 godziny, 2 godzin, 4 godzin i 6 godzin po podaniu macymoreliny może być konieczna kontrola EKG (patrz także pkt 4.4). Na podstawie aktualnej wiedzy mało prawdopodobne jest, by to działanie powodowało zmniejszenie swoistość testu.

Osoby w podeszłym wieku

Wydzielanie hormonu wzrostu zwykle zmniejsza się wraz z wiekiem. Nie ustalono skuteczności macymoreliny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W przypadku pacjentów w wieku do 60 lat, wartość diagnostyczna MAC i ITT była porównywalna. W grupie wiekowej od 60 do 65 lat dostępne ograniczone dane nie wskazują na konieczność stosowania oddzielnego punktu odcięcia.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności macymoreliny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz także punkt 5.2). Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Granulat produktu GHRYVELIN należy odtworzyć z wodą i musi on zostać użyty w ciągu 30 minut po przygotowaniu. Odtworzoną zawiesinę należy podawać doustnie pacjentom pozostającym na czczo przez co najmniej 8 godzin, którzy nie wykonywali intensywnych ćwiczeń fizycznych w ciągu 24 godzin przed badaniem, ponieważ obydwie z tych okoliczności mogą mieć wpływ na poziom hormonu wzrostu.

Liczba saszetek wymaganych do przeprowadzenia badania zależy od masy ciała. Dla pacjenta o masie ciała ≤ 120 kg wymagana jest jedna saszетка; jeśli pacjent waży ponad 120 kg, wymagane będą dwie saszetki. Stosownie do przypadku całą zawartość jednej saszetki należy rozpuścić w 120 ml, a dwóch saszetek w 240 ml.

Objętość zawiesiny w ml wymagana dla uzyskania zalecanej dawki macymoreliny wynoszącej 0,5 mg/kg jest równa masie ciała pacjenta wyrażonej w kg. Na przykład w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg wymagane będzie 70 ml zawiesiny macymoreliny.

Ocena stanu na czczo i braku wcześniejszego intensywnego wysiłku fizycznego

Przed zastosowaniem produktu GHRYVELIN należy upewnić się, czy pacjent pozostaje na czczo od co najmniej 8 godzin i czy nie wykonywał intensywnych ćwiczeń fizycznych w ciągu 24 godzin przed badaniem, ponieważ te okoliczności mogą mieć wpływ na poziom GH. Jeżeli którykolwiek z tych warunków nie jest spełniony, należy wyznaczyć nowy termin wykonania testu stymulacji hormonu wzrostu.

Podczas testu pacjent musi pozostawać na czczo do zakończenia pobierania próbek krwi. Dozwolone jest przyjmowanie płynów w ilości maksymalnie po 100 ml wody niegazowanej w ciągu 1 godziny przed podaniem produktu leczniczego oraz w ciągu 1 godziny po jego podaniu (patrz punkt 4.4).

Długotrwałe stosowanie

Macymorelina jest wskazana do stosowania jako jednodawkowy test diagnostyczny. Brak jest dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania i działania macymoreliny w trakcie długotrwałego stosowania.

Instrukcja dotycząca odtworzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Interpretacja wyników testu z zastosowaniem macymoreliny

W badaniach klinicznych ustalono, że maksymalne stężenie GH w surowicy po stymulacji wynoszące poniżej 2,8 ng/ml (w punktach czasowych 45, 60 i 90 minut) po podaniu macymoreliny stanowi potwierdzenie rozpoznania niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych. Podobnie jak w przypadku wszystkich testów stymulacji GH, również wyniki testów z zastosowaniem macymoreliny należy zawsze interpretować na podstawie całościowych wyników gruntownych badań lekarskich pacjenta.

Nie ustalono bezpieczeństwa i wartości diagnostycznej macymoreliny dla pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 40 kg/m². Stwierdzono, że u pacjentów z wyższym wskaźnikiem BMI uwalnianie GH wywołane przez macymorelinę jest niższe. W przypadku pacjentów o wysokim wskaźniku BMI do 40 kg/m² wartość diagnostyczna MAC i ITT była porównywalna.

Nie ustalono punktu odcięcia dla macymoreliny w okresie przejściowym od późnego okresu dojrzewania do pełnej dojrzałości. W przypadku pacjentów w wieku od 18 do 25 lat wartość diagnostyczna MAC i ITT była porównywalna.

Wydłużenie odstępu QT

W trakcie rozwoju klinicznego zaobserwowano dwie przejściowe nieprawidłowości w zapisie EKG u jednego badanego pacjenta i zgłoszono je jako potencjalne poważne działania niepożądane. Te nieprawidłowości w zapisie EKG charakteryzowały się nieprawidłowymi załamkami T i wydłużeniem odstępu QT.

Macymorelina powoduje wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) o około 11 ms w wyniku nieznanego mechanizmu (patrz także pkt. 5.1). Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do rozwoju częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, którego ryzyko wzrasta wraz ze wzrostem stopnia wydłużenia. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wywołują *torsade de pointes* (patrz także pkt. 4.5). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania macymoreliny u pacjentów w stanie sprzyjającym arytmii (np. zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, niewydolność serca lub wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, zdefiniowane jako QTc >500 ms). W przypadku takich pacjentów wskazane może być wykonanie kontrolnego zapisu EKG przed podaniem macymoreliny oraz 1 godzinę, 2 godziny, 4 godziny i 6 godzin po podaniu macymoreliny. U pacjentów z wrodzonym lub nabytym zespołem wydłużonego odstępu QT oraz u pacjentów z *torsade de pointes* w wywiadzie, stosowanie macymoreliny można rozważać wyłącznie w oddziale klinicznym chorób serca i naczyń.

Przerwanie terapii hormonem wzrostu (GH) lub produktami leczniczymi mającymi bezpośredni wpływ na wydzielanie somatotropiny przez przysadkę mózgową

Pacjentom poddawanych terapii zastępczej przy użyciu hormonu wzrostu (GH, somatotropina) lub produktów leczniczych mających bezpośredni wpływ na wydzielanie somatotropiny przez przysadkę mózgową (np. analogi somatostatyny, klonidyna, lewodopa i agoniści dopaminy) należy zalecić przerwanie takiego leczenia co najmniej 1 miesiąc przed przyjęciem dawki macymoreliny stosowanej w badaniu. Egzogenny GH lub produkty lecznicze mające bezpośredni wpływ na przysadkę mózgową mogą wpływać na czynność somatotropową przysadki mózgowej i mogą powodować uzyskanie niewiarygodnych wyników stymulacji GH (patrz również pkt. 4.2 i 4.5).

Pacjenci z niedoborem wpływającym na hormony inne niż hormon wzrostu (GH)

Pacjenci z niedoborem wpływającym na hormony inne niż hormon wzrostu (np. niedoczynność kory nadnerczy, tarczycy i (lub) gruczołów płciowych, moczówka prosta) powinni otrzymać odpowiednią terapię zastępczą innymi hormonami występującymi w niedoborze przed wykonaniem testów stymulacji pod kątem niedoboru GH, aby wykluczyć niepowodzenie stymulacji z powodu wtórnego niedoboru GH.

Pacjenci z chorobą Cushinga lub otrzymujący ponadfizjologiczne dawki glikokortykoidów

Hiperkortyzolizm ma istotny wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Choroba Cushinga lub ponadfizjologiczne dawki glikokortykoidów (np. podawanie ogólnoustrojowe dawek hydrokortyzonu (lub jego odpowiednika) przekraczających 15 mg/m²/dobę) mogą zatem mieć wpływ na wartość diagnostyczną testu i mogą prowadzić do uzyskania wyników fałszywie dodatnich.

Możliwość zwiększenia biodostępności po podaniu doustnym i stężenia macymoreliny w osoczu w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4/P-gp.

Nie przeprowadzono badań interakcji międzylekowych dla inhibitorów CYP3A4/P-gp. Nie można wykluczyć możliwości zwiększenia biodostępności po podaniu doustnym i stężenia macymoreliny w osoczu w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4/P-gp. Nie wiadomo, czy takie potencjalne interakcje mogą mieć również wpływ na QTc (patrz powyżej). Na podstawie aktualnej wiedzy mało prawdopodobne jest, by to działanie powodowało zmniejszenie swoistość testu.

Możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników testu w przypadku stosowania induktorów CYP3A4

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 i produktu GHRYVELIN może spowodować znaczne obniżenie stężenia macymoreliny w osoczu, a co za tym idzie prowadzić do uzyskania wyniku fałszywie dodatniego (patrz także punkt 4.5). Przed wykonaniem testu należy przerwać stosowanie silnych induktorów CYP3A4 i uwzględnić czas wypłukiwania leku z organizmu wynoszący pięć okresów półtrwania.

Prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie ujemnych wyników testów w przypadku niedawnego wystąpienia choroby podwzgórza

Na wczesnym etapie procesu chorobowego niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych wywołany zmianami w podwzgórze może nie zostać wykryty. Macymorelina działa za podwzgórzem i uwalnianie zmagazynowanych rezerw GH stymulowane przez macymorelinę z przedniej części przysadki mózgowej może powodować uzyskanie fałszywie ujemnego wyniku na wczesnym etapie, kiedy zmiana obejmuje podwzgórze. W takiej sytuacji uzasadnione może być powtórzenie badania.

Informacje na temat laktozy i sodu

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować produktu, chyba że oczekiwana korzyść z wykonania testu wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko związane z przyjęciem maksymalnie 1691,8 mg laktozy na saszetkę.

Produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na saszetkę, czyli zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Macymorelina jest metabolizowana głównie przez CYP3A4 *in vitro*.

Jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia macymoreliny w osoczu, co z kolei może spowodować uzyskanie wyższych stężeń GH w osoczu. Na podstawie aktualnej wiedzy jest mało prawdopodobne, by działanie to powodowało zmniejszenie swoistości testu.

Podawanie induktora CYP3A4 (jak np. karbamazepina, dabrafenib, efawirenz, enzalutamid, eslikarbazepina, fosfentytoina, lumakaftor, modafinil, newirapina, okskarbazepina, fenobarbital, fentytoina, pioglitazon, pitolisant, prymidon, ryfabutyna, rifampicyna i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) może powodować obniżenie stężenia macymoreliny w osoczu i wpływać na wartość diagnostyczną testu, a zatem należy go unikać. Przed wykonaniem testu zalecany jest odpowiednio długi czas wypłukiwania z organizmu, wynoszący pięć okresów półtrwania induktora CYP3A4 (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami u ludzi.

Produkty lecznicze wpływające na uwalnianie hormonu wzrostu

Następujące produkty lecznicze mogą mieć wpływ na dokładność testu diagnostycznego. Należy unikać jednoczesnego stosowania z (patrz również punkt 4.2 i 4.4):

- Produkty lecznicze, które mają bezpośredni wpływ na wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową (takie jak somatostatyna, insulina, glikokortykoidy oraz inhibitory cyklooksygenazy, takie jak kwas acetylosalicylowy lub indometacyna).
- Produkty lecznicze, które mogą powodować przejściowe zwiększenie stężenia hormonu wzrostu (takie jak klonidyna, lewodopa i insulina).
- Produkty lecznicze, które mogą osłabiać reakcję hormonu wzrostu na macymorelinę (takie jak antagoniści receptorów muskarynowych: atropina, produkty lecznicze o działaniu przeciwtarczycowym: propylotiouracyl i produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu).

Produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu należy odstawić co najmniej 1 miesiąc przed podaniem macymoreliny.

Przed podaniem macymoreliny zalecany jest odpowiedni czas wypłukiwania z organizmu produktów leczniczych (pięć okresów półtrwania).

Produkty lecznicze mogące wywołać *torsade de pointes*

Należy unikać podawania macymoreliny jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi wywołać *torsade de pointes* (antypsychotyczne produkty lecznicze, np. chlorpromazyna, haloperydol, antybiotyki (np. moksyflokscacyna, erytromycyna, klarytromycyna), leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, prokainamid, sotalol) lub dowolne inne produkty lecznicze mogące wywołać *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W czasie podawania macymoreliny kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania macymoreliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach w odniesieniu do szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Nie zaleca się stosowania macymoreliny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy macymorelina lub jej metabolity są wydzielane do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też wstrzymać stosowanie macymoreliny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z wykonania testu dla matki.

Płodność

Brak jest dostępnych danych na temat płodności osobników płci męskiej i żeńskiej u zwierząt (patrz punkt 5.3) i ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

GHRYVELIN ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektórzy pacjenci przyjmujący macymorelinę zgłaszali występowanie zawrotów głowy. W przypadku gdy pacjent zgłasza zawroty głowy jako działanie niepożądane, należy go poinstruować, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu GHRYVELIN, zgłaszanymi w badaniu 052 (patrz punkt 5.1) u 154 pacjentów były zaburzenia smaku (5%), ból głowy, zmęczenie, nudności (po 3%), zawroty głowy (2%) oraz ból brzucha, biegunka, uczucie gorąca, uczucie zimna, głód, kołatanie serca, bradykardia zatokowa, senność, pragnienie, drżenie i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (po 1%). Zgłaszane działania niepożądane miały przeważnie łagodne nasilenie i były krótkotrwałe, bez konieczności specjalnego leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniu 052 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości. Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (gorzki lub metaliczny smak)	Senność	
	Zawroty głowy	Drżenie	
	Ból głowy		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia pracy serca		Kołatanie serca	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
		Bradykardia zatokowa	Nieprawidłowe załamki T w zapisie EKG

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha	
	Biegunka		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia Uczucie gorąca	Uczucie zimna Głód Pragnienie	

Opis wybranych działań niepożądanych

Elektrofizjologia kardiologiczna

W trakcie rozwoju klinicznego zaobserwowano dwie przejściowe nieprawidłowości w zapisie EKG u jednego badanego pacjenta i zgłoszono je jako potencjalne poważne działania niepożądane. Te nieprawidłowości w zapisie EKG charakteryzowały się nieprawidłowymi załamkami T i wydłużeniem odstępu QT (patrz także punkt 4.4).

Wpływ macymoreliny na parametry zapisu EKG oceniano w specjalnym dokładnym badaniu dotyczącym odstępu QT w przypadku ponadterapeutycznej dawki macymoreliny (2 mg/kg) oraz w jednym badaniu z pojedynczą dawką wzrastającą, w którym podawano dawkę macymoreliny na trzech poziomach (0,5 mg/kg, 1 mg/kg i 2 mg/kg). Macymorelina powoduje wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) o około 11 ms (patrz także pkt. 5.1). Mechanizm zaobserwowanego wydłużenia odstępu QTcF jest nieznan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie podano specjalnych zaleceń po przedawkowaniu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i środki wspomagające. Dodatkowe możliwe działania niepożądane w przypadku przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, wymioty i biegunkę. U pacjentów z QTc >500 ms należy zastosować monitorowanie zapisu EKG (patrz punkt 4.4 i 5.1).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki diagnostyczne, testy czynnościowe przysadki, kod ATC: V04CD06

Mechanizm działania

Macymorelina jest dostępnym po podaniu doustnym peptydomimetykiem o działaniu stymulującym wydzielanie hormonu wzrostu (GH) zbliżonym do greliny. Macymorelina stymuluje uwalnianie GH poprzez aktywację receptorów sekretagogów hormonu wzrostu (GHSR) występujących w przysadce mózgowej i podwzgórzu.

Działanie farmakodynamiczne

Stymulacja GH

W badaniach nad optymalną dawką u zdrowych pacjentów maksymalną stymulację wydzielania GH uzyskano po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 0,5 mg/kg macymoreliny. Maksymalne stężenie GH zaobserwowano po upływie około 45–60 minut po podaniu macymoreliny.

W badaniu diagnostycznym, w którym porównywano macymorelinę z testem tolerancji insuliny (ITT), stymulowane stężenia GH po podaniu macymoreliny były średnio 1,4 raza wyższe niż w przypadku ITT.

Elektrofizjologia kardiologiczna

Wpływ macymoreliny na parametry zapisu EKG oceniano w specjalnym dokładnym badaniu dotyczącym odstępu QT, w którym analizowano w układzie 3-krotnie naprzemiennym u 60 zdrowych pacjentów działanie ponadterapeutycznej dawki macymoreliny (2 mg/kg, tzn. 4-krotność zalecanej dawki) w porównaniu z placebo i z moksyflokscyną. W badaniu wykazano, że średnia zmiana QTcF w stosunku do wartości wyjściowej i skorygowana względem placebo (górnym jednostronnym przedziałem ufności 95%) wyniosła 9,6 ms (11,4 ms) po 4 h po podaniu dawki (patrz także pkt. 4.4). Wystąpiła ona po średnim maksymalnym stężeniu macymoreliny w osoczu (0,5 h). Podobne wydłużenie odstępu QTcF zaobserwowano również w badaniu z pojedynczą dawką wzrastającą, które obejmowało trzy poziomy dawki (0,5 mg/kg, 1 mg/kg i 2 mg/kg (odpowiednio 2-krotność i 4-krotność zalecanej dawki)). Wszystkie trzy badane poziomy dawki wykazały podobną wartość wydłużenia odstępu QTcF w dokładnym badaniu dotyczącym odstępu QT, co wskazuje na brak zmian uzależnionych od dawki. Mechanizm zaobserwowanego wydłużenia odstępu QTcF jest nieznan.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność diagnostyczną produktu GHRYVELIN ustalono w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, z dawką pojedynczą, w układzie naprzemiennym (AEZS-130-052), w którym porównywano poziom zgodności między wynikami testu z wykorzystaniem macymoreliny (MAC) i wynikami testu tolerancji insuliny (ITT). Oceniano cztery grupy osób: trzy grupy dorosłych pacjentów z różnym prawdopodobieństwem niedoboru hormonu wzrostu przed testem (Grupa A (wysokie prawdopodobieństwo), grupa B (średnie prawdopodobieństwo), grupa C (niskie prawdopodobieństwo) i zdrowi pacjenci kontrolni (grupa D)).

Zarówno w przypadku testu ITT, jak i MAC, stężenia GH w surowicy oznaczano po upływie 30, 45, 60 i 90 minut po podaniu. Wynik testu uznawano za pozytywny (tzn. rozpoznanie niedoboru hormonu wzrostu (GHSD)), jeśli maksymalne stężenie GH w surowicy obserwowane po stymulacji było niższe niż wcześniej określony punkt odcięcia wynoszący 2,8 ng/ml dla testu MAC i 5,1 ng/ml dla ITT.

Stężenia GH oznaczano centralnie z wykorzystaniem testu IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., Wielka Brytania).

Poziom negatywnej i pozytywnej zgodności między wynikami testu ITT i MAC wykorzystano do oceny wartości testu MAC. Zgodność negatywna to odsetek pacjentów z negatywnym wynikiem testu ITT (tzn. osób, które nie mają niedoboru hormonu wzrostu według testu ITT), którzy mają również negatywny wynik testu MAC. Przy wysokim poziomie zgodności negatywnej test MAC nie będzie powodował błędnego rozpoznania niedoboru hormonu wzrostu u osoby, u której na podstawie ITT nie stwierdzono niedoboru hormonu wzrostu. Zgodność pozytywna to odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu ITT (tzn. osób, które mają niedobór hormonu wzrostu według testu ITT), którzy mają również pozytywny wynik testu z wykorzystaniem macymoreliny. Przy wysokim poziomie zgodności pozytywnej test MAC nie będzie powodował błędnego rozpoznania braku niedoboru hormonu wzrostu u osoby, u której na podstawie ITT stwierdzono niedobór hormonu wzrostu.

Oszacowano czułość i swoistość obu testów stymulacji hormonu wzrostu (GHST) przy założeniu, że wszyscy pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem AGHD z grupy A rzeczywiście są pacjentami z AGHD i że wszyscy zdrowi dopasowani pacjenci z grupy D rzeczywiście są pacjentami bez AGHD.

Wyniki

Stu pięćdziesięciu siedmiu (157) pacjentów zostało poddanych w tym badaniu co najmniej jednemu z dwóch testów; 59% z nich stanowili mężczyźni, 41% kobiety, a 86% osób było rasy białej. Mediana wieku wynosiła 41 lat (zakres: 18–66 lat), a wskaźnik masy ciała 27,5 kg/m² (zakres: 16–40 kg/m²). Dane z obu testów były dostępne dla 140 pacjentów; 38 (27%) w grupie A, 37 (26%) w grupie B, 40 (29%) w grupie C i 25 (18%) w grupie D. Jeden ze 154 wykonanych testów MAC (0,6%) nie powiódł się z powodu błędu technicznego, a 27 z 157 wykonanych testów ITT (17,2%) nie powiódł się ze względu na brak możliwości wywołania ciężkiej hipoglikemii (tzn. bodźca).

Szacowana zgodność negatywna i pozytywna między MAC a ITT w ogólnej populacji badanej wynosiła 94% i 74% przy dolnych granicach przedziału ufności 95% wynoszących odpowiednio 85% i 63%. Zgodność negatywna i pozytywna między MAC a ITT u pacjentów z umiarkowanym lub niskim ryzykiem (grupa B i C) wynosiła 93% i 61% przy dolnych granicach przedziału ufności 95% wynoszących odpowiednio 80% i 43%. Wyniki te opierają się na szczytowych wartościach GH (maksymalne stężenia GH we wszystkich punktach czasowych pomiaru).

Oszacowane wartości punktowe dla czułości wynosiły od 0,87 do 0,90 w przypadku testu MAC i od 0,97 do 1,0 w przypadku testu ITT, w zależności od włączenia lub wyłączenia danych dotyczących niedopasowanych pacjentów z grupy A. W przypadku obu testów stymulacji hormonu wzrostu szacowana swoistość wynosiła 0,96, niezależnie od włączenia lub wyłączenia danych dotyczących niedopasowanych pacjentów z grupy A.

Powtarzalność badano w podgrupie złożonej z 34 pacjentów, którzy zostali poddani dwóm testom MAC. Zgodność między wynikiem pierwszego testu i drugiego testu odnotowano w 31 przypadkach (91,2%).

Analiza post-hoc z zastosowaniem punktu odcięcia 3,0 ng/ml dla testu ITT

Przeprowadzono analizę eksploracyjną dotyczącą funkcjonowania testu MAC na podstawie punktu odcięcia dla testu ITT wynoszącego 3,0 ng/ml. Szacowana zgodność negatywna i pozytywna wynosiła 95% i 86% przy dolnych granicach przedziału ufności 95% wynoszących odpowiednio 87% i 75%. Powtarzalność wyniosła 97%. Oszacowane wartości punktowe dla czułości i swoistości wynosiły odpowiednio 87% i 96% od niedopasowanych uczestników z grupy A.

Oba równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe określone w badaniu 052 (dolna granica 95% CI dla zgodności negatywnej $\geq 75\%$, dolna granica 95% CI dla zgodności pozytywnej $\geq 70\%$) są spełnione w przypadku zastosowania punktu odcięcia dla testu ITT wynoszącego 3,0 ng/ml i wstępnie określonego punktu odcięcia dla testu MAC wynoszącego 2,8 ng/ml.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego GHRYVELIN w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w diagnostyce niedoboru hormonu wzrostu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Farmakodynamika macymoreliny nie została wystarczająco oceniona w populacji osób w podeszłym wieku powyżej 65 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Macymorelina wchłaniała się szybko, a jej maksymalne stężenia w osoczu (C_{\max}) obserwowano po upływie około 30 minut do 1 godziny i 10 minut po podaniu doustnym 0,5 mg/kg macymoreliny po

pozostawaniu na czczo przez co najmniej 8 godzin. Płynny posiłek powodował obniżenie wartości C_{max} i AUC dla macymoreliny odpowiednio 0,42- i 0,5-krotnie.

Biodostępność po podaniu doustnym może być ograniczona (między innymi) przez metabolizm pierwszego przejścia przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

Macymorelina umiarkowanie wiąże się z białkami osocza. Wiązanie z białkami osocza zmniejsza się wraz ze wzrostem stężeń z 78% w przypadku stężenia 0,1 μM do 62% w przypadku stężenia 10 μM . Przy istotnym klinicznie stężeniu wynoszącym 0,1 μM (kliniczne $C_{max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{ok. } 0,02 \mu\text{M}$), frakcja niezwiązana macymoreliny w ludzkim osoczu stanowi 22%.

Metabolizm

Głównym enzymem metabolizującym macymorelinę jest CYP3A4. W badaniach mających na celu wykrywanie metabolitów macymoreliny nie zidentyfikowano żadnych metabolitów.

Eliminacja

W badaniu *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że głównym enzymem metabolizującym macymorelinę jest CYP3A4.

Macymorelina ulegała eliminacji przy średnim końcowym okresie półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 4,1 godziny.

Zależność farmakokinetyczna/farmakodynamiczna

Macymorelina wykazywała zależne od dawki uwalnianie GH po podaniu doustnym. Wykazano, że dawka macymoreliny wynosząca 0,5 mg/kg wywoływała maksymalne uwalnianie GH. Maksymalne uwalnianie GH obserwowano przy stężeniach macymoreliny w osoczu wynoszących $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę farmakokinetyki macymoreliny u dzieci i młodzieży ani u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W przypadku osób w podeszłym wieku dostępne są jedynie ograniczone dane farmakokinetyczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane dotyczące farmakologii bezpieczeństwa stosowania, toksyczności powtarzanej dawki i badań genotoksyczności nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi. Nie przeprowadzono badań w celu oceny rakotwórczości i wpływu na rozrodczość i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (typ A)
Sacharyna sodowa bezwodna
Stearylofumarany sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta saszetka

Okres ważności saszetki wynosi 4 lata.

Odtworzona zawiesina

Zawiesinę należy podać w ciągu 30 minut po przygotowaniu.

Resztki zawiesiny należy zutylizować zgodnie z miejscowymi przepisami.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna saszetka LDPE/Alu/LDPE/papier zawierająca 1817 mg granulatu umieszczona w kartoniku.

Każdy kartonik zawiera 1 saszetkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawiesina musi być przygotowywana i podawana przez personel medyczny.

Niezbędne elementy: GHRYVELIN saszetka, woda z kranu w dekanterze, szklany lub przezroczysty pojemnik z tworzywa sztucznego z podziałką, urządzenie do mieszania, strzykawka z podziałką 50 ml bez igły, szklanka

Krok 1

Zważyć pacjenta.

Krok 2

Określić liczbę saszetek potrzebnych do wykonania testu na podstawie masy ciała: dla pacjenta o masie ciała do 120 kg wymagana jest jedna saszetka, jeśli pacjent waży ponad 120 kg, wymagane będą dwie saszetki.

Krok 3

Dodać wymaganą objętość wody w szklanym lub przezroczystym pojemniku z tworzywa sztucznego z podziałką. Rozpuścić całą zawartość saszetki w wodzie: jedną saszetkę w 120 ml, dwie saszetki w 240 ml, stosownie do potrzeb.

Delikatnie mieszać zawiesinę przez 2 minuty (pozostanie niewielka ilość nierozpuszczonych cząstek nadająca zawiesinie lekką mętność). Zawiesinę należy mieszać do czasu, aż będzie lekko mętna, bez cząstek na dnie pojemnika. Zawiesinę należy ponownie wymieszać, kiedy część cząstek osadzi się na dnie pojemnika, na przykład po odstawieniu zawiesiny na pewien czas.

Krok 4

Określić objętość zawiesiny potrzebnej w przypadku zalecanej dawki macymoreliny wynoszącej 0,5 mg/kg. Objętość zawiesiny w ml odpowiada masie ciała pacjenta wyrażonej w kg. Na przykład w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg wymagane będzie 70 ml zawiesiny macymoreliny.

Zmierzyć wymaganą objętość przy użyciu strzykawki z podziałką o pojemności 50 ml bez igły.

Przenieść odmierzoną ilość do szklanki.

Krok 5

Podać pacjentowi do wypicia całą zawartość szklanki w ciągu 30 sekund.

Po przygotowaniu zawiesinę należy zużyć w ciągu 30 minut. Wszelkie pozostałości mieszaniny nie mogą być przechowywane i należy je zutylizować.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Krok 6

Pobrać próbki krwi żyłnej w celu oznaczenia hormonu wzrostu po upływie 45, 60 i 90 minut po podaniu.

Krok 7

Przygotować próbki osocza lub surowicy i przesłać do laboratorium w celu oznaczenia poziomu hormonu wzrostu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1337/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)**

Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1.NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GHRYVELIN 60 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce macymorelina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda saszetka zawiera 60 mg macymoreliny (w postaci octanu).
1 ml zawiesiny odtworzonej zawiera 500 mikrogramów macymoreliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

1 saszetka (1,817 mg granulatu)

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego po odtworzeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8.TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Odtworzona zawieszina:

Po przygotowaniu zawieszinę należy zużyć w ciągu 30 minut.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1337/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1.NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GHRYVELIN 60 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
macymorelina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Zawiera 60 mg macymoreliny (w postaci octanu).
Po odtworzeniu: 500 mikrogramów macymoreliny/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
1817 mg granulatu

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania doustnego po odtworzeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8.TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Odtworzona zawiesina:
Po przygotowaniu zawiesinę należy zużyć w ciągu 30 minut.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1337/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNE IDENTYFIKATORY – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA INFORMACYJNA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

GHRYVELIN 60 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce macymorelina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek GHRYVELIN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GHRYVELIN
3. Jak stosować lek GHRYVELIN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GHRYVELIN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek GHRYVELIN i w jakim celu się go stosuje

Lek zawiera substancję czynną o nazwie macymorelina. Macymorelina działa jak naturalny hormon i powoduje uwalnianie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową do krwiobiegu.

GHRYVELIN stosuje się u osób dorosłych w celu sprawdzenia zdolności organizmu do wytworzenia hormonu wzrostu. Produkt jest stosowany, gdy lekarz uważa, że u pacjenta może występować niedobór hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu u dorosłych). Nie jest to lek dla pacjentów, u których występuje nieodpowiedni poziom hormonu wzrostu, ale test, który pomaga lekarzowi w rozpoznaniu tego schorzenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GHRYVELIN

Kiedy nie stosować produktu GHRYVELIN

- jeśli pacjent ma uczulenie na macymorelinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

W razie wątpliwości przed podaniem produktu GHRYVELIN należy się skonsultować z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Aby zapewnić wiarygodność wyników testu należy przestrzegać poniższych zasad:

- Pozostawanie na czczo – nie należy spożywać pokarmu przez co najmniej 8 godzin przed wykonaniem testu oraz podczas testu.
- Ćwiczenia fizyczne – unikać intensywnej aktywności fizycznej w ciągu 24 godzin przed wykonaniem testu.
- Picie – dozwolone jest do 100 ml wody niegazowanej, zarówno 1 godzinę przed, jak i 1 godzinę po przyjęciu macymoreliny.

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli:

- pacjent był ostatnio leczony hormonem wzrostu (somatotropina) lub lekami, które mają wpływ na wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową. Takie leczenie należy przerwać co najmniej 1 miesiąc przed wykonaniem testu.
- pacjent został ostatnio poddany leczeniu z powodu choroby Cushinga (zaburzenie powodujące wysokie stężenie hormonu kortyzolu) lub jeśli pacjent otrzymuje wysoką dawkę leku zawierającego hydrokortyzon, badanie może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich.
- w organizmie występuje niedobór innego hormonu, np. kortyzolu, hormonów tarczycy lub hormonów płciowych, wazopresyny (w moczówce prostej) należy zastosować odpowiednią terapię zastępczą przed wykonaniem testu pod kątem niedoboru hormonu wzrostu. Nielezione niedobory innych hormonów mogą powodować niedokładne wyniki testu stymulacji hormonu wzrostu.
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca lub problemy z rytmem serca (w tym wrodzony lub nabyty zespół długiego odstępu QT lub tzw. częstoskurcz typu *torsade de pointes* w wywiadzie). GHRYVELIN może powodować zmiany w zapisie EKG (elektrokardiogram), w tym wydłużenie odstępu QT. Mają one związek ze zwiększonym ryzykiem arytmii. W razie wystąpienia takie zmiany będą ograniczone czasowo i nie będą trwały długo.

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta lub jeśli pacjent nie jest pewien, czy którekolwiek z tych stwierdzeń go dotyczy, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed zastosowaniem tego leku.

GHRYVELIN jest wskazany do stosowania jako jednodawkowy test diagnostyczny. Brak jest dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania i działania macymoreliny w trakcie długotrwałego stosowania.

Konieczność potencjalnego powtórzenia badania w przypadku wczesnego etapu choroby

Jeżeli niedobór hormonu wzrostu u osoby dorosłej rozpoczął się niedawno i jeśli jest on wynikiem urazu w części mózgu zwanej podwzgórzem, wynik badania może być negatywny pomimo występowania choroby. W takiej sytuacji może być wymagane powtórzenie testu.

Dzieci i młodzież

Produktu GHRYVELIN nie wolno stosować u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat, ponieważ dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tych grupach.

GHRYVELIN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje leki mogące zmieniać rytm serca, takie jak:

- leki przeciwpsychotyczne (takie jak chloropromazyna, haloperydol)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń (antybiotyki takie jak erytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna)
- leki korygujące rytm serca (leki przeciwarytmiczne, takie jak amiodaron, prokainamid, chinidyna lub sotalol)
- wszelkie inne leki, które mogą wydłużać odstęp QT lub wywoływać *torsade de pointes*

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje leki mogące zwiększać rozkład macymoreliny, takie jak specjalne leki stosowane w leczeniu:

- napadów padaczkowych/padaczki (karbamazepina, eslikarbazepina, fosfentyoina, okskarbazepina, fenobarbital, fentyoina, prymidon)
- zaburzeń snu (modafinil, pitolisant)
- łagodnych i umiarkowanych epizodów depresyjnych (dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*))
- mukowiscydozy (lumafaktor)
- zakażeń (antybiotyki takie jak ryfabutyna, rifampicyna)

- HIV (efawirenz, newirapina)
- cukrzycy typu 2 (pioglitazon)
- nowotworów (dabrafenib, enzalutamid)

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje leki mogące wpływać na dokładność testu diagnostycznego: Unikać równoległego stosowania z lekami:

- które mogą mieć bezpośredni wpływ na wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową: takimi jak somatostatyna, insulina, glikokortykoidy, kwas acetylosalicylowy, indometacyna
- które mogą zwiększać poziom hormonu wzrostu: takimi jak klonidyna, lewodopa, insulina
- które mogą osłabiać reakcję hormonu wzrostu na macymorelinę, takimi jak: atropina, propylotiouracyl, leki zawierające hormon wzrostu

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania produktu GHRYVELIN w okresie ciąży. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne, aby upewnić się, że nie są w ciąży w czasie wykonywania testu. W przypadku karmienia piersią lub zamiaru karmienia piersią nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka. Należy poradzić się lekarza, czy należy przerwać karmienie piersią, czy powstrzymać się od wykonania testu z wykorzystaniem macymoreliny.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

W związku ze stosowaniem produktu GHRYVELIN mogą wystąpić zawroty głowy. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

GHRYVELIN zawiera laktozę

Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że cierpi na nietolerancję niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku należy skonsultować się z lekarzem.

GHRYVELIN zawiera sól

Ten lek zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na saszetkę, czyli zasadniczo „nie zawiera sodu”.

3. Jak stosować lek GHRYVELIN

Przygotowanie i stosowanie produktu GHRYVELIN musi być nadzorowane przez personel medyczny. Na końcu niniejszej ulotki znajdują się instrukcje dotyczące sposobu przygotowania testu.

Opis zawarty w niniejszej ulotce ma na celu przekazanie pacjentowi informacji na temat procedury badania.

Należy pozostawać na czczo przez co najmniej 8 godzin przed podaniem produktu GHRYVELIN. W ciągu 24 godzin przed wykonaniem testu nie należy wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych. Można wypić do 100 ml wody niegazowanej w ciągu 1 godziny przed i 1 godziny po przyjęciu produktu GHRYVELIN.

Dawka

Zalecana dawka wynosi 0,5 mg produktu GHRYVELIN na kg masy ciała. Odpowiada to objętości 1 ml przygotowanej zawiesiny na kg masy ciała.

Należy wypić całą dawkę do testu w ciągu 30 sekund.

W celu pomiaru poziomu hormonu wzrostu pobiera się trzy próbki krwi, po jednej po upływie 45, 60 i 90 minut po przyjęciu dawki do wykonania testu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki produktu GHRYVELIN

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki produktu GHRYVELIN należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę. Możliwe działania niepożądane w przypadku przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, wymioty i biegunkę. W przypadku zaburzeń rytmu serca przeprowadzone zostanie monitorowanie zapisu EKG.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- gorzki lub metaliczny smak (zaburzenia smaku)
- zmęczenie
- ból głowy
- nudności
- zawroty głowy
- biegunka
- uczucie gorąca

Te działania niepożądane są w większości łagodne, krótkotrwałe i zazwyczaj szybko ustępują bez leczenia.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- ból brzucha
- uczucie zimna
- głód
- kołatanie serca
- zwolnione bicie serca (bradykardia zatokowa)
- senność
- pragnienie
- drżenie
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmiany w zapisie EKG

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek GHRYVELIN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku zewnętrznym i saszetce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nieotwarta saszetka

Okres ważności saszetki wynosi 4 lata.

Odtworzona zawiesina

Po przygotowaniu zawiesinę należy zużyć w ciągu 30 minut.

Pozostałości zawiesiny muszą zostać zutylizowane przez lekarza lub pielęgniarkę zgodnie z lokalnymi przepisami.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek GHRYVELIN

- Substancją czynną jest macymorelina. Każda saszetka zawiera 60 mg macymoreliny (w postaci octanu). 1 ml zawiesiny odtworzonej zawiera 500 mikrogramów macymoreliny.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 pod „GHRYVELIN zawiera laktozę”), krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon (typ A), sacharyna sodowa dwuwodna i stearylofumarany sodu (patrz punkt 2 pod „GHRYVELIN zawiera sól”).

Jak wygląda GHRYVELIN i co zawiera opakowanie

GHRYVELIN ma postać białego lub prawie białego granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Każda saszetka zawiera 1817 mg granulatu. Każdy kartonik zawiera 1 saszetkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA I STOSOWANIA

Zawiesina musi być przygotowywana i podawana przez personel medyczny.

Niezbędne elementy: GHRYVELIN saszetka, woda z kranu w dekanterze, szklany lub przezroczysty pojemnik z tworzywa sztucznego z podziałką, urządzenie do mieszania, strzykawka z podziałką 50 ml bez igły, szklanka

Krok 1

Zważyć pacjenta.

Krok 2

Określić liczbę saszetek produktu GHRYVELIN potrzebnych do wykonania testu na podstawie masy ciała: dla pacjenta o masie ciała do 120 kg wymagana jest jedna saszetka, jeśli pacjent waży ponad 120 kg, wymagane będą dwie saszetki.

Krok 3

Dodać wymaganą objętość wody w szklanym lub przezroczystym pojemniku z tworzywa sztucznego z podziałką. Rozpuścić całą zawartość saszetki w wodzie: jedną saszetkę w 120 ml, dwie saszetki w 240 ml, stosownie do potrzeb.

Delikatnie mieszać zawiesinę przez 2 minuty (pozostanie niewielka ilość nierozpuszczonych cząstek nadająca zawiesinie lekką mętność). Zawiesinę należy mieszać do czasu, aż będzie lekko mętna, bez cząstek na dnie pojemnika. Zawiesinę należy ponownie wymieszać, kiedy część cząstek osadzi się na dnie pojemnika, na przykład po odstawieniu zawiesiny na pewien czas.

Krok 4

Określić objętość zawiesiny potrzebnej w przypadku zalecanej dawki macymoreliny wynoszącej 0,5 mg/kg. Objętość zawiesiny w ml odpowiada masie ciała pacjenta wyrażonej w kg. Na przykład w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg wymagane będzie 70 ml zawiesiny macymoreliny.

Zmierzyć wymaganą objętość przy użyciu strzykawki z podziałką o pojemności 50 ml bez igły.

Przenieść odmierzoną ilość do szklanki.

Krok 5

Podać pacjentowi do wypicia całą zawartość szklanki w ciągu 30 sekund.

Po przygotowaniu zawiesinę należy zużyć w ciągu 30 minut. Wszelkie pozostałości mieszaniny nie mogą być przechowywane i należy je zutylizować.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Krok 6

Pobrać próbki krwi żyłnej w celu oznaczenia hormonu wzrostu po upływie 45, 60 i 90 minut po podaniu.

Krok 7

Przygotować próbki osocza lub surowicy i przesłać do laboratorium w celu oznaczenia poziomu hormonu wzrostu.