

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GHRYVELIN 60 mg granule pentru suspensie orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține 60 mg macimorelină (sub formă de acetat). 1 ml de suspensie reconstituită conține 500 micrograme de macimorelină.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Conține lactoză monohidrat 1 691,8 mg per plic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.

Granule de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

GHRYVELIN este indicat pentru diagnosticarea deficitului de hormon de creștere (GHD) la adulți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea Macimorelinei trebuie supravegheată de un medic sau de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea deficitului de hormon de creștere.

Doze

Doza se calculează pe baza greutatei corporale a pacientului. Doza unică recomandată pentru suspensia reconstituită este de 500 micrograme de macimorelină pe kg greutate corporală.

Eliberarea hormonului de creștere trebuie evaluată cu trei probe de sânge recoltate la 45, 60 și 90 de minute după administrarea medicamentului.

Oprirea terapiei cu hormon de creștere (GH) sau cu medicamente care afectează direct secreția de somatotropină a hipofizei

Pacienților care urmează terapie de substituție cu hormon de creștere (GH, somatotropină) sau tratament cu medicamente care afectează direct secreția de somatotropină a hipofizei (de exemplu, analogi de somatostatina, clonidina, levodopa și agoniști ai dopaminei) trebuie să li se recomande să oprească acest tratament cu cel puțin o lună înainte de administrarea macimorelinei. Aceste substanțe pot duce la rezultate incerte privind stimularea GH (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

Insuficiență renală și/sau hepatică

Siguranța și eficacitatea macimorelinei la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică nu au fost stabilite (vezi și pct. 5.2). Nu sunt disponibile date. Dacă macimorelina se administrează la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, nu poate fi exclus potențialul de creștere a concentrației plasmatice de macimorelină. Nu se știe dacă acest lucru poate afecta intervalul QTc. Prin urmare, pot fi indicate controale ECG anterior administrării de macimorelină și la 1 oră, 2 ore, 4 ore și 6 ore după administrarea macimorelinei (vezi și pct. 4.4.). Pe baza cunoștințelor disponibile în prezent, acest potențial este puțin probabil să reducă specificitatea testului.

Vârstnici

În mod normal, secreția hormonului de creștere scade cu vârsta. Eficacitatea macimorelinei la pacienți cu vârsta peste 65 de ani nu a fost stabilită. La pacienții cu vârsta până în 60 de ani, performanțele de diagnostic ale MAC și ITT au fost comparabile. La grupa de vârstă 60-65 de ani, datele limitate disponibile nu indică necesitatea unei valori de prag separate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea macimorelinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi și pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Granulele de GHRYVELIN se reconstituie cu apă și trebuie utilizate în decurs de 30 de minute după preparare. Suspensia reconstituită trebuie administrată oral pacienților care au fost în repaus alimentar cel puțin 8 ore și care nu au efectuat exerciții fizice intense 24 de ore înainte de test, întrucât ambele pot afecta nivelurile hormonului de creștere.

Numărul de plicuri necesare pentru test depinde de greutatea corporală. Pentru un pacient ≤ 120 kg va fi necesar un plic, dacă pacientul cântărește mai mult de 120 kg vor fi necesare două plicuri. Conținutul complet al unui plic se dizolvă în 120 ml, iar două plicuri se dizolvă în 240 ml, după caz.

Volumul de suspensie, exprimat în ml, necesar pentru doza recomandată de macimorelină de 0,5 mg/kg este egal cu greutatea corporală a pacientului exprimată în kg. De exemplu, un pacient de 70 kg va avea nevoie de 70 ml de suspensie de macimorelină.

Evaluarea stării de repaus alimentar și a lipsei de exerciții fizice intense anterior testului

Înainte de utilizarea de GHRYVELIN este important să se asigure că pacientul este în stare de repaus alimentar de cel puțin 8 ore și că nu a făcut exerciții fizice intense 24 de ore înainte de test, întrucât ambele pot afecta nivelurile de GH. Dacă una dintre aceste condiții nu este îndeplinită, testul de stimulare a hormonului de creștere trebuie reprogramat pentru o nouă zi de testare.

În timpul testului, pacientul trebuie să stea nemâncat până la terminarea prelevării probelor de sânge. Este permis un aport de lichide de cel mult 100 ml de apă necarbonată în decurs de 1 oră înainte de administrarea dozei, precum și în decurs de 1 oră după administrarea dozei (vezi pct. 4.4).

Utilizarea de lungă durată

Macimorelina este indicată ca test diagnostic cu doză unică. Nu sunt disponibile informații privind siguranța și efectele macimorelinei în timpul utilizării de lungă durată.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Interpretarea rezultatelor testului cu macimorelină

Studiile clinice au stabilit că un nivel maxim al GH seric stimulat de sub 2,8 ng/ml (la momentele 45, 60 și 90 de minute) după administrarea macimorelinei confirmă diagnosticul de deficit de hormon de creștere. La fel ca în cazul tuturor testelor de stimulare a GH, și rezultatele testului cu macimorelină trebuie interpretate întotdeauna pe baza rezultatului tuturor investigațiilor diagnostice efectuate pentru un pacient.

Siguranța și performanța de diagnostic ale macimorelinei nu au fost stabilite pentru pacienții cu indice de masă corporală (IMC) > 40 kg/m². Eliberarea de GH indusă de macimorelină a fost mai scăzută la pacienții cu IMC mai mare. La pacienții cu IMC de până la 40 kg/m², performanțele de diagnostic ale MAC și ITT au fost comparabile.

Valoarea de prag pentru macimorelină nu a fost stabilită în perioada de tranziție de la finalul pubertății până la atingerea maturității complete. La pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, performanțele de diagnostic ale MAC și ITT au fost comparabile.

Prelungirea intervalului QTc

În timpul dezvoltării clinice, au fost observate două anomalii ECG tranzitorii la un subiect testat și au fost raportate ca posibile reacții adverse grave. Aceste anomalii ECG au constat în anomalii ale undei T și prelungirea intervalului QT.

Macimorelina cauzează o creștere de aproximativ 11 ms în intervalul QT corectat (QTc) printr-un mecanism necunoscut (vezi și pct. 5.1). Prelungirea intervalului QT poate duce la dezvoltarea tahicardiei ventriculare de tipul torsadei vârfurilor cu creșterea riscului odată cu creșterea prelungirii. Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu medicamente cunoscute a induce torsada vârfurilor (vezi și pct. 4.5). Macimorelina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmice (de exemplu, antecedente de infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau interval QTc prelungit pe ECG, definit ca QTc > 500 ms). Pentru acești pacienți, pot fi indicate controale ECG anterior administrării de macimorelină și la 1 oră, 2 ore, 4 ore și 6 ore după administrarea de macimorelină. La pacienții cu sindrom de interval QT lung congenital sau dobândit cunoscut și la pacienții cu antecedente de torsadă a vârfurilor, utilizarea de macimorelină poate fi considerată doar într-o clinică cardiovasculară.

Oprirea terapiei cu hormon de creștere (GH) sau cu medicamente care afectează direct secreția de somatotropină a hipofizei

Pacienților care urmează terapie de substituție cu hormon de creștere (GH, somatotropină) sau tratament cu medicamente care afectează direct secreția de somatotropină a hipofizei (de exemplu, analogi de somatostatină, clonidină, levodopa și agoniști ai dopaminei) trebuie să li se recomande să oprească acest tratament cu cel puțin o lună înainte de administrarea dozei de testare de macimorelină. GH exogen sau medicamentele care afectează direct hipofiza pot influența funcția somatotropică a hipofizei și pot duce la rezultate incerte privind stimularea GH (vezi și pct. 4.2 și 4.5).

Pacienți cu un deficit care afectează alți hormoni decât hormonul de creștere (GH)

Pacienții cu un deficit care afectează alți hormoni decât GH (de exemplu, insuficiență suprarenală, tiroidiană și/sau gonadică, diabet insipid) trebuie să li se aplice o substituție adecvată cu ceilalți hormoni deficitari înainte de a se realiza testarea prin stimulare pentru deficitul de GH, pentru a exclude eșecul stimulării din cauza unui deficit de GH secundar.

Pacienții cu boala Cushing sau aflați în terapie cu doze suprafiziologice de glucocorticoizi

Hipercorticismul are un impact semnificativ asupra axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Prin urmare, performanța de diagnostic a testului poate fi afectată la pacienții cu boala Cushing sau la cei

aflați în terapie cu doze suprafiziologice de glucocorticoizi [de exemplu, administrare sistemică de doze de hidrocortizon (sau a unui echivalent al acestuia) care depășește 15 mg/m²/zi] și poate duce la rezultate fals pozitive ale testului.

Potențial de creștere a biodisponibilității orale și a concentrației plasmatice de macimorelină în asociere cu utilizarea inhibitorilor puternici de CYP3A4/P-gp

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase în asociere cu inhibitorii de CYP3A4/P-gp.

Nu poate fi exclus un potențial de creștere a biodisponibilității orale și a concentrației plasmatice de macimorelină în asociere cu inhibitorii puternici de CYP3A4/P-gp. Nu se știe dacă aceste interacțiuni potențiale pot afecta și intervalul QTc (vezi mai sus). Pe baza cunoștințelor disponibile în prezent, acest potențial este puțin probabil să reducă specificitatea testului.

Potențial de rezultate fals pozitive ale testului în asociere cu utilizarea inductorilor puternici de CYP3A4

Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici de CYP3A4 cu GHRYVELIN poate reduce semnificativ nivelurile plasmatice ale macimorelinei, ducând astfel la un rezultat fals pozitiv (vezi și pct. 4.5). Inductorii CYP3A4 trebuie opriți și trebuie avută în vedere o perioadă de eliminare egală cu de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare înainte de administrarea testului.

Potențial de rezultate fals negative ale testului la debutul recent al bolii hipotalamice

Este posibil ca deficitul de hormon de creștere (GH) la adulți cauzat de o leziune hipotalamică să nu poată fi detectat timpuriu în evoluția bolii. Macimorelina acționează în aval față de hipotalamus și eliberarea stimulată de macimorelină a rezervelor de GH depozitați din hipofiza anterioară poate produce un rezultat timpuriu fals negativ atunci când leziunea implică hipotalamusul. În această situație poate fi justificată repetarea testării.

Informații despre lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu tulburări ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu pot lua acest medicament decât dacă beneficiile preconizate ale testului depășesc net riscul asociat cu administrarea a maximum 1 691,8 mg de lactoză per plic.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Macimorelina este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4 *in vitro*.

Administrarea concomitentă a unui inhibitor de CYP3A4 poate crește concentrația plasmatică de macimorelină, iar aceasta la rândul ei poate determina niveluri plasmatice de GH mai mari. Pe baza cunoștințelor disponibile în prezent, acest lucru este puțin probabil să reducă specificitatea testului.

Administrarea unui inductor de CYP3A4 [cum sunt carbamazepină, dabrafenib, efavirenz, enzalutamidă, eslicarbazepină, fosfenitoină, lumacaftor, modafinil, nevirapină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, pioglitazonă, pitolisant, primidonă, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*)] poate reduce concentrațiile plasmatice de macimorelină și poate afecta performanța de diagnostic a testului și, prin urmare, trebuie evitată. Se recomandă o perioadă de eliminare suficientă egală cu de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a inductorului de CYP3A4 înainte de administrarea testului (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase la om.

Medicamente care afectează eliberarea hormonului de creștere

Următoarele medicamente pot afecta acuratețea testului diagnostic. Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu (vezi și pct. 4.2 și pct. 4.4):

- medicamente care afectează direct secreția de hormon de creștere a hipofizei (cum sunt somatostatina, insulina, glucocorticoizi și inhibitori de ciclooxigenază, precum acid acetilsalicilic sau indometacina);
- medicamente care pot mări tranzitoriul concentrațiile hormonului de creștere (cum sunt clonidina, levodopa și insulina);
- medicamente care pot diminua răspunsul hormonului de creștere la macimorelina [cum sunt antagoniștii muscarinici (atropina), medicamentele antitiroidiene (propiltiouracil) și medicamentele care conțin hormon de creștere].

Medicamentele care conțin hormon de creștere trebuie oprite cu cel puțin 1 lună înainte de administrarea de macimorelina.

Se recomandă o perioadă de eliminare a medicamentului suficientă (de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare) înainte de administrarea de macimorelina.

Medicamente cu potențial de inducere a torsadei vârfurilor

Administrarea concomitentă de macimorelina cu medicamente cu potențial de inducere a torsadei vârfurilor [medicamente antipsihotice (de exemplu, clorpromazina, haloperidol), antibiotice (de exemplu, moxifloxacina, eritromicina, claritromicina), antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidina) și din clasa III (de exemplu, amiodaronă, procainamidă, sotalol) sau alte medicamente care pot induce torsada vârfurilor] trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate la momentul când se va administra macimorelina.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea de macimorelina la femeigravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Macimorelina nu este recomandată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă macimorelina sau metaboliții ei se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugar. Trebuie luată decizia de a opri alăptarea sau de a se abține de la testul cu macimorelina, ținându-se cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul testului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind fertilitatea masculină sau feminină la animale (vezi pct. 5.3) sau la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

GHRYVELIN are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unii pacienți care au luat macimorelina au raportat amețeli. În cazul în care un pacient raportează amețeli ca reacție adversă, pacientul trebuie sfătuit să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu GHRYVELIN raportate în studiul 052 (vezi pct. 5.1) la 154 de pacienți au fost disgeuzie (5 %), cefalee, oboseală, greață (3 % fiecare), amețelă (2 %), precum și durere abdominală, diaree, senzație de căldură, senzație de frig, foame, palpitații, bradicardie sinusală, somnolență, sete, tremor și vertij (1 % fiecare). În general, reacțiile adverse raportate au fost în cele mai multe cazuri de intensitate ușoară și de scurtă durată fără a necesita un tratament specific.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiul 052 sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (gust amar/metalic)	Somnolență	
	Amețeli	Tremor	
	Cefalee		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	
Tulburări cardiace		Palpitații	Prelungirea intervalului QT pe ECG
		Bradycardie sinusală	Valori anormale ale undei T pe ECG
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Durere abdominală	
	Diaree		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală Senzație de căldură	Senzație de frig Foame Sete	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Electrofiziologie cardiacă

În timpul dezvoltării clinice, au fost observate două anomalii ECG tranzitorii la un subiect testat și au fost raportate ca posibile reacții adverse grave. Aceste anomalii ECG au constat în anomalii ale undei T și prelungirea intervalului QT (vezi și pct. 4.4).

Efectele macimorelinei asupra parametrilor ECG au fost investigate într-un studiu specific aprofundat cu privire la intervalul QT cu o doză unică supraterapeutică de macimorelină (2 mg/kg) și într-un studiu cu doză unică crescătoare, care a inclus trei niveluri ale dozei de macimorelină (0,5 mg/kg, 1 mg/kg și 2 mg/kg). Macimorelina cauzează o creștere de aproximativ 11 ms în intervalul QT

corectat (QTc) (vezi pct. 5.1). Mecanismul pentru prelungirea observată a intervalului QTcF nu este cunoscut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt prezentate recomandări specifice după supradozaj. În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri simptomatice și de susținere. Eventualele reacții adverse în caz de supradozaj pot include cefalee, greață, vărsături și diaree. La pacienții cu un interval QTc > 500 ms, trebuie utilizată monitorizarea ECG (vezi pct. 4.4 și 5.1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți de diagnostic, teste pentru evaluarea funcției hipofizare, cod ATC: V04CD06

Mecanism de acțiune

Macimorelina este un peptidomimetic cu disponibilitate orală cu activitate secretagogă a hormonului de creștere (GH) similară grelinei. Macimorelina stimulează eliberarea GH prin activarea receptorilor secretagogi ai hormonului de creștere (GHSR) prezenți în hipofiză și în hipotalamus.

Efecte farmacodinamice

Stimularea GH

În studiile de stabilire a dozei pe subiecți sănătoși, stimularea maximă a secreției de GH a fost obținută în urma administrării unei doze unice de 0,5 mg/kg macimorelină. Nivelurile maxime de GH au fost observate la aproximativ 45-60 de minute după administrarea macimorelinei.

Într-un studiu diagnostic care a comparat macimorelina cu testul de toleranță la insulină (ITT) concentrațiile de GH stimulate după administrarea macimorelinei au fost în medie de 1,4 ori mai mari decât în cazul ITT.

Electrofiziologie cardiacă

Efectele macimoreliei asupra parametrilor ECG au fost investigate într-un studiu specific aprofundat cu privire la intervalul QT care a examinat într-un model încrucișat cu 3 permutări, cu 60 de subiecți sănătoși, efectele unei doze supraterapeutice de macimorelină (2 mg/kg, adică de 4 ori doza recomandată) în comparație cu placebo și cu moxifloxacină. Acest studiu a demonstrat o modificare medie a QTcF față de momentul inițial și corectată față de placebo (interval de încredere 95 % unilateral mărginit superior) de 9,6 ms (11,4 ms) la 4 h după administrarea dozei (vezi și pct. 4.4), care a apărut după concentrația plasmatică maximă de macimorelină (0,5 h). O creștere similară a intervalului QTcFa fost observată și într-un studiu cu doză unică crescătoare, care a cuprins trei niveluri ale dozei [0,5 mg/kg, 1 mg/kg și 2 mg/kg (de 2 ori și respectiv de 4 ori doza recomandată)]. Toate cele trei niveluri ale dozelor studiate au indicat o magnitudine similară a prelungirii intervalului QTcF în studiul aprofundat cu privire la intervalul QT, sugerând absența modificărilor dependente de doză. Mecanismul pentru prelungirea observată a intervalului QTcF nu este cunoscut.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea de diagnostic a Macimorelinei a fost stabilită într-un studiu randomizat, deschis, cu doză unică, de tip încrucișat (AEZS-130-052) care a comparat nivelul de concordanță între rezultatele testului cu macimorelină (MAC) și rezultatele testului de toleranță la insulină (ITT). Au fost evaluate patru grupuri de persoane: trei grupe de pacienți adulți cu diferite probabilități de existență a deficitului de hormon de creștere înainte de realizarea testului [grupa A (probabilitate mare), grupa B (probabilitate intermediară), grupa C (probabilitate mică)] și subiecții sănătoși din grupa de control (grupa D).

Atât pentru ITT, cât și pentru testul MAC, concentrațiile serice de GH au fost măsurate la 30, 45, 60 și 90 de minute după administrare. Testul a fost considerat pozitiv [adică deficit de hormon de creștere (GHD) diagnosticat] dacă nivelul seric maxim de GH observat după stimulare a fost mai mic decât valoarea de prag prestabilită de 2,8 ng/ml pentru testul MAC sau de 5,1 ng/ml pentru ITT.

Nivelurile de GH au fost determinate centralizat cu testul IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK).

Nivelul de concordanță negativ și pozitiv între rezultatele ITT și cele ale testului MAC a fost utilizat pentru a evalua performanța testului MAC. Concordanța negativă reprezintă procentul de subiecți cu ITT negativ (adică cei care nu au GHD conform ITT) și la care testul MAC este tot negativ. Cu un nivel ridicat al concordanței negative, testul MAC nu va diagnostica greșit un individ, care nu are GHD conform ITT, ca având GHD. Concordanța pozitivă reprezintă procentul de subiecți cu ITT pozitiv (adică cei care au GHD conform ITT) și la care testul cu macimorelină este tot pozitiv. Cu un nivel ridicat al concordanței pozitive, testul MAC nu va diagnostica greșit un individ, care are GHD conform ITT, ca neavând GHD.

Au fost estimate sensibilitatea și specificitatea pentru ambele teste de stimulare a hormonului de creștere (GHST), considerând toți subiecții AGHD cu probabilitate mare din grupa A ca fiind subiecți AGHD „autentici” și toți subiecții sănătoși din grupa D ca fiind subiecți negativi AGHD „autentici”.

Rezultate

157 de subiecți au făcut cel puțin unul din cele două teste din acest studiu, 59 % au fost bărbați, 41 % femei și 86 % de origine albă. Vârsta mediană a fost de 41 de ani (interval: 18-66 de ani), iar indicele masei corporale de 27,5 kg/m² (interval: 16-40 kg/m²). Datele privind ambele teste au fost disponibile pentru 140 de subiecți; 38 (27 %) din grupa A, 37 (26 %) din grupa B, 40 (29 %) din grupa C și 25 (18 %) din grupa D. Unul din cele 154 de teste MAC (0,6 %) realizate nu a reușit din cauza unei erori tehnice și 27 din cele 157 ITT (17,2 %) realizate nu au reușit pentru că inducerea hipoglicemiei severe (adică stimulul) nu s-a putut obține.

Estimările pentru concordanța negativă și pozitivă între MAC și ITT la toți pacienții cuprinși în studiu au fost de 94 % și 74 %, cu limite inferioare ale intervalului de încredere 95 % de 85 % și respectiv 63 %. Concordanțele negativă și pozitivă între MAC și ITT la subiecții cu risc intermediar sau mic (grupele B și C) au fost de 93 % și 61 %, cu limite inferioare al intervalului de încredere 95 % de 80 % și respectiv 43 %. Aceste rezultate se bazează pe valorile GH maxime (concentrațiile GH maxime la toate momentele de evaluare măsurate).

Estimările punctuale pentru sensibilitate au variat între 0,87 și 0,90 pentru MAC și între 0,97 și 1,0 pentru ITT, în funcție de includerea sau de excluderea datelor de la subiecții din grupa A. Pentru ambele GHST, specificitatea estimată a fost de 0,96, indiferent de includerea/excluderea datelor de la subiecții din grupa A.

Repetabilitatea a fost testată pe o subgrupă de 34 de subiecți care au fost supuși la două teste MAC. Concordanța între rezultatele primului test și ale celui de-al doilea test a fost observată în 31 de cazuri (91,2 %).

Analiza post-hoc a valorii de prag de 3,0 ng/ml pentru ITT

A fost realizată o analiză exploratorie privind performanța MAC pe baza unei valori de prag de 3,0 ng/ml pentru ITT. Estimările pentru concordanța negativă și pozitivă au fost de 95 % și de 86 % cu limite inferioare ale intervalului de încredere 95 % de 87 % și respectiv 75 %. Repetabilitatea a fost de 97 %. Estimările punctuale pentru sensibilitate și specificitate au fost 87 % și respectiv 96 % din subiecții din grupa A.

Sunt satisfăcute ambele criterii de evaluare principale compuse astfel cum sunt prestabilite în studiul 052 (limita inferioară a ÎI 95 % pentru concordanța negativă ≥ 75 %, limita inferioară a ÎI 95 % pentru concordanța pozitivă ≥ 70 %) atunci când se utilizează o valoare de prag de 3,0 ng/ml pentru ITT și valoarea de prag predefinită de 2,8 ng/ml pentru MAC.

Copii și adolescenți

EMA a suspendat temporar obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu GHRYVELIN la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru diagnosticarea deficitului de hormon de creștere (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârstnici

Farmacodinamica macimorelinei nu a fost evaluată suficient la populația cu vârsta > 65 de ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Macimorelina a fost absorbită rapid și concentrațiile plasmatice maxime de macimorelină (C_{max}) au fost observate la aproximativ 30 de minute până la 1 oră și 10 minute după administrarea orală a 0,5 mg/kg de macimorelină după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore. O masă lichidă a scăzut C_{max} și ASC pentru macimorelină de 0,42 ori și respectiv de 0,5 ori.

Biodisponibilitatea orală poate fi limitată (printre altele) de metabolizarea la primul pasaj prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Distribuție

Macimorelina se leagă moderat de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice scade cu creșterea concentrațiilor de la 78 % la 0,1 μM la 62 % la 10 μM . La o concentrație relevantă din punct de vedere clinic de 0,1 μM (C_{max} clinic = 11,2 ng/ml = aprox. 0,02 μM), fracția liberă de macimorelină din plasma umană este de 22 %.

Metabolizare

CYP3A4 este enzima majoră responsabilă pentru metabolizarea macimorelinei. Studiile pentru detectarea metaboliților macimorelinei nu au identificat niciun metabolit.

Eliminare

Un studiu *in vitro* realizat cu microzomi hepatici umani a demonstrat că CYP3A4 este enzima principală pentru metabolizarea macimorelinei.

Macimorelina a fost eliminată cu un timp mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de 4,1 ore.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Macimorelina a demonstrat o eliberare a GH dependentă de doză după administrarea orală. S-a demonstrat că o doză de 0,5 mg/kg de macimorelină induce eliberarea maximă de GH. Eliberarea maximă de GH s-a observat la concentrații plasmatice ale macimorelinei ≥ 7 ng/ml.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua farmacocinetica macimorelinei la pacienții copii sau adolescenți sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Sunt disponibile doar date limitate de farmacocinetică la vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice de siguranță din studii farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Nu au fost realizate studii pentru a evalua cancerigenitatea și efectele asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Cros повідonă tip A
Zaharinat de sodiu dihidrat
Fumarat de stearil de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Plic nedeschis

Perioada de valabilitate a unui plic este de 4 ani.

Suspensie reconstituită

Suspensia trebuie administrată în decurs de 30 de minute după preparare.
Suspensia rămasă trebuie aruncată conform reglementărilor locale.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umezeală.
A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un plic de LDPE/Al/LDPE/hârtie care conține 1 817 mg granule, introdus într-o cutie de carton.

Fiecare cutie de carton conține 1 plic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Suspensia trebuie preparată și administrată de un profesionist din domeniul sănătății.

Articole necesare: Plic cu GHRYVELIN, apă de la robinet în cană, recipient gradat din sticlă sau din plastic transparent, dispozitiv de amestecare, seringă gradată de 50 ml fără ac, pahar

Pasul 1

Cântăriți pacientul.

Pasul 2

Determinați numărul de plicuri necesare pentru test pe baza greutateii corporale: va fi necesar un plic pentru un pacient care cântărește până în 120 kg, vor fi necesare două plicuri dacă pacientul cântărește mai mult de 120 kg.

Pasul 3

Adăugați volumul de apă necesar în recipientul gradat din sticlă sau din plastic transparent. Dizolvați întregul conținut al plicului în apă: un plic în 120 ml, două plicuri în 240 ml, după caz.

Amestecați suspensia ușor timp de 2 minute (va rămâne o cantitate mică de particule nedizolvate care va face suspensia să arate ușor turbure). Suspensia trebuie amestecată până când rămâne ușor turbure fără particule pe fundul recipientului. Suspensia trebuie amestecată din nou dacă pe fundul recipientului se depun particule, de exemplu după ce suspensia este lăsată nemișcată o anumită perioadă de timp.

Pasul 4

Determinați volumul de suspensie necesar pentru doza recomandată de macimorelină de 0,5 mg/kg. Volumul de suspensie exprimat în ml este egal cu greutatea corporală a pacientului exprimată în kg. De exemplu, un pacient de 70 kg va avea nevoie de 70 ml de suspensie de macimorelină.

Măsurați volumul necesar folosind o seringă gradată de 50 ml fără ac.

Transferați cantitatea măsurată într-un pahar.

Pasul 5

Dați-i pacientului să bea conținutul complet al paharului în 30 de secunde.

Suspensia trebuie utilizată în decurs de 30 de minute după preparare. Orice suspensie rămasă nu trebuie păstrată și trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pasul 6

Prelevați probe de sânge venos pentru determinarea hormonului de creștere la 45, 60 și 90 de minute după administrare.

Pasul 7

Preparați probe de plasmă sau ser și trimiteți-le la laborator pentru determinarea hormonului de creștere.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1337/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 ianuarie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța RPAS**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR-ului trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

GHRYVELIN 60 mg granule pentru suspensie orală în plic
macimorelină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 60 mg macimorelină (sub formă de acetat).
1 ml de suspensie reconstituită conține 500 micrograme de macimorelină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală

1 plic (1 817 mg granule)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală după reconstituire.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umezeală.

Suspensie reconstituită:

Suspensia trebuie utilizată în decurs de 30 de minute după preparare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1337/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GHRYVELIN 60 mg granule pentru suspensie orală
macimorelină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Conține 60 mg macimorelină (sub formă de acetat)
După reconstituire: 500 micrograme de macimorelină/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală în plic
1 817 mg granule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală după reconstituire.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Suspensie reconstituită:
Suspensia trebuie utilizată în decurs de 30 de minute după preparare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1337/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

GHRYVELIN 60 mg granule pentru suspensie orală în plic macimorelină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este GHRYVELIN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra GHRYVELIN
3. Cum se administrează GHRYVELIN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GHRYVELIN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este GHRYVELIN și pentru ce se utilizează

Medicamentul conține o substanță activă numită macimorelină. Macimorelina acționează ca un hormon natural și determină glanda hipofiză să elibereze hormonul de creștere în fluxul sanguin.

GHRYVELIN se utilizează la adulți pentru a testa capacitatea organismului de a produce hormonul de creștere. Medicamentul se utilizează când medicul consideră că este posibil să nu aveți cantități suficiente de hormon de creștere (deficit de hormon de creștere la adult). Acesta nu este un tratament pentru pacienții care nu au cantități suficiente de hormon de creștere. Acesta este un test care îl ajută pe medicul dumneavoastră să diagnosticheze această afecțiune.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra GHRYVELIN

Nu trebuie să vi se administreze GHRYVELIN

- dacă sunteți alergic la macimorelină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze GHRYVELIN.

Atenționări și precauții

Pentru a se asigura că rezultatele testului sunt fiabile, trebuie să urmați regulile de mai jos:

- Repaus alimentar – nu mâncați timp de cel puțin 8 ore înainte de test și în timpul testului.
- Exerciții fizice – evitați activitatea fizică intensă cu 24 de ore înainte de test.
- Consum de băuturi – puteți să beți până la 100 ml de apă plată în decurs de 1 oră înainte de administrarea macimorelinei, precum și în decurs de 1 oră după administrare.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați fost tratat recent cu hormon de creștere (somatotropină) sau cu medicamente care afectează secreția hormonului de creștere de către glanda hipofiză. Trebuie să opriți acest tratament cu cel puțin 1 lună înainte de test;
- ați fost tratat recent pentru boala Cushing (o tulburare care determină niveluri ridicate ale hormonului cortizol) sau dacă vi se administrează o doză mare de medicament care conține hidrocortizon, testul poate duce la rezultate fals pozitive;
- organismului dumneavoastră îi lipsește un alt hormon, de exemplu cortizol, hormoni tiroidieni sau sexuali, vasopresină (în diabetul insipid), acesta trebuie substituit în mod corespunzător înainte de testarea pentru deficitul de hormon de creștere. Dacă deficitul altor hormoni nu este tratat poate duce la rezultate inexacte la testul de stimulare a hormonului de creștere;
- aveți o boală de inimă sau probleme de ritm cardiac (inclusiv sindrom de interval QT lung congenital sau dobândit sau antecedente de tahicardie, așa numitele torsade ale vârfurilor). GHRYVELIN poate determina modificări ale ECG (electrocardiogramei), inclusiv prelungirea intervalului QT care sunt asociate cu o creștere a riscului de aritmii. În cazul în care apar, aceste modificări ar trebui să fie limitate în timp și să nu dureze mult.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.

GHRYVELIN este indicat ca test diagnostic cu doză unică. Nu sunt disponibile informații privind siguranța și efectele macimorelinei în timpul utilizării de lungă durată.

Posibila retestare necesară în boala timpurie

Dacă deficitul de hormon de creștere la adult a debutat recent și dacă are drept cauză o leziune într-o secțiune a creierului numită hipotalamus, atunci rezultatul testului poate fi negativ chiar dacă aveți această boală. În această situație, poate fi necesară repetarea testului.

Copii și adolescenți

GHRYVELIN nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, întrucât siguranța și eficacitatea la aceste grupe nu au fost încă stabilite.

GHRYVELIN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care vă pot modifica ritmul cardiac, cum sunt:

- medicamente pentru tratarea psihozei (cum sunt clorpromazină, haloperidol)
- medicamente pentru tratarea infecțiilor (antibiotice cum sunt eritromicină, claritromicină, moxifloxacină)
- medicamente pentru corectarea ritmului cardiac (antiaritmice cum sunt amiodaronă, procainamidă, chinidină sau sotalol)
- alte medicamente care pot prelungi intervalul QT sau pot induce torsada vârfurilor

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care ar putea intensifica descompunerea macimorelinei, cum sunt medicamente specifice pentru tratarea:

- crizelor convulsive/epilepsiei (carbamazepină, eslicarbazepină, fosfenitoină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă)
- tulburării de somn (modafinil, pitolisant)
- episoadelor depresive ușoare până la moderate [sunătoare (*Hypericum perforatum*)]
- fibrozei chistice (lumacaftor)
- infecțiilor (antibiotice, cum sunt rifabutină, rifampicină)
- HIV (efavirenz, nevirapină)
- diabetului zaharat de tip 2 (pioglitazonă)

- cancerului (dabrafenib, enzalutamidă)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care pot afecta acuratețea testului diagnostic. Evitați utilizarea simultană cu medicamente:

- care pot avea o influență directă asupra secreției hormonului de creștere de către glanda hipofiză: cum sunt somatostatina, insulina, glucocorticoizi, acid acetilsalicilic, indometacină
- care pot mări nivelurile hormonului de creștere: cum sunt clonidina, levodopa, insulina
- care pot reduce răspunsul hormonului de creștere la macimorelină, cum sunt: atropină, propiltiouracil, medicamente care conțin hormon de creștere

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. GHRYVELIN nu este recomandată în timpul sarcinii. Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente pentru a vă asigura că nu sunteți gravidă la momentul testului. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, nu poate fi exclus un risc pentru sugar. Întrebați medicul dacă trebuie să opriți alăptarea sau să vă abțineți de la testul cu macimorelină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pot apărea amețeli în asociere cu GHRYVELIN. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

GHRYVELIN conține lactoză

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

GHRYVELIN conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează GHRYVELIN

Prepararea și utilizarea Macimorelinei trebuie supravegheate de un profesionist din domeniul sănătății. La sfârșitul acestui prospect sunt prezentate instrucțiuni privind modul de pregătire a testului.

Descrierea din acest prospect este destinată informării dumneavoastră cu privire la procedura de testare.

Nu trebuie să mâncați cel puțin 8 ore înainte de a vi se administra GHRYVELIN. Nu trebuie să faceți exerciții fizice intense 24 de ore înainte de test. Puteți bea până la 100 ml de apă plată în decurs de 1 oră înainte de administrarea de GHRYVELIN și în decurs de 1 oră după administrare.

Doză

Doza recomandată este de 0,5 mg GHRYVELIN pe kg greutate corporală.

Aceasta corespunde unui volum de 1 ml de suspensie preparată pe kg greutate corporală.

Trebuie să beți toată doza de test în 30 de secunde.

Vi se vor lua trei probe de sânge pentru măsurarea hormonului de creștere, câte o probă la 45, 60 și 90 de minute după ce ați luat doza de test.

Dacă vi se administrează mai multă GHRYVELIN decât trebuie

Dacă vi se administrează mai multă GHRYVELIN decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Eventualele reacții adverse în cazuri de supradozaj pot include cefalee, greață, vărsături și diaree. În cazul în care aveți tulburări de ritm cardiac, veți fi monitorizat ECG.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- gust amar sau metalic (disgeuzie)
- oboseală
- dureri de cap
- greață
- amețeli
- diaree
- senzație de căldură

Aceste reacții adverse sunt în cea mai mare parte ușoare, nu durează mult și de obicei dispar repede fără tratament.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- durere abdominală
- senzație de frig
- foame
- palpitații
- frecvență cardiacă mai mică decât de obicei (bradicardie sinusală)
- somnolență
- sete
- tremor
- vertij

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- modificări pe electrocardiogramă (ECG)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează GHRYVELIN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umezeală.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

Plic nedeschis

Perioada de valabilitate a unui plic este de 4 ani.

Suspensie reconstituită

Suspensia trebuie luată în decurs de 30 de minute după preparare.

Orice suspensie rămasă trebuie aruncată de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală conform reglementărilor în vigoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține GHRYVELIN

- Substanța activă este macimorelină. Fiecare plic conține 60 mg macimorelină (sub formă de acetat). 1 ml de suspensie reconstituită conține 500 micrograme de macimorelină.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat (vezi pct. 2 la „GHRYVELIN conține lactoză”), dioxid de siliciu coloidal anhidru, crospovidonă tip A, zaharinat de sodiu dihidrat și fumarat de stearil de sodiu (vezi pct. 2 la „GHRYVELIN conține sodiu”).

Cum arată GHRYVELIN și conținutul ambalajului

GHRYVELIN se prezintă sub forma unor granule de culoare albă până la aproape albă pentru suspensie orală. Fiecare plic conține 1 817 mg granule. Fiecare cutie de carton conține 1 plic.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Atnahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danemarca

Fabricantul

Aeterna Zentaris GmbH

Weismüllerstrasse 50

D-60314 Frankfurt am Main

Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

INSTRUCȚIUNI DE PREPARARE ȘI UTILIZARE

Suspensia trebuie preparată și administrată de un profesionist din domeniul sănătății.

Articole necesare: Plic cu GHRYVELIN, apă de la robinet în cană, recipient gradat din sticlă sau din plastic transparent, dispozitiv de amestecare, seringă gradată de 50 ml fără ac, pahar

Pasul 1

Cântăriți pacientul.

Pasul 2

Determinați numărul de plicuri de GHRYVELIN necesare pe baza greutății corporale: va fi necesar un plic pentru un pacient care cântărește până în 120 kg, vor fi necesare două plicuri dacă pacientul cântărește mai mult de 120 kg.

Pasul 3

Adăugați volumul de apă necesar în recipientul gradat din sticlă sau din plastic transparent. Dizolvați întregul conținut al plicului în apă: un plic în 120 ml, două plicuri în 240 ml, după caz.

Amestecați suspensia ușor timp de 2 minute (va rămâne o cantitate mică de particule nedizolvate care va face suspensia să arate ușor turbure). Suspensia trebuie amestecată până când rămâne ușor turbure fără particule pe fundul recipientului. Suspensia trebuie amestecată din nou dacă pe fundul recipientului se depun particule, de exemplu după ce suspensia este lăsată nemișcată o anumită perioadă de timp.

Pasul 4

Determinați volumul de suspensie necesar pentru doza recomandată de macimorelină de 0,5 mg/kg. Volumul de suspensie exprimat în ml este egal cu greutatea corporală a pacientului exprimată în kg. De exemplu, un pacient de 70 kg va avea nevoie de 70 ml de suspensie de macimorelină.

Măsurați volumul necesar folosind o seringă gradată de 50 ml fără ac.

Transferați cantitatea măsurată într-un pahar.

Pasul 5

Dați-i pacientului să bea conținutul complet al paharului în 30 de secunde.

Suspensia trebuie utilizată în decurs de 30 de minute după preparare. Orice suspensie rămasă nu trebuie păstrată și trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pasul 6

Prelevați probe de sânge venos pentru determinarea hormonului de creștere la 45, 60 și 90 de minute după administrare.

Pasul 7

Preparați probe de plasmă sau ser și trimiteți-le la laborator pentru determinarea hormonului de creștere.