

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensão oral em saqueta

## **2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA**

Cada saqueta contém 60 mg de macimorelina (sob a forma de acetato). 1 ml da suspensão reconstituída contém 500 microgramas de macimorelina.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Contém 1.691,8 mg de lactose mono-hidratada por saqueta.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Granulado para suspensão oral.

Granulado branco a esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

GHRYVELIN está indicado para o diagnóstico da deficiência em hormona do crescimento (DHC) em adultos (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

A utilização de GHRYVELIN deve ser supervisionada por um médico ou um profissional de saúde com experiência no diagnóstico da deficiência em hormona do crescimento.

#### Posologia

A dose é calculada com base no peso corporal do doente. A dose única recomendada da suspensão reconstituída é de 500 microgramas de macimorelina por kg de peso corporal.

A libertação de hormona do crescimento deve ser avaliada com três amostras de sangue colhidas aos 45, 60 e 90 minutos após a administração do medicamento.

*Interrupção da terapêutica com hormona do crescimento (HC) ou com medicamentos que afetam diretamente a secreção hipofisária de somatotropina*

Os doentes a receber terapêutica de substituição com hormona do crescimento (HC, somatotropina) ou a receber medicamentos que afetem diretamente a secreção hipofisária de somatotropina (por ex., análogos da somatostatina, clonidina, levopoda e agonistas da dopamina) devem ser aconselhados a interromper esse tratamento, pelo menos, 1 mês antes de receberem macimorelina. Estas substâncias podem conduzir a resultados não fiáveis de estimulação da HC (ver também secções 4.4 e 4.5).

*Compromisso renal e/ou hepático*

A segurança e a eficácia da macimorelina em doentes com compromisso renal e/ou hepático não foram estabelecidas (ver também secção 5.2). Não existem dados disponíveis. Se a macimorelina for administrada a doentes com compromisso renal e/ou hepático, não pode ser excluído um potencial aumento da concentração plasmática de macimorelina. Desconhece-se se isto pode afetar o intervalo QTc. Assim, podem indicar-se controlos por ECG antes da administração de macimorelina e 1 hora, 2 horas, 4 horas e 6 horas após a administração de macimorelina (ver também secção 4.4). Com base na compreensão atual, é improvável que este potencial diminua a especificidade do teste.

#### *Idosos*

A secreção de hormona do crescimento diminui normalmente com a idade. A eficácia da macimorelina em doentes com mais de 65 anos não foi estabelecida. Em doentes com até 60 anos de idade, o desempenho de diagnóstico da MAC e do TTI foi comparável. Na faixa etária 60-65 anos de idade, os dados limitados disponíveis não indicam a necessidade de um ponto-limite (cut-off) separado.

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia da macimorelina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver também secção 5.2). Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral.

O granulado de GHRYVELIN deve ser reconstituído com água e deve ser utilizado no prazo de 30 minutos após a preparação. A suspensão reconstituída deve ser administrada por via oral a doentes em jejum durante, pelo menos, 8 horas e que não tenham praticado exercício físico vigoroso 24 horas antes do teste, uma vez que ambos podem afetar os níveis de hormona do crescimento.

O número de saquetas necessárias baseia-se no peso corporal. Será necessária uma saqueta para um doente  $\leq 120$  kg, serão necessárias duas saquetas se o doente pesar mais de 120 kg. A totalidade do conteúdo de uma saqueta é dissolvida em 120 ml e duas saquetas são dissolvidas em 240 ml, conforme aplicável.

O volume de suspensão em ml necessário para a dose recomendada de macimorelina de 0,5 mg/kg é igual ao peso corporal do doente em kg. Por exemplo, um doente de 70 kg necessitará de 70 ml da suspensão de macimorelina.

#### *Avaliação da situação em jejum e ausência de exercício físico vigoroso anterior*

Antes de utilizar GHRYVELIN é importante garantir que o doente se encontra em jejum há, pelo menos, 8 horas e não tenha praticado exercício físico vigoroso 24 horas antes do teste, uma vez que ambos podem afetar os níveis de HC. Se qualquer uma destas condições não for satisfeita, o teste de estimulação da hormona do crescimento deve ser reagendado para um novo dia de teste.

Durante o teste, o doente deve permanecer em jejum até ao fim da colheita de sangue. É permitida a ingestão de líquidos não superior a 100 ml de água não gaseificada no prazo de 1 hora pré-dose, bem como no prazo de 1 hora pós-dose (ver secção 4.4).

#### Utilização a longo prazo

A macimorelina é indicada como um teste de diagnóstico de dose única. Não existe informação disponível sobre a segurança e os efeitos da macimorelina durante a utilização a longo prazo.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Interpretação dos resultados do teste de macimorelina

Estudos clínicos estabeleceram que um nível sérico de HC máxima estimulada inferior a 2,8 ng/ml (nos pontos temporais de 45, 60 e 90 minutos) após a administração de macimorelina confirma um diagnóstico de deficiência em hormona do crescimento em adultos. Tal como acontece com todos os testes de estimulação da HC, também os resultados do teste de macimorelina devem ser sempre interpretados com base nos resultados de todos os exames no âmbito do trabalho de diagnóstico de um doente.

A segurança e o desempenho de diagnóstico da macimorelina não foram estabelecidos para doentes com IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>. A libertação de HC induzida pela macimorelina foi menor em doentes com um IMC mais elevado. Em doentes com um IMC elevado até 40 kg/m<sup>2</sup>, o desempenho de diagnóstico da MAC e do TTI foi comparável.

O ponto-limite da macimorelina não foi estabelecido no período de transição da puberdade tardia para a maturação adulta completa. Em doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos, o desempenho de diagnóstico da MAC e do TTI foi comparável.

##### Prolongamento do intervalo QTc

Durante o desenvolvimento clínico, foram observadas duas anomalias transitórias no ECG de um indivíduo em teste e notificadas como reações adversas possivelmente graves. Estas alterações do ECG consistiram em anomalias da onda T e no prolongamento do intervalo QT.

A macimorelina causa um aumento de cerca de 11 ms no intervalo QT corrigido (QTc) através de um mecanismo desconhecido (ver também secção 5.1). O prolongamento do intervalo QT pode levar ao desenvolvimento de taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes*, com o risco de aumentar à medida que o grau de prolongamento aumenta. A utilização concomitante de medicamentos conhecidos por induzirem *torsades de pointes* deve ser evitada (ver também secção 4.5). A macimorelina deve ser utilizada com precaução em doentes com condição pro-arrítmica (por ex., antecedentes de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca ou prolongamento do intervalo QTc no ECG, definido como um QTc > 500 ms). Para esses doentes, podem indicar-se controlos por ECG antes da administração de macimorelina e 1 hora, 2 horas, 4 horas e 6 horas após a administração de macimorelina. Em doentes com síndrome do QT longo adquirido ou congénito conhecida e em doentes com antecedentes de *torsades de pointes*, a utilização de macimorelina só pode ser considerada numa unidade clínica cardiovascular.

##### Interrupção da terapêutica com hormona do crescimento (HC) ou com medicamentos que afetam diretamente a secreção hipofisária de somatotropina

Os doentes a receber terapêutica de substituição com hormona do crescimento (HC, somatotropina) ou com medicamentos que afetem diretamente a secreção hipofisária de somatotropina (por ex., análogos da somatostatina, clonidina, levopoda e agonistas da dopamina) devem ser aconselhados a descontinuar esse tratamento, pelo menos, 1 mês antes de receberem uma dose de teste de macimorelina. A HC exógena ou os medicamentos que afetam diretamente a hipófise podem influenciar a função somatotrófica da hipófise e conduzir a resultados de estimulação da HC não fiáveis (ver também secção 4.2 e secção 4.5).

##### Doentes com uma deficiência que afeta hormonas que não a hormona do crescimento (HC)

Os doentes com uma deficiência que afeta hormonas que não a HC (por ex., insuficiência adrenal, tireoideia e/ou gonadal, diabetes *insipidus*) devem receber terapêutica de substituição adequada das

outras hormonas deficientes antes de realizarem qualquer teste para verificar uma deficiência de estimulação da HC, para excluir uma falha de estimulação devida a uma deficiência de HC secundária.

#### Doentes com doença de Cushing ou a receber terapêutica glucocorticoide suprafisiológica

O hipercortisolismo tem um impacto significativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Assim, o desempenho de diagnóstico do teste pode ser afetado em doentes com doença de Cushing ou a receber terapêutica glucocorticoide suprafisiológica (por ex., administração sistémica de doses de hidrocortisona (ou o seu equivalente) superiores a 15 mg/m<sup>2</sup>/dia) e conduzir a resultados de teste falsos positivos.

#### Potencial para o aumento da biodisponibilidade oral e da concentração plasmática de macimorelina com a utilização de inibidores potentes da CYP3A4/P-gp

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com inibidores da CYP3A4/P-gp. Não é possível excluir um potencial para o aumento da biodisponibilidade oral e da concentração plasmática de macimorelina com a utilização de inibidores potentes da CYP3A4/P-gp. Desconhece-se se tais potenciais interações podem igualmente afetar o intervalo QTc (ver acima). Com base na compreensão atual, é improvável que este potencial diminua a especificidade do teste.

#### Potencial para resultados falsos positivos do teste com a utilização de indutores potentes da CYP3A4

A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 com GHRYVELIN pode diminuir significativamente os níveis plasmáticos de macimorelina, conduzindo, desta forma, a um resultado falso positivo (ver também secção 4.5). Os indutores potentes da CYP3A4 devem ser descontinuados e deve ser considerado um tempo de *washout* de cinco semividas de eliminação antes da administração do teste.

#### Potencial para resultados falsos negativos do teste na doença hipotalâmica de início recente

A deficiência em hormona do crescimento (HC) em adultos causada por uma lesão hipotalâmica pode não ser detetada no início do processo de doença. A macimorelina atua a jusante a partir do hipotálamo e a libertação de reservas armazenadas de HC da hipófise anterior estimulada pela macimorelina pode produzir um resultado falso negativo inicial quando a lesão envolve o hipotálamo. A repetição dos testes pode justificar-se nesta situação.

#### Informação sobre lactose e sódio

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência total de lactase devido à má absorção de glicose galactose não deve tomar este medicamento, a menos que o benefício esperado do teste supere claramente o risco potencial associado a uma ingestão máxima de 1.691,8 mg de lactose por saqueta.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por saqueta, ou seja, é essencialmente «isento de sódio».

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A macimorelina é metabolizada principalmente pela CYP3A4 *in vitro*.

A coadministração de um inibidor da CYP3A4 pode aumentar a concentração plasmática de macimorelina, o que, por sua vez, pode produzir níveis plasmáticos de HC mais elevados. Com base na compreensão atual, é improvável que isto diminua a especificidade do teste.

A administração de um indutor da CYP3A4 (tal como a carbamazepina, o dabrafenib, o efavirenz, a enzalutamida, a eslicarbazepina, a fosfenitoína, o lumacaftor, o modafinil, a nevirapina, a

oxcarbazepina, o fenobarbital, a fenitoína, a pioglitazona, o pitolisant, a primidona, a rifabutina, a rifampicina e o hipericão (*Hypericum perforatum*) pode reduzir as concentrações plasmáticas de macimorelina e afetar o desempenho de diagnóstico do teste, pelo que deve ser evitada. Recomenda-se um tempo de *washout* suficiente de cinco semividas de eliminação do indutor da CYP3A4 antes da administração do teste (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa em seres humanos.

#### Medicamentos que afetam a libertação da hormona do crescimento

Os seguintes medicamentos podem afetar a exatidão do teste de diagnóstico. Deve evitar-se a utilização concomitante com (ver também secção 4.2 e secção 4.4):

- Medicamentos que afetam diretamente a secreção hipofisária de hormona do crescimento (tais como a somatostatina, a insulina, os glucocorticoides e os inibidores da ciclooxigenase como o ácido acetilsalicílico ou a indometacina).
- Medicamentos que podem elevar transitoriamente as concentrações de hormona do crescimento (tais como a clonidina, a levodopa e a insulina).
- Medicamentos que podem atenuar a resposta da hormona do crescimento à macimorelina (tais como os antagonistas muscarínicos como a atropina, os medicamentos anti-tiroideus como o propiltiouracilo e os medicamentos de substituição de hormona de crescimento).

Os medicamentos de substituição de hormona do crescimento devem ser descontinuados, pelo menos, 1 mês antes da administração da macimorelina.

Recomenda-se um tempo de *washout* suficiente (cinco semividas de eliminação) dos medicamentos antes da administração da macimorelina.

#### Medicamentos com potencial para induzir *torsades de pointes*

Deve ser evitada a coadministração de macimorelina com medicamentos com potencial para induzir *torsades de pointes* (medicamentos antipsicóticos, por ex., a clorpromazina, o haloperidol, antibióticos (por ex., a moxifloxacina, a eritromicina, a claritromicina), antiarrítmicos da classe Ia (por ex., a quinidina) e da Classe III (por ex., a amiodarona, a procainamida, o sotalol) ou quaisquer outros medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*) (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos adequados no momento de administração da macimorelina.

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da macimorelina em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. A macimorelina não é recomendada durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se a macimorelina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente em amamentação. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção do teste de macimorelina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do teste para a mulher.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade em animais (ver secção 5.3) ou a fertilidade masculina e feminina.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de GHRYVELIN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas tonturas por alguns doentes que tomaram macimorelina. Caso um paciente relate tonturas como reação adversa, o doente deve ser instruído a não conduzir nem utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes associadas a GHRYVELIN notificadas no Estudo 052 (ver secção 5.1) em 154 doentes foram disgeusia (5%), cefaleia, fadiga, náuseas (cada 3%), tonturas (2%), bem como dor abdominal, diarreia, sensação de calor, sensação de frio, fome, palpitações, bradicardia sinusal, sonolência, sede, tremor e vertigens (cada 1%). Globalmente, as reações adversas notificadas foram principalmente de intensidade baixa e de curta duração, sem necessidade de um tratamento específico.

##### Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas no Estudo 052 encontram-se indicadas a seguir segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e segundo a frequência: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA                       | Frequentes                        | Pouco frequentes                 | Desconhecido                                   |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| Doenças do sistema nervoso                                 | Disgeusia (sabor amargo/metálico) | Sonolência                       |                                                |
|                                                            | Tonturas                          | Tremor                           |                                                |
|                                                            | Cefaleia                          |                                  |                                                |
| Afeções do ouvido e do labirinto                           |                                   | Vertigens                        |                                                |
|                                                            |                                   |                                  |                                                |
|                                                            |                                   |                                  |                                                |
| Cardiopatias                                               |                                   | Palpitações                      | Prolongament<br>o do<br>intervalo QT<br>no ECG |
|                                                            |                                   | Bradicardia sinusal              | Onda T anormal no ECG                          |
| Doenças gastrointestinais                                  | Náuseas                           | Dor abdominal                    |                                                |
|                                                            | Diarreia                          |                                  |                                                |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga<br>Sensação de calor       | Sensação de frio<br>Fome<br>Sede |                                                |

##### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Eletrofisiologia cardíaca*

Durante o desenvolvimento clínico, foram observadas duas anomalias transitórias no ECG de um indivíduo em teste e notificadas como reações adversas possivelmente graves. Estas alterações do ECG consistiram em anomalias da onda T e prolongamento do intervalo QT (ver também secção 4.4).

Os efeitos da macimorelina nos parâmetros do ECG foram investigados num estudo dedicado e exaustivo do intervalo QT de uma dose supraterapêutica de macimorelina (2 mg/kg) e num estudo de dose única ascendente que incluiu três níveis de dose de macimorelina (0,5 mg/kg, 1 mg/kg e 2 mg/kg). A macimorelina causa um aumento de cerca de 11 ms no intervalo QT corrigido (QTc) (ver secção 5.1). O mecanismo do prolongamento do QTcF observado é desconhecido.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existem recomendações específicas após a sobredosagem. Em caso de sobredosagem, devem ser aplicadas medidas sintomáticas e de suporte. Os outros efeitos indesejáveis possíveis em caso de sobredosagem podem incluir cefaleia, náuseas, vômitos e diarreia. Em doentes com um QTc > 500 ms, deve ser aplicada uma monitorização do ECG (ver secção 4.4 e 5.1).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes de diagnóstico, Testes da função hipofisária, código ATC: V04CD06

#### Mecanismo de ação

A macimorelina é um peptidomimético disponível por via oral com atividade secretagoga de hormona do crescimento (HC) semelhante à grelina. A macimorelina estimula a libertação de HC através da ativação dos recetores dos secretagogos da hormona do crescimento (GHSR) presentes na hipófise e no hipotálamo.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Estimulação da HC*

Em estudos de determinação da dose em indivíduos saudáveis, foi alcançada a estimulação máxima de secreção de HC após a administração de uma dose única de 0,5 mg/kg de macimorelina. Foram observados níveis máximos de HC aproximadamente 45 a 60 minutos após a administração de macimorelina.

Num estudo de diagnóstico que comparou a macimorelina com o teste de tolerância à insulina (TTI), as concentrações de HC estimulada após a macimorelina foram, em média, 1,4 vezes mais elevadas do que no TTI.

#### Eletrofisiologia cardíaca

Os efeitos da macimorelina nos parâmetros do ECG foram investigados num estudo dedicado e exaustivo do intervalo QT que investigou os efeitos de uma dose supraterapêutica de macimorelina (2 mg/kg, isto é, 4 vezes a dose recomendada), em comparação com placebo e com a moxifloxacina num desenho triplamente cruzado em 60 indivíduos saudáveis. Este estudo mostrou uma alteração



média basal e ajustada com placebo (intervalo de confiança de 95% unilateral superior) no QTcF de 9,6 ms (11,4 ms) 4 h pós-dose (ver também secção 4.4), que ocorreu após a concentração plasmática máxima média de macimorelina (0,5 h). Foi também observado um aumento semelhante no intervalo QTcF num estudo de dose única ascendente que incluiu três níveis de dose (0,5 mg/kg, 1 mg/kg e 2 mg/kg (2 vezes e 4 vezes a dose recomendada, respetivamente)). Todos os três níveis de dose estudados mostraram uma magnitude semelhante do prolongamento do QTcF no estudo exaustivo do intervalo QT, sugerindo uma ausência de alterações dependentes da dose. O mecanismo do prolongamento do QTcF observado é desconhecido.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de diagnóstico de GHRYVELIN foi estabelecida num estudo aleatorizado, aberto, de dose única, cruzado (AEZS-130-052), que comparou o nível de concordância entre os resultados do teste de macimorelina (MAC) e os resultados de teste de tolerância à insulina (TTI). Foram avaliados quatro grupos de indivíduos: três grupos de doentes adultos com probabilidades pré-teste diferentes de deficiência em hormona do crescimento (Grupo A (probabilidade elevada), Grupo B (probabilidade intermédia), Grupo C (probabilidade baixa) e indivíduos de controlo saudáveis (Grupo D)).

As concentrações séricas de HC foram medidas tanto para o teste TTI como para o teste MAC aos 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração. O teste seria considerado positivo (ou seja, diagnóstico de deficiência em hormona do crescimento (DHC)) se o nível sérico máximo de HC observado após a estimulação fosse inferior ao ponto-limite pré-especificado de 2,8 ng/ml para o teste MAC ou 5,1 ng/ml para o TTI.

Os níveis de HC foram determinados centralmente com o ensaio IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

O nível de concordância negativa e positiva entre os resultados do TTI e do teste MAC foi utilizado para avaliar o desempenho do teste MAC. A concordância negativa é a percentagem de indivíduos com um TTI negativo (ou seja, os indivíduos que não têm DHC segundo o TTI) que também têm um teste MAC negativo. Com um nível elevado de concordância negativa, o teste MAC não irá diagnosticar erradamente um indivíduo sem DHC segundo o TTI como tendo DHC. A concordância positiva é a percentagem de indivíduos com um TTI positivo (ou seja, os indivíduos que têm DHC segundo o TTI) que também têm um teste de macimorelina positivo. Com um nível elevado de concordância positiva, o teste MAC não irá diagnosticar erradamente um indivíduo com DHC segundo o TTI como não tendo DHC.

Foram estimadas a sensibilidade e a especificidade de ambos os testes de estimulação da hormona do crescimento (GHST), tendo-se assumido todos os indivíduos com probabilidade elevada de DHCA do Grupo A como «verdadeiros» indivíduos com DHCA e todos os indivíduos saudáveis correspondentes do Grupo D como «verdadeiros» indivíduos negativos à DHCA.

### *Resultados*

Foram submetidos cento e cinquenta e sete (157) indivíduos a, pelo menos, um dos dois testes neste estudo; 59% eram homens, 41% eram mulheres e 86% eram de origem branca. A idade média era de 41 anos (intervalo: 18 - 66 anos) e o índice de massa corporal de 27,5 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 16 – 40 kg/m<sup>2</sup>). Foram disponibilizados dados relativos a ambos os testes para 140 indivíduos; 38 (27%) no Grupo A, 37 (26%) no Grupo B, 40 (29%) no Grupo C e 25 (18%) no Grupo D. Um em cada 154 testes MAC (0,6%) realizados falhou devido a um erro técnico e 27 em 157 TTI (17,2%) falharam porque não foi possível alcançar a indução de hipoglicemia grave (ou seja, o estímulo).

As estimativas de uma concordância negativa e positiva entre MAC e TTI na população global do estudo foram de 94% e 74%, com limites inferiores do intervalo de confiança de 95% de 85% e 63%, respetivamente. A concordância negativa e positiva entre MAC e TTI em indivíduos com risco intermédio ou baixo (Grupos B e C) foi de 93% e 61%, com limites inferiores do intervalo de confiança de 95% de 80% e 43%, respetivamente. Estes resultados baseiam-se nos valores de pico de HC (concentrações máximas de HC em todos os pontos temporais de medição).

As estimativas pontuais relativas à sensibilidade variaram entre 0,87 a 0,90 para o MAC e 0,97 a 1,0 para o TTI, dependendo da inclusão ou exclusão de dados de indivíduos do Grupo A não correspondidos, respetivamente. Para ambos os GHST, a especificidade estimada foi de 0,96, independentemente dos dados de inclusão/exclusão de indivíduos do Grupo A não correspondidos.

A repetibilidade foi testada num subconjunto de 34 indivíduos submetidos a dois testes MAC. Foi observada uma concordância entre o resultado do primeiro teste e do segundo teste em 31 casos (91,2%).

#### Análise *post-hoc* com um ponto-limite de 3,0 ng/ml para o TTI

Foi realizada uma análise exploratória sobre o desempenho do teste MAC com base num ponto-limite do TTI de 3,0 ng/ml. As estimativas de uma concordância negativa e positiva foram de 95% e 86%, com limites inferiores do intervalo de confiança de 95% de 87% e 75%, respetivamente. A repetibilidade foi de 97%. As estimativas pontuais relativas à sensibilidade e especificidade foram de 87% e 96% dos indivíduos do Grupo A não correspondidos, respetivamente.

Tanto os *endpoints* coprimários como os *endpoints* predefinidos no Estudo 052 (limite inferior do IC de 95% para uma concordância negativa  $\geq 75\%$ , limite inferior do IC de 95% para uma concordância positiva  $\geq 70\%$ ) são cumpridos quando se utiliza um ponto-limite de TTI de 3,0 ng/ml e o ponto-limite predefinido para o MAC de 2,8 ng/ml.

#### População pediátrica

A EMA diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com GHRYVELIN em um ou mais subgrupos da população pediátrica no diagnóstico da deficiência em hormona do crescimento (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### Idosos

A farmacodinâmica da macimorelina não foi suficientemente avaliada na população idosa com > 65 anos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

A macimorelina foi absorvida rapidamente e observaram-se concentrações plasmáticas máximas de macimorelina ( $C_{\text{máx}}$ ) aproximadamente 30 minutos a 1 hora e 10 minutos após a administração oral de 0,5 mg/kg de macimorelina após jejum durante, pelo menos, 8 horas. Uma refeição líquida diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC da macimorelina em 0,42 e 0,5 vezes, respetivamente.

A biodisponibilidade oral pode ser limitada (entre outros) pelo metabolismo de primeira passagem através da CYP3A4 (ver secção 4.5).

#### Distribuição

A macimorelina liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas diminui com o aumento das concentrações de 78% a 0,1  $\mu\text{M}$  para 62% a 10  $\mu\text{M}$ . Na concentração clinicamente relevante de 0,1  $\mu\text{M}$  ( $C_{\text{máx}}$  clínica = 11,2 ng/ml = aprox. 0,02  $\mu\text{M}$ ), a fração não ligada de macimorelina no plasma humano é de 22%.

#### Biotransformação

A CYP3A4 é a principal enzima a metabolizar a macimorelina. Os estudos para detetar os metabolitos da macimorelina não identificaram quaisquer metabolitos.

### Eliminação

Um estudo *in vitro* de microsomas hepáticos humanos mostrou que a CYP3A4 é a principal enzima a metabolizar a macimorelina.

A macimorelina foi eliminada com uma semivida terminal média ( $t_{1/2}$ ) de 4,1 horas.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A macimorelina demonstrou uma libertação dependente da dose de HC após administração oral. Demonstrou-se que uma dose de 0,5 mg/kg de macimorelina induz a libertação máxima de HC. A libertação máxima de HC foi observada em concentrações plasmáticas de macimorelina de  $\geq 7$  ng/ml.

### Populações especiais

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética da macimorelina em doentes pediátricos ou em doentes com compromisso renal ou hepático. Estão apenas disponíveis dados limitados de farmacocinética em idosos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não revelam riscos específicos para o ser humano. Não foram realizados estudos para avaliar a carcinogenicidade e os efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada  
Sílica coloidal anidra  
Crospovidona tipo A  
Sacarina sódica di-hidratada  
Fumarato sódico de estearilo

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Saqueta fechada

O prazo de validade de uma saqueta é de 4 anos.

#### Suspensão reconstituída

A suspensão deve ser administrada no prazo de 30 minutos após a preparação.  
A suspensão residual deve ser eliminada de acordo com os regulamentos locais.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma saqueta de LDPE/Alu/LDPE/papel contendo 1.817 mg de granulado colocada numa caixa de cartão.

Cada caixa de cartão contém 1 saqueta.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A suspensão deve ser preparada e administrada por um profissional de saúde.

Elementos necessários: Saqueta de GHRYVELIN, água da torneira em decantador, recipiente de vidro graduado ou de plástico transparente, dispositivo de agitação, seringa graduada de 50 ml sem agulha, copo

### **Passo 1**

Pese o doente.

### **Passo 2**

Determine o número de saquetas de teste necessárias com base no peso corporal: será necessária uma saqueta para um doente que pese até 120 kg, serão necessárias duas saquetas se o doente pesar mais de 120 kg.

### **Passo 3**

Adicione o volume de água necessário num recipiente de vidro graduado ou de plástico transparente. Dissolva a totalidade do conteúdo da saqueta em água: uma saqueta em 120 ml, duas saquetas em 240 ml, conforme aplicável.

Agite suavemente a suspensão durante 2 minutos (permanecerá uma pequena quantidade de partículas não dissolvidas, dando uma suspensão ligeiramente turva). A suspensão deve ser agitada até ficar ligeiramente turva e sem partículas no fundo do recipiente. A suspensão deve ser novamente agitada quando algumas partículas se depositarem no fundo do recipiente, por exemplo, após a suspensão ficar em repouso durante algum tempo.

### **Passo 4**

Determine o volume de suspensão necessário para a dose recomendada de macimorelina de 0,5 mg/kg. O volume de suspensão em ml corresponde ao peso corporal do doente em kg. Por exemplo, um doente de 70 kg necessitará de 70 ml da suspensão de macimorelina.

Meça o volume necessário, utilizando uma seringa graduada de 50 ml sem agulha.

Transfira a quantidade medida para um copo.

### **Passo 5**

Dê a beber ao doente a totalidade do conteúdo do copo no prazo de 30 segundos.

A suspensão deve ser utilizada no prazo de 30 minutos após a preparação. Qualquer suspensão remanescente não deve ser armazenada e deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**Passo 6**

Colha as amostras de sangue venoso para determinação da hormona do crescimento aos 45, 60 e 90 minutos após a administração.

**Passo 7**

Prepare as amostras de plasma ou de soro e envie-as para um laboratório para determinação da hormona do crescimento.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1337/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 de janeiro de 2019  
Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismuellerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Alemanha

#### **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

#### **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de PSURs para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de fármaco vigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensão oral em saqueta  
macimorelina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saqueta contém 60 mg de macimorelina (sob a forma de acetato).  
1 ml da suspensão reconstituída contém 500 microgramas de macimorelina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral

1 saqueta (1,817 mg de granulado)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral após reconstituição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Suspensão reconstituída:

A suspensão deve ser utilizada no prazo de 30 minutos após a preparação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1337/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensão oral  
macimorelina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Contém 60 mg de macimorelina (sob a forma de acetato)  
Após reconstituição: 500 microgramas de macimorelina/ml

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral em saqueta  
1.817 mg de granulado

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral após reconstituição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Suspensão reconstituída:  
A suspensão deve ser utilizada no prazo de 30 minutos após a preparação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1337/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **GHRYVELIN 60 mg granulado para suspensão oral em saqueta** macimorelina

**Leia com atenção todo este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é GHRYVELIN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber GHRYVELIN
3. Como tomar GHRYVELIN
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar GHRYVELIN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é GHRYVELIN e para que é utilizado**

O medicamento contém uma substância ativa chamada macimorelina. A macimorelina atua como uma hormona natural e faz com que a hipófise liberte a hormona do crescimento para a corrente sanguínea.

GHRYVELIN é utilizado em adultos para testar a capacidade do organismo em produzir hormona do crescimento. É utilizado quando o seu médico pensa que pode não ter hormona do crescimento suficiente (deficiência em hormona do crescimento em adultos). Não se trata de um tratamento para doentes que não têm hormona do crescimento suficiente. É um teste que ajuda o seu médico a diagnosticar esta doença.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber GHRYVELIN**

##### **Não deve receber GHRYVELIN**

- se tem alergia à macimorelina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber GHRYVELIN.

##### **Advertências e precauções**

Para garantir que os resultados do teste são fiáveis, é necessário que siga as regras seguintes:

- Jejum - não deve comer pelo menos 8 horas antes do teste, e durante o teste.
- Exercício físico - evitar atividade física intensa 24 horas antes do teste.
- Beber - é permitido 100 ml de água sem gás no prazo de 1 hora antes, bem como no prazo de 1 hora após a ingestão de macimorelina.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se:

- foi recentemente tratado com hormona do crescimento (somatotropina) ou com medicamentos que afetam a secreção de hormona do crescimento pela hipófise. Deve interromper esse tratamento, pelo menos, 1 mês antes do teste.

- foi recentemente tratado para a doença de Cushing (perturbação que resulta em níveis elevados da hormona cortisol) ou se está a receber uma dose elevada do medicamento hidrocortisona, o teste pode conduzir a resultados falsos positivos.
- o seu organismo carece de outras hormonas, por ex., cortisol, tiroide ou hormonas sexuais, vasopressina (na diabetes *insipidus*), estas devem ser adequadamente substituídas antes da realização do teste da deficiência em hormona do crescimento. Outras deficiências hormonais, se não tratadas, podem conduzir a resultados imprecisos no teste de estimulação da hormona do crescimento.
- tem uma doença cardíaca ou problemas com o seu ritmo cardíaco (incluindo síndrome do QT longo adquirido ou congénito conhecida ou antecedentes das chamadas taquicardias tipo *torsades de pointes*). GHRYVELIN pode causar alterações no ECG (eletrocardiograma), incluindo o prolongamento do intervalo QT, que estão associadas a um aumento do risco de arritmias. Se ocorrerem, essas alterações seriam limitadas em tempo útil e de curta duração.

Se alguma destas situações se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber este medicamento.

GHRYVELIN é indicado como um teste de diagnóstico de dose única. Não existe informação disponível sobre a segurança e os efeitos da macimorelina durante a utilização a longo prazo.

#### Potencial necessidade de repetição do teste na doença em fase inicial

Se a deficiência em hormona do crescimento em adultos começou recentemente e se deve a uma lesão numa parte do cérebro denominada hipotálamo, então o resultado do teste pode ser negativo, embora tenha a doença. Nesse caso, pode ser necessária uma repetição do teste.

#### **Crianças e adolescentes**

GHRYVELIN não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia nestes grupos não foram ainda estabelecidas.

#### **Outros medicamentos e GHRYVELIN**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que podem alterar o seu ritmo cardíaco, tais como:

- medicamentos para o tratamento de psicose (tais como clorpromazina, haloperidol)
- medicamentos para o tratamento de infeções (antibióticos tais como eritromicina, claritromicina, moxifloxacina)
- medicamentos para corrigir o ritmo cardíaco (medicamentos antiarrítmicos tais como a amiodarona, a procainamida, a quinidina ou o sotalol)
- quaisquer outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT ou induzir *torsades de pointes*

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que possam aumentar a degradação da macimorelina, tais como medicamentos específicos para o tratamento de:

- convulsões/epilepsia (carbamazepina, eslicarbazepina, fosfenitoína, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona)
- perturbações do sono (modafinil, pitolisant)
- episódios depressivos ligeiros a moderados (hipericão (*Hypericum perforatum*))
- fibrose cística (lumacaftor)
- infeções (antibióticos tais como rifabutina, rifampicina)
- VIH (efavirenz, nevirapina)
- diabetes tipo 2 (pioglitazona)
- cancro (dabrafenib, enzalutamida)



Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que possam afetar a exatidão do teste de diagnóstico. Evite a utilização simultânea com medicamentos:

- que possam influenciar diretamente a secreção de hormona do crescimento pela hipófise, tais como somatostatina, insulina, glucocorticoides, ácido acetilsalicílico, indometacina
- que possam aumentar os níveis de hormona do crescimento, tais como clonidina, levodopa, insulina
- que possam reduzir a resposta da hormona do crescimento à macimorelina, tais como a atropina, o propiltiouracilo, medicamentos de substituição de hormona do crescimento

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou está a planear engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes receber este medicamento. GHRYVELIN não é recomendado durante a gravidez. Se é uma mulher que pode engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes para garantir que não está grávida no momento do teste. Se estiver a amamentar ou tenciona amamentar, não pode ser excluído um risco para o lactente. Pergunte ao seu médico se deve interromper a amamentação ou abster-se de realizar o teste de macimorelina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Podem ocorrer tonturas com GHRYVELIN. Se isto acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

### **GHRYVELIN contém lactose**

Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **GHRYVELIN contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por saqueta, ou seja, é essencialmente «isento de sódio».

## **3. Como tomar GHRYVELIN**

A preparação e utilização de GHRYVELIN devem ser supervisionadas por um profissional de saúde. No final deste folheto informativo são fornecidas instruções sobre como preparar o teste.

A descrição neste folheto informativo destina-se a informá-lo sobre o procedimento de realização do teste.

Deve estar em jejum durante, pelo menos, 8 horas antes de receber GHRYVELIN. Não pode realizar exercício físico vigoroso 24 horas antes do teste. Pode beber até 100 ml de água sem gás no prazo de 1 hora antes e no prazo de 1 hora após a ingestão de GHRYVELIN.

### **Dose**

A dose recomendada é de 0,5 mg de GHRYVELIN por kg de peso corporal. Isto corresponde a um volume de 1 ml da suspensão preparada por kg de peso corporal.

Deve beber a dose de teste completa no prazo de 30 segundos.

Ser-lhe-ão colhidas três amostras de sangue para medir a hormona do crescimento, cada amostra aos 45, 60 e 90 minutos após tomar a dose de teste.

### **Se receber mais GHRYVELIN do que deveria**

Se receber mais GHRYVELIN do que deveria, fale com o seu médico ou enfermeiro. Os efeitos secundários possíveis em caso de sobredosagem podem incluir dor de cabeça, náuseas, vômitos e diarreia. Caso tenha perturbações do ritmo cardíaco, será realizada uma monitorização por ECG.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- sabor amargo ou metálico (disgeusia)
- cansaço
- dor de cabeça
- sensação de enjoo (náuseas)
- tonturas
- diarreia
- sensação de calor

Estes efeitos secundários são essencialmente ligeiros, de curta duração, e geralmente desaparecem rapidamente sem tratamento.

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- dor abdominal
- sensação de frio
- fome
- palpitações
- frequência cardíaca inferior ao normal (bradicardia sinusal)
- sonolência
- sede
- tremor
- vertigens

**Frequência desconhecida** (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- alterações no eletrocardiograma (ECG)

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar GHRYVELIN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.  
Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

##### Saqueta fechada

O prazo de validade de uma saqueta é de 4 anos.

##### Suspensão reconstituída

A suspensão deve ser tomada no prazo de 30 minutos após a preparação.

Qualquer suspensão remanescente deve ser eliminada pelo seu médico ou enfermeiro de acordo com os regulamentos locais.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **O que contém GHRYVELIN**

- A substância ativa é a macimorelina. Cada saqueta contém 60 mg de macimorelina (sob a forma de acetato). 1 ml da suspensão reconstituída contém 500 microgramas de macimorelina.
- Os outros componentes são: lactose mono-hidratada (ver secção 2 em «GHRYVELIN contém lactose»), sílica anidra coloidal, crospovidona tipo A, sacarina sódica di-hidratada e fumarato sódico de estearilo (ver secção 2 em «GHRYVELIN contém sódio»).

### **Qual o aspeto de GHRYVELIN e conteúdo da embalagem**

GHRYVELIN apresenta-se sob a forma de granulado branco a esbranquiçado para suspensão oral. Cada saqueta contém 1.817 mg de granulado. Cada caixa de cartão contém 1 saqueta.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

## **INSTRUÇÕES PARA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO**

### **A suspensão deve ser preparada e administrada por um profissional de saúde.**

Elementos necessários: Saqueta de GHRYVELIN, água da torneira em decantador, recipiente de vidro graduado ou de plástico transparente, dispositivo de agitação, seringa graduada de 50 ml sem agulha, copo

Passo 1

Pese o doente.

Passo 2

Determine o número de saquetas GHRYVELIN necessárias com base no peso corporal: será necessária uma saqueta para um doente que pese até 120 kg, serão necessárias duas saquetas se o doente pesar mais de 120 kg.

#### Passo 3

Adicione o volume de água necessário num recipiente de vidro graduado ou de plástico transparente. Dissolva a totalidade do conteúdo da saqueta em água: uma saqueta em 120 ml, duas saquetas em 240 ml, conforme aplicável.

Agite suavemente a suspensão durante 2 minutos (permanecerá uma pequena quantidade de partículas não dissolvidas, dando uma suspensão ligeiramente turva). A suspensão deve ser agitada até ficar ligeiramente turva e sem partículas no fundo do recipiente. A suspensão deve ser novamente agitada quando algumas partículas se depositarem no fundo do recipiente, por exemplo, após a suspensão ficar em repouso durante algum tempo.

#### Passo 4

Determine o volume de suspensão necessário para a dose recomendada de macimorelina de 0,5 mg/kg. O volume de suspensão em ml corresponde ao peso corporal do doente em kg. Por exemplo, um doente de 70 kg necessitará de 70 ml da suspensão de macimorelina.

Meça o volume necessário, utilizando uma seringa graduada de 50 ml sem agulha.

Transfira a quantidade medida para um copo.

#### Passo 5

Dê a beber ao doente a totalidade do conteúdo do copo no prazo de 30 segundos.

A suspensão deve ser utilizada no prazo de 30 minutos após a preparação. Qualquer suspensão remanescente não deve ser armazenada e deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

#### Passo 6

Colha as amostras de sangue venoso para determinação da hormona do crescimento aos 45, 60 e 90 minutos após a administração.

#### Passo 7

Prepare as amostras de plasma ou de soro e envie-as para um laboratório para determinação da hormona do crescimento.