

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

GHRIVELIN 60 mg zrnca za peroralno suspenzijo

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena vrečica vsebuje 60 mg macimorelina (v obliki acetata). 1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 500 mikrogramov macimorelina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebuje 1.691,8 mg laktoze monohidrata na vrečico.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Zrnca za peroralno suspenzijo.

Bela ali skoraj bela zrnca.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo GHRIVELIN je indicirano za diagnosticiranje pomanjkanja ravnega hormona (GHD, growth hormone deficiency) pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Uporabo zdravila GHRIVELIN mora nadzorovati zdravnik ali zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem pomanjkanja ravnega hormona.

#### Odmerjanje

Odmerek je odvisen od bolnikove telesne mase. Priporočeni enkratni odmerek rekonstituirane suspenzije je 500 mikrogramov macimorelina na kg telesne mase.

Izločanje ravnega hormona moramo ovrednotiti s tremi vzorci krvi, odvzetimi 45, 60 in 90 minut po dajanju zdravila.

*Prekinitev zdravljenja z ravnim hormonom (GH, growth hormone) ali zdravili, ki neposredno vplivajo na izločanje somatotropina iz hipofize*

Bolnikom na nadomestnem zdravljenju z ravnim hormonom (GH, somatotropinom) ali zdravili, ki neposredno vplivajo na izločanje somatotropina v hipofizi (npr. analogi somatostatina, klonidin, levodopa in agonisti dopamina), je treba svetovati, da prenehajo z zdravljenjem vsaj 1 mesec pred prejemanjem macimorelina. Te učinkovine lahko privedejo do nezanesljivih rezultatov stimulacije ravnega hormona (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

*Okvara ledvic in/ali jeter*

Varnosti in učinkovitosti macimorelina pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter niso dokazali (glejte tudi poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo. Če se macimorelin daje bolnikom z okvaro ledvic in/ali jeter, ni mogoče izključiti možnosti za zvišano raven macimorelina v plazmi. Ni znano, ali lahko to vpliva na interval QTc. Zato je lahko indicirana kontrola z EKG pred dajanjem macimorelina ter 1 uro, 2 uri, 4 ure in 6 ur po dajanju macimorelina (glejte tudi poglavje 4.4). Na podlagi trenutnega razumevanja to tveganje verjetno ne zmanjša specifičnosti preiskave.

#### *Starejše osebe*

Izločanje ravnega hormona se običajno zmanjšuje s starostjo. Učinkovitost macimorelina pri bolnikih, starejših od 65 let, ni bila dokazana. Pri bolnikih, starih do 60 let, je bila diagnostična uspešnost v skupinah MAC in ITT primerljiva. V starostni skupini od 60 do 65 let omejeni razpoložljivi podatki ne kažejo potrebe po specifični mejni vrednosti za preiskavo.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost macimorelina pri otrocih ter mladostnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo GHRYVELIN rekonstituiramo z vodo in ga uporabimo v 30 minutah po pripravi. Rekonstituirano suspenzijo damo peroralno bolnikom, ki so vsaj 8 ur tešči in ki niso izvajali napornih telesnih vaj 24 ur pred preiskavo, saj lahko oboje vpliva na raven ravnega hormona.

Število potrebnih vrečic zdravila je odvisno od telesne mase. Za bolnika z  $\leq 120$  kg potrebujemo eno vrečico, za bolnika s telesno maso nad 120 kg pa potrebujemo dve vrečici. Celotno vsebino vrečice raztopimo v 120 ml, dve vrečici pa raztopimo v 240 ml, kakor je ustrezno.

Volumen suspenzije v ml, ki je potreben za priporočeni odmerek macimorelina 0,5 mg/kg, je enak bolnikovi telesni masi v kg. Na primer, bolnik s 70 kg potrebuje 70 ml suspenzije macimorelina.

#### *Ocena teščnosti in odsotnosti predhodne naporne telesne vadbe*

Pred uporabo zdravila GHRYVELIN se morate prepričati, da je bolnik tešč vsaj 8 ur in da 24 ur pred preiskavo ni izvajal napornih telesnih vaj, saj lahko oboje vpliva na ravni ravnega hormona. Če kateri koli od teh pogojev ni izpolnjen, je treba preiskavo stimulacije ravnega hormona odložiti.

Med preiskavo mora bolnik ostati tešč do konca vzorčenja krvi. V 1 uri pred odmerkom je dovoljen vnos tekočine največ 100 ml negazirane vode. Enaka količina je dovoljena tudi v 1 uri po odmerku (glejte poglavje 4.4).

#### Dolgoročna uporaba

Macimorelin je indiciran za diagnostični test z enkratnim odmerkom. Podatki o varnosti in učinkih macimorelina pri dolgotrajni uporabi niso na voljo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Razlaga rezultatov preiskave z macimorelinom

Klinične študije so pokazale, da maksimalna stimulirana raven ravnega hormona v serumu, ki je po uporabi macimorelina nižja od 2,8 ng/ml (pri časovnih točkah 45, 60 in 90 minut), potrjuje diagnozo pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih bolnikih. Kot pri vseh preiskavah stimulacije ravnega hormona moramo rezultate preiskave z macimorelinom vedno razlagati z upoštevanjem rezultatov vseh preiskav v okviru diagnostične obravnave bolnika.

Varnost in diagnostična uspešnost macimorelina nista bili dokazani pri bolnikih z indeksom telesne teže (ITM) bolnikih z  $ITM > 40 \text{ kg/m}^2$ . Pri bolnikih z višjo vrednostjo ITM je bilo z macimorelinom inducirano izločanje ravnega hormona manjše. Pri bolnikih z visoko vrednostjo ITM do  $40 \text{ kg/m}^2$  je bila diagnostična uspešnost preiskav z MAC in ITT primerljiva.

Mejna vrednost za preiskavo z macimorelinom v prehodnem obdobju od pozne pubertete do odraslosti ni bila ugotovljena. Pri bolnikih, starih od 18 do 25 let, je bila diagnostična uspešnost preiskav z MAC in ITT primerljiva.

### Podaljšanje intervala QTc

Med kliničnim razvojem so pri enem preiskovancu opazili dve prehodni nepravilnosti na EKG in ju poročali kot resna morebitna neželena učinka. Ti nepravilnosti na EKG sta obsegali nenormalne valove T in podaljšanje intervala QT.

Macimorelin povzroči podaljšanje popravljenega intervala QT (QTc) za približno 11 ms z neznanim mehanizmom (glejte tudi poglavje 5.1). Podaljšanje intervala QT lahko privede do razvoja ventrikularne tahikardije vrste torsades de pointes, pri čemer se tveganje z naraščanjem podaljšanja intervala QT povečuje. Preprečiti moramo sočasno uporabo z zdravili, za katera je znano, da inducirajo torsades de pointes (glejte tudi poglavje 4.5). Macimorelin moramo uporabljati previdno pri bolnikih s proaritmичnim stanjem (npr. z miokardnim infarktom, srčnim popuščanjem ali podaljšanim intervalom QTc na EKG, opredeljenim kot  $QTc > 500 \text{ ms}$ , v anamnezi). Pri teh bolnikih je lahko indicirana kontrola z EKG pred dajanjem macimorelina ter 1 uro, 2 uri, 4 ure in 6 ur po dajanju macimorelina. Pri bolnikih z znanim prirojenim ali pridobljenim sindromom dolgega intervala QT in pri bolnikih s tahikardijo torsades de pointes v anamnezi se lahko dajanje macimorelina izvede le na kardiološkem kliničnem oddelku.

### Prekinitev zdravljenja z ravnim hormonom (GH) ali zdravili, ki neposredno vplivajo na izločanje somatotropina v hipofizi

Bolnikom na nadomestnem zdravljenju z ravnim hormonom (GH, somatotropinom) ali zdravili, ki neposredno vplivajo na izločanje somatotropina v hipofizi (npr. analogi somatostatina, klonidin, levodopa in agonisti dopamina), moramo svetovati, da prenehajo z zdravljenjem vsaj 1 mesec pred prejemanjem diagnostičnega odmerka macimorelina. Eksogeni ravnih hormoni ali zdravila, ki neposredno vplivajo na hipofizo, lahko vplivajo na somatotropno funkcijo hipofize in povzročijo nezanesljive rezultate stimulacije ravnega hormona (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.5).

### Bolniki s pomanjkanjem, ki vpliva na hormone, ki niso ravnih hormon

Pri bolnikih s pomanjkanjem, ki vplivajo na hormone, ki niso ravnih hormon (npr. insuficienca nadledvičnih žlez, ščitnice in/ali gonad, diabetes insipidus), moramo uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje z zadevnimi hormoni, preden izvedemo kakršno koli preiskavo za pomanjkanje ravnega hormona s stimulacijo, da izključimo neuspešno stimulacijo zaradi sekundarnega pomanjkanja ravnega hormona.

### Bolniki s Cushingovo boleznijo ali zdravljenjem s suprafiziološkimi odmerki glukokortikoidov

Hiperkortizolizem pomembno vpliva na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Zato je lahko pri bolnikih s Cushingovo boleznijo ali zdravljenjem s suprafiziološkimi odmerki glukokortikoidov (npr.

sistemskim dajanjem odmerkov hidrokortizona (ali njegovega ekvivalenta) več kot 15 mg/m<sup>2</sup>/dan) diagnostična uspešnost testa slabša in lahko vodi do lažno pozitivnih rezultatov testa.

#### Možnost povečane peroralne biološke uporabnosti in koncentracije macimorelina v plazmi pri uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/P-gp

Študij medsebojnega delovanja z zaviralci CYP3A4/P-gp niso izvedli.

Možnosti povečane peroralne biološke uporabnosti in koncentracije macimorelina v plazmi pri uporabi močnih zaviralcev CYP3A4/P-gp ni mogoče izključiti. Ni znano, ali lahko takšne potencialne interakcije vplivajo tudi na interval QTc (glejte zgoraj). Na podlagi trenutnega razumevanja to tveganje verjetno ne zmanjša specifičnosti preiskave.

#### Možnost lažno pozitivnih rezultatov testa pri uporabi močnih induktorjev CYP3A4

Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 z zdravilom GHRYVELIN lahko znatno zmanjša koncentracije macimorelina v plazmi in tako povzroči lažno pozitiven rezultat (glejte tudi poglavje 4.5). Uporabo močnih induktorjev CYP3A4 moramo prekiniti in pred dajanjem diagnostičnega zdravila zagotoviti obdobje izpiranja v trajanju petih razpolovnih dob izločanja.

#### Možnost lažno pozitivnih rezultatov testa pri nedavnem pojavu hipotalamične bolezni

Pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih bolnikih, ki ga povzroči hipotalamična lezija, v zgodnji fazi bolezni ne moremo odkriti. Macimorelin deluje nizvodno od hipotalamusa, zato lahko z macimorelinom stimulirano sproščanje shranjenih zalog ravnega hormona iz sprednjega režnja hipofize povzroči lažno negativen rezultat v zgodnji fazi, kadar lezija obsega hipotalamus. V tem primeru je treba preiskavo ponoviti.

#### Podatki o laktozi in natriju

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolnim pomanjkanjem laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila le, če pričakovana korist testa očitno odtehta morebitno tveganje, povezano z vnosom do 1.691,8 mg laktoze na vrečico.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vrečico, kar pomeni, da je v bistvu „brez natrija“.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Macimorelin se *in vitro* presnavlja predvsem s CYP3A4.

Sočasno dajanje zaviralca CYP3A4 lahko zviša koncentracijo macimorelina v plazmi in posledično zviša plazemske ravni ravnega hormona. Na podlagi trenutnega razumevanja je malo verjetno, da bi to zmanjšalo specifičnost testa.

Uporaba induktorja CYP3A4 (kot so karbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslikarbazepin, fosfenitoin, lumakaftor, modafinil, nevirapin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, pioglitazon, pitolizant, primidon, rifabutin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) lahko zmanjša koncentracije macimorelina v plazmi in lahko vpliva na diagnostično uspešnost testa, zato se moramo sočasni uporabi izogibati. Priporočljivo je, da pred dajanjem diagnostičnega zdravila zagotovimo zadosten čas izpiranja, ki traja pet razpolovnih dob izločanja induktorja CYP3A4 (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4).

Študij medsebojnega delovanja med zdravili pri ljudeh niso izvedli.

#### Zdravila, ki vplivajo na sproščanje ravnega hormona

Naslednja zdravila lahko vplivajo na točnost diagnostičnega testa, zato se moramo sočasni uporabi izogibati (glejte tudi poglavje 4.2 in poglavje 4.4):

- zdravila, ki neposredno vplivajo na izločanje ravnega hormona v hipofizi (kot so somatostatin, insulin, glukokortikoidi in zaviralci ciklooksigenaze, kot sta acetilsalicilna kislina ali indometacin);
- zdravila, ki lahko prehodno zvišajo koncentracijo ravnega hormona (kot so klonidin, levodopa in insulin);
- zdravila, ki lahko zavrejo odziv ravnega hormona na macimorelin (kot so muskarinski antagonisti: atropin, zdravila proti hipertiroidizmu: propiltiouracil in zdravila z ravnim hormonom).

Uporabo zdravil z ravnim hormonom moramo prekiniti vsaj 1 mesec pred dajanjem macimorelina. Priporočljivo je dovolj dolgo obdobje izpiranja (pet razpolovnih dob izločanja) zdravil pred dajanjem macimorelina.

#### Zdravila, ki lahko inducirajo tahikardijo torsades de pointes

Sočasnemu dajanju macimorelina z zdravili, ki lahko povzročijo torsades de pointes (antipsihotična zdravila, npr. klorpromazin, haloperidol, antibiotiki (npr. moksifloksacin, eritromicin, klaritromicin), antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin) in razreda III (npr. amiodaron, prokainamid, sotalol) ali katera koli druga zdravila, ki lahko povzročijo torsades de pointes) se moramo izogibati (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času dajanja macimorelina uporabljati ustrezne kontracepcijske metode.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi macimorelina pri nosečnicah ni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Macimorelin v nosečnosti ni priporočljiv.

### Dojenje

Ni znano, ali se macimorelin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali opustitvijo uporabe macimorelina, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti preiskave za mater.

### Plodnost

Ni podatkov iz poskusov na živalih (glejte poglavje 5.3) ali glede plodnosti pri moških in ženskah.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo GHRYVELIN ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri bolniki, ki so jemali macimorelin, so poročali o omotici. Če bolnik poroča o omotici kot neželenem učinku, mu je treba naročiti, naj ne vozi ali upravlja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom GHRYVELIN, opisani v študiji 052 (glejte poglavje 5.1) pri 154 bolnikih so bili disgevizija (5 %), glavobol, utrujenost, navzea (vsak po 3 %), omotica (2 %), ter bolečine v trebuhu, driska, občutek vročine, občutek mraza, lakota, palpitacije,

sinusna bradikardija, zaspanost, žeja, tremor in vrtoglavica (vsak po 1 %). Na splošno so poročali o neželenih učinkih, ki so bili večinoma blagi in kratkotrajni brez posebne potrebe po zdravljenju.

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v študiji 052, so navedeni v nadaljevanju v skladu s klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA in po njihovi pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem MedDRA	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	disgevizija (grenek/kovinski okus)	zaspanost	
	omotica	tremor	
	glavobol		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoglavica	
Srčne bolezni		palpitacije	podaljšan interval QT na EKG
		sinusna bradikardija	nenormalen val T na EKG
Bolezni prebavil	navzea	bolečine v trebuhu	
	driska		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost občutek vročine	občutek mraza lakota žeja	

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Elektrofiziologija srca*

Med kliničnim razvojem so pri enem preiskovancu opazili dve prehodni nepravilnosti na EKG in ju poročali kot resna morebitna neželena učinka. Ti nepravilnosti EKG sta obsegali nenormalne valove T in podaljšanje intervala QT (glejte tudi poglavje 4.4).

Učinki macimorelina na parametre EKG so bili raziskani v posebej zasnovani študiji QT pri supraterepevtskem odmerku macimorelina (2 mg/kg) in v študiji z enkratnimi odmerki, ki je obsegala tri naraščajoče ravni odmerke macimorelina (0,5 mg/kg, 1 mg/kg in 2 mg/kg). Macimorelin povzroči podaljšanje popravljenega intervala QT (QTc) za približno 11 ms (glejte poglavje 5.1). Mehanizem opaženega podaljšanja intervala QTcF ni znan.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebnih priporočil za primer prevelikega odmerjanja ni. V primeru prevelikega odmerjanja moramo uvesti simptomatske in podporne ukrepe. Dodatni morebitni neželeni učinki v primeru prevelikega

odmerjanja lahko vključujejo glavobol, navzeo, bruhanje in drisko. Pri bolnikih z intervalom QTc > 500 ms moramo spremljati EKG (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diagnostiki, testi za ugotavljanje hipofiznega delovanja, oznaka ATC: V04CD06

#### Mehanizem delovanja

Macimorelin je peroralni peptidomimetik z aktivnostjo spodbujanja izločanja ravnega hormona (GH), podobno kot grelin. Macimorelin spodbuja sproščanje ravnega hormona z aktiviranjem receptorjev sekretagogov ravnega hormona (GHSR, growth hormone secretagogue receptors), ki so prisotni v hipofizi in hipotalamusu.

#### Farmakodinamični učinki

##### *Spodbujanje ravnega hormona*

V študijah za ugotavljanje odmerka pri zdravih osebah je bila največja stimulacija izločanja ravnega hormona dosežena po dajanju enkratnega odmerka macimorelina 0,5 mg/kg. Najvišje ravni ravnega hormona so ugotovili približno 45 do 60 minut po dajanju macimorelina.

V diagnostični študiji, v kateri so primerjali macimorelin z insulinskim tolerančnim testom (ITT), so bile koncentracije spodbujenega ravnega hormona po uporabi macimorelina v povprečju 1,4-krat višje kot s testom ITT.

#### Elektrofiziologija srca

Učinki macimorelina na parametre EKG so bili raziskani v posebej zasnovani študiji QT, ki so jo izvedli v trojni križni zasnovi s 60 zdravimi preiskovanci, pri katerih so primerjali supratrapevtski odmerek macimorelina (2 mg/kg, tj. 4-kratni priporočeni odmerek) s placebom in moksifloksacinom. V tej študiji so dokazali povprečno spremembo intervala QTcF, korigirano glede na izhodiščno vrednost in na placebo (zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja), v višini 9,6 ms (11,4 ms) 4 h po odmerku (glejte tudi poglavje 4.4), ki se je pojavila po tem, ko je bila dosežena povprečna največja koncentracija macimorelina v plazmi (0,5 h). Podobno podaljšanje intervala QTcF so ugotovili tudi v študiji z enkratnimi odmerki, ki je obsegala tri naraščajoče ravni odmerka (0,5 mg/kg, 1 mg/kg in 2 mg/kg (2-kratni oziroma 4-kratni priporočeni odmerek)). Vse tri ravni odmerka so pokazale podobno podaljšanje intervala QTcF v temeljiti študiji QT, kar kaže na odsotnost sprememb, odvisnih od odmerka. Mehanizem opaženega podaljšanja intervala QTcF ni znan.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Diagnostična uspešnost zdravila GHRYVELIN je bila ugotovljena v randomizirani, neslepi, križni študiji z enkratnim odmerkom (AEZS-130052), v kateri so primerjali ujemanje med rezultati testa z macimorelinom (MAC) in insulinskega tolerančnega testa (ITT). Ovrednotili so štiri skupine preiskovancev: tri skupine odraslih bolnikov z različnimi verjetnostmi pomanjkanja ravnega hormona pred testiranjem (skupina A (velika verjetnost), skupina B (vmesna verjetnost), skupina C (majhna verjetnost) in zdrave kontrolne preiskovance (skupina D)).

Tako pri testu ITT kot MAC so bile koncentracije ravnega hormona v serumu izmerjene 30, 45, 60 in 90 minut po dajanju. Test je bil pozitiven (tj. diagnoza pomanjkanja ravnega hormona (GHD)), če je bila najvišja raven ravnega hormona v serumu po stimulaciji manjša od vnaprej določene mejne vrednosti 2,8 ng/ml pri testu MAC oziroma 5,1 ng/ml pri testu ITT.



Ravni ravnega hormona so bile izmerjene v osrednji ustanovi s testom IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., Velika Britanija).

Za oceno uspešnosti testa MAC so uporabili stopnjo negativnega in pozitivnega ujemanja med rezultati testov ITT in MAC. Negativno ujemanje je delež preiskovancev, ki so imeli negativen test ITT (tj. tistih, ki nimajo pomanjkanja ravnega hormona s testom ITT) in hkrati negativen test MAC. Visoka stopnja negativnega ujemanja pomeni, da test MAC ne bo napačno opredelil osebe, ki nima pomanjkanja ravnega hormona s testom ITT, kot bolnika s pomanjkanjem ravnega hormona. Pozitivno ujemanje je delež preiskovancev, ki so imeli pozitiven test ITT (tj. tistih, ki imajo pomanjkanje ravnega hormona s testom ITT) in hkrati pozitiven test z macimorelinom. Visoka stopnja pozitivnega ujemanja pomeni, da test MAC ne bo napačno opredelil osebe, ki ima pomanjkanje ravnega hormona s testom ITT, kot osebe brez pomanjkanja ravnega hormona.

Ocenili so občutljivost in specifičnost obeh testov stimulacije ravnega hormona (GHST, growth hormone stimulation test) ob predpostavki, da so vsi preiskovanci z visoko verjetnostjo pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih iz skupine A „resnično“ preiskovanci s pomanjkanjem ravnega hormona pri odraslih ter da so vsi zdravi ujemaajoči se preiskovanci iz skupine D „resnično“ osebe brez pomanjkanja ravnega hormona pri odraslih.

### *Rezultati*

Od 157 preiskovancev, ki so v tej študiji opravili vsaj eno od preiskav, je bilo 59 % moških, 41 % žensk in 86 % belcev. Mediana starosti je bila 41 let (razpon: 18–66 let), indeksa telesne mase pa 27,5 kg/m<sup>2</sup> (razpon: 16–40 kg/m<sup>2</sup>). Podatki o obeh testih so bili na voljo za 140 oseb; 38 (27 %) v skupini A, 37 (26 %) v skupini B, 40 (29 %) v skupini C in 25 (18 %) v skupini D. Eden od 154 testov MAC (0,6 %) ni uspel zaradi tehnične napake in 27 od 157 testov ITT (17,2 %) ni uspelo, ker ni bilo mogoče doseči indukcije hude hipoglikemije (tj. dražljaja).

Oceni negativnega oziroma pozitivnega ujemanja med testoma MAC oziroma ITT v celotni preučevani populaciji sta bili 94 % oziroma 74 %, spodnji meji 95-odstotnega intervala zaupanja pa 85 % oziroma 63 %. Negativno oziroma pozitivno ujemanje med testoma MAC oziroma ITT pri preiskovancih z vmesnim ali nizkim tveganjem (skupini B in C) je bilo 93 % oziroma 61 %, spodnji meji 95-odstotnega intervala zaupanja pa 80 % oziroma 43 %. Ti rezultati temeljijo na vrhovih ravni ravnega hormona (največji koncentraciji ravnega hormona v celotnem obdobju meritev).

Točkovne ocene občutljivosti so se gibale od 0,87 do 0,90 za MAC in od 0,97 do 1,0 za ITT, odvisno od vključitve ali izključitve podatkov neujemajočih se preiskovancev iz skupine A. Ocena specifičnosti je bila za oba testa GHST 0,96, ne glede na vključitev ali izključitev podatkov neujemajočih se preiskovancev iz skupine A.

Ponovljivost je bila preverjena v podskupini 34 preiskovancev, za katere so izvedli dva testa MAC. Ujemanje med rezultatom prvega in drugega testa je bilo ugotovljeno v 31 primerih (91,2 %).

### Post-hoc analiza z mejno točko 3,0 ng/ml za test ITT

Izvedena je bila raziskovalna analiza o natančnosti testa MAC z mejno točko ITT 3,0 ng/ml. Oceni negativnega oziroma pozitivnega ujemanja sta bili 95 % oziroma 86 %, spodnji meji 95-odstotnega intervala zaupanja pa 87 % oziroma 75 %. Ponovljivost je bila 97-odstotna. Točkovni oceni občutljivosti oziroma specifičnosti sta bili 87 % oziroma 96 % pri neujemajočih se preiskovancih iz skupine A.

Oba opazovana dogodka, kot sta bila predhodno določena v študiji 052 (spodnja meja 95-odstotnega IZ za negativno ujemanje  $\geq 75$  %, spodnja meja 95-odstotnega IZ za pozitivno ujemanje  $\geq 70$  %), sta izpolnjena, če uporabljamo mejno točko za ITT pri 3,0 ng/ml in vnaprej določeno mejno točko za MAC pri 2,8 ng/ml.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom GHRYVELIN za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri diagnostiki pomanjkanja ravnega hormona (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### Starejše osebe

Farmakodinamika macimorelina ni bila dovolj ovrednotena pri osebah, starih > 65 let.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Macimorelin se je hitro absorbiral in največje koncentracije macimorelina ( $C_{max}$ ) v plazmi so ugotovili približno od 30 minut do 1 ure in 10 minut po peroralnem dajanju macimorelina v odmerku 0,5 mg/kg osebam, ki so bile tešče vsaj 8 ur. Tekoči obrok je zmanjšal vrednost  $C_{max}$  macimorelina za 0,42-krat, vrednost AUC pa za 0,5-krat.

Peroralna biološka uporabnost je lahko omejena (med drugim) s presnovo prvega prehoda prek CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

### Porazdelitev

Vezava macimorelina na beljakovine v plazmi je zmerna. Vezava na beljakovine v plazmi upada pri višjih koncentracijah, pri čemer je 78-odstotna pri 0,1  $\mu\text{M}$  in 62-odstotna pri 10  $\mu\text{M}$ . Pri klinično pomembni koncentraciji 0,1  $\mu\text{M}$  (klinična vrednost  $C_{max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{pribl. } 0,02 \mu\text{M}$ ) je nevezani delež macimorelina v človeški plazmi 22 %.

### Biotransformacija

CYP3A4 je glavni encim, ki presnavlja macimorelin. V študijah za odkrivanje presnovkov macimorelina niso odkrili nobenih presnovkov.

### Izločanje

Študija *in vitro* z uporabo mikrosomskih preparatov človeških jeter je pokazala, da je CYP3A4 glavni encim, ki presnavlja macimorelin.

Macimorelin se izloča s povprečno končno razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ) 4,1 ure.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Po peroralnem odmerjanju je macimorelin povzročil od odmerka odvisno izločanje ravnega hormona. Dokazali so, da je odmerek 0,5 mg/kg macimorelina povzročil največje izločanje ravnega hormona. Največje izločanje ravnega hormona so ugotovili pri koncentracijah macimorelina v plazmi  $\geq 7 \text{ ng/ml}$ .

### Posebne skupine bolnikov

Študije za oceno farmakokinetike macimorelina pri pediatričnih bolnikih ali pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso bile izvedene. Pri starejših bolnikih je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije za oceno kancerogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
krospovidon tipa A  
natrijev saharinat dihidrat  
natrijev stearilfumarat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta vrečica

Rok uporabnosti vrečice je 4 leta.

Rekonstituirana suspenzija

Suspenzijo je treba dati v 30 minutah po pripravi.  
Preostalo suspenzijo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena vrečica iz LDPE/Al/LDPE/papirja, ki vsebuje 1.817 mg zrn, pakirana v kartonski škatli.

Ena kartonska škatla vsebuje 1 vrečico.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Suspenzijo mora pripraviti in dati zdravstveni delavec.

Zahtevani material: vrečica zdravila GHRYVELIN, voda iz pipe v dekanterju, graduirana steklena ali prozorna plastična posoda, pripomoček za mešanje, 50-ml graduirana brizga brez igle, kozarec

1. korak

Bolnika stehtajte.

2. korak

Določite število vrečic, ki jih potrebujete glede na telesno maso bolnika: za bolnika, ki tehta do 120 kg, potrebujete eno vrečico, za bolnika, ki tehta več kot 120 kg, pa potrebujete dve vrečici.

3. korak

Nalijte zahtevano količino vode v graduirano stekleno ali prozorno plastično posodo. Celotno vsebino vrečice raztopite v vodi: eno vrečico v 120 ml, dve vrečici v 240 ml, kot je potrebno.

Nežno mešajte suspenzijo 2 minuti (zaradi majhne količine neraztopljenih delcev bo suspenzija vedno rahlo motna). Suspenzijo morate mešati, dokler ni rahlo motna, na dnu pa ni delcev. Suspenzijo morate premešati še enkrat, ko se delci usedejo na dno posode, na primer ko suspenzijo pustite stati nekaj časa.

#### 4. korak

Določite količino suspenzije, ki jo potrebujete za priporočeni odmerek macimorelina 0,5 mg/kg. Volumen suspenzije v ml je enak bolnikovi telesni masi v kg. Na primer, bolnik s 70 kg potrebuje 70 ml suspenzije macimorelina.

Izmerite zahtevani volumen s 50-ml graduirano brizgo brez igle.

Izmerjeno količino prenesite v kozarec.

#### 5. korak

Bolnik naj popije celotno vsebino kozarca v 30 sekundah.

Suspenzijo morate uporabiti v 30 minutah po pripravi. Dela suspenzije, ki ostane, ne smete shraniti, ampak ga morate zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### 6. korak

Vzorci venske krvi za določanje ravnega hormona odvzemite 45, 60 in 90 minut po dajanju zdravila.

#### 7. korak

Vzorci plazme ali seruma pripravite in jih pošljite v laboratorij za določanje ravnega hormona.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1337/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum zadnjega podaljšanja: 11. januar 2019

Datum zadnjega podaljšanja:

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismuellerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSURs)**

Zahteve glede predložitve PSURs zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

GHRYVELIN 60 mg zrnca za peroralno suspenzijo v vrečici  
macimorelin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena vrečica vsebuje 60 mg macimorelina (v obliki acetata).  
1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 500 mikrogramov macimorelina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca za peroralno suspenzijo

1 vrečica (1.817 mg zrnca)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo po rekonstituciji.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Rekonstituirana suspenzija:  
Suspenzijo morate uporabiti v 30 minutah po pripravi.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/18/1337/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****VREČICA****1. IME ZDRAVILA**

GHRYVELIN 60 mg zrnca za peroralno suspenzijo  
macimorelin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Vsebuje 60 mg macimorelina (v obliki acetata)  
Po rekonstituciji: 500 mikrogramov macimorelina/ml

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca za peroralno suspenzijo v vrečici  
1.817 mg zrnca

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo po rekonstituciji.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Rekonstituirana suspenzija:  
Suspenzijo morate uporabiti v 30 minutah po pripravi.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/18/1337/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### GHRYVELIN 60 mg zrnca za peroralno suspenzijo v vrečici macimorelin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo GHRYVELIN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GHRYVELIN
3. Kako se daje zdravilo GHRYVELIN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GHRYVELIN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo GHRYVELIN in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo vsebuje učinkovino, imenovano macimorelin. Macimorelin deluje kot naravni hormon in povzroča, da hipofiza izloča rastni hormon v krvni obtok.

Zdravilo GHRYVELIN se uporablja pri odraslih za preverjanje sposobnosti telesa za tvorbo ravnega hormona. Uporablja se, če vaš zdravnik meni, da morda nimate dovolj ravnega hormona (pomanjkanje ravnega hormona pri odraslih). Ne uporablja se za zdravljenje bolnikov, ki nimajo dovolj ravnega hormona. Uporablja se za preiskavo, ki zdravniku pomaga diagnosticirati omenjeno bolezen.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GHRYVELIN**

**Zdravila GHRYVELIN ne smete prejeti,**

- če ste alergični na macimorelin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo GHRYVELIN.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Upoštevajte naslednja pravila, da zagotovite zanesljive rezultate preiskave:

- Teščost – vsaj 8 ur pred preiskavo in med njo ne smete jesti.
- Telesna vadba – 24 ur pred preiskavo se izogibajte naporni telesni dejavnosti.
- Vnos tekočine – dovoljen je vnos največ 100 ml negazirane vode v 1 uri pred preiskavo in v 1 uri po prejemu macimorelina.

Z zdravnikom ali medicinsko sestro se posvetujte v naslednjih primerih:

- Če ste se nedavno zdravili z rastnim hormonom (somatotropinom) ali z zdravili, ki vplivajo na izločanje ravnega hormona iz hipofize. Takšno zdravljenje morate prekiniti vsaj 1 mesec pred preiskavo.

- Če ste se nedavno zdravili zaradi Cushingove bolezni (motnje, ki povzroča visoko raven hormona kortizola) ali če prejimate velik odmerek zdravila, imenovanega hidrokortizon, saj lahko test da lažno pozitivne rezultate.
- Če vam v telesu manjka kakšen drug hormon, npr. kortizol, ščitnični hormoni ali spolni hormoni, vazopresin (pri bolezni diabetes insipidus), saj ga je treba ustrezno nadomestiti pred preiskavo za pomanjkanje ravnega hormona. Druga nezdravljena pomanjkanja hormonov lahko privedejo do nenatančnih rezultatov pri testu s stimulacijo ravnega hormona.
- Če imate srčno bolezen ali težave s srčnim ritmom (vključno s prirojenim ali pridobljenim sindromom dolgega intervala QT ali t.i. tahikardijo torsades de pointes v zdravstveni zgodovini). Zdravilo GHRYVELIN lahko povzroči spremembe na EKG (elektrokardiogramu), vključno s podaljšanjem intervala QT, kar je povezano s povečanim tveganjem za aritmije. Če se takšne spremembe pojavijo, so kratkotrajne.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali ste glede naštetega negotovi), se pred prejemom tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravilo GHRYVELIN je indicirano za diagnostično preiskavo z enim odmerkom. Podatki o varnosti in učinkih macimorelina pri njegovi dolgotrajni uporabi niso na voljo.

V zgodnjem obdobju bolezni je morda potrebna ponovitev preiskave.

Če se je pomanjkanje ravnega hormona v odrasli dobi šele pred kratkim pojavilo in če je posledica poškodbe v delu možganov, imenovanem hipotalamus, bi lahko bil rezultat preiskave negativen, čeprav imate bolezen. V takšnem primeru bo morda treba preiskavo ponoviti.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo GHRYVELIN se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker varnost in učinkovitost pri teh skupinah še nista bili dokazani.

### **Druga zdravila in zdravilo GHRYVELIN**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki lahko spremenijo srčni ritem, kot so:

- zdravila za zdravljenje psihoz (kot so klorpromazin, haloperidol);
- zdravila za zdravljenje okužb (antibiotiki, kot so eritromicin, klaritromicin, moksifloksacin);
- zdravila za popravljanje srčnega ritma (antiaritmiki, kot so amiodaron, prokainamid, kinidin ali sotalol);
- katera koli druga zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT ali povzročijo torsades de pointes.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala razkroj macimorelina, kot so določena zdravila za zdravljenje:

- epileptičnih napadov/epilepsije (karbamazepin, esklikarbazepin, fosfenitoin, okskarbazepin, fosfenitoin, fenobarbital, fenitoin, primidon);
- motnje spanja (modafinil, pitolizant);
- blagih do zmernih depresivnih epizod (šentjanževka (*Hypericum perforatum*));
- cistične fibroze (lumakaftor);
- okužb (antibiotiki, kot sta rifabutin, rifampicin);
- okužbe s HIV (efavirenz, nevirapin);
- sladkorne bolezni tipa 2 (pioglitazon);
- raka (dabrafenib, enzalutamid).

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki lahko vplivajo na natančnost diagnostične preiskave. Izogibajte se sočasni uporabi z zdravili, ki bi lahko:

- imela neposreden vpliv na izločanje ravnega hormona v hipofizi, kot so: somatostatin, insulin, glukokortikoidi, acetilsalicilna kislina, indometacin;

- zvišala ravni ravnega hormona, kot so: klonidin, levodopa, insulin;
- zmanjšala odziv ravnega hormona na macimorelin, kot so: atropin, propiltiouracil, zdravila z ravnim hormonom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila GHRYVELIN v nosečnosti ni priporočljiva. Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovite kontracepcijske metode, da zagotovite, da v času preiskave ne zanosite. Če dojite ali nameravate dojiti, tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Posvetujte se z zdravnikom glede prenehanja dojenja ali opustitve preiskave z macimorelinom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri uporabi zdravila GHRYVELIN se lahko pojavi omotičnost. Če se to zgodi, ne vozite in upravljajte strojev.

### **Zdravilo GHRYVELIN vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

### **Zdravilo GHRYVELIN vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vrečico, kar pomeni, da je v bistvu „brez natrija“.

## **3. Kako se daje zdravilo GHRYVELIN**

Zdravstveni delavec mora nadzorovati pripravo in uporabo zdravila GHRYVELIN. Navodila za izvedbo preiskave so navedena na koncu tega navodila.

Opis v tem navodilu je namenjen vam, da se seznanite s potekom preiskave.

Predn prejmete zdravilo GHRYVELIN, morate biti tešči vsaj 8 ur. 24 ur pred preiskavo ne smete izvajati napornih telesnih vaj. Spijete lahko največ 100 ml negazirane vode v 1 uri pred preiskavo in v 1 uri po prejemu zdravila GHRYVELIN.

### **Odmerek**

Priporočeni odmerek je 0,5 mg zdravila GHRYVELIN na kg telesne mase. To ustreza prostornini 1 ml pripravljene suspenzije na kg telesne mase.

Celotni odmerek za preiskavo morate spiti v 30 sekundah.

Za meritev ravni ravnega hormona vam bodo odvzeli tri vzorce krvi, in sicer po en vzorec 45, 60 in 90 minut po prejemu odmerku zdravila.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila GHRYVELIN, kot bi smeli**

Če ste prejeli večji odmerek zdravila GHRYVELIN, kot bi smeli, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Možni neželeni učinki v primeru prevelikega odmerjanja lahko vključujejo glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje in drisko. Če imate motnje srčnega ritma, vas bo spremljali z EKG.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.



**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- grenak ali kovinski okus (disgevizija),
- utrujenost,
- glavobol,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- omotica,
- driska,
- občutek vročine.

Ti neželeni učinki so večinoma blagi in kratkotrajni ter običajno hitro izzvenijo brez zdravljenja.

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečine v trebuhu,
- občutek mraza,
- lakota,
- občutek razbijanja srca (palpitacije),
- srčni utrip, ki je počasnejši od normalnega (sinusna bradikardija),
- zaspanost,
- žeja,
- tremor,
- vrtoglavica.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- spremembe v elektrokardiogramu (EKG).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila GHRYVELIN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

#### Neodprta vrečica

Rok uporabnosti vrečice je 4 leta.

#### Rekonstituirana suspenzija

Suspenzijo morate zaužiti v 30 minutah po pripravi.

Morebitni ostanek suspenzije mora zdravnik ali medicinska sestra zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo GHRYVELIN

- Učinkovina je macimorelin. Ena vrečica vsebuje 60 mg macimorelina (v obliki acetata). 1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 500 mikrogramov macimorelina.
- Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2, razdelek „Zdravilo GHRYVELIN vsebuje laktozo“), brezvodni koloidni silicijev dioksid, krosповidon tipa A, natrijev saharinat dihidrat in natrijev stearilfumarat (glejte poglavje 2, razdelek „Zdravilo GHRYVELIN vsebuje natrij“).

### Izgled zdravila GHRYVELIN in vsebina pakiranja

Zdravila GHRYVELIN so bela ali skoraj bela zrnca za peroralno suspenzijo. Ena vrečica vsebuje 1.817 mg zrnec. Ena kartonska škatla vsebuje 1 vrečico.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

### Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## NAVODILA ZA PRIPRAVO IN UPORABO

### Suspenzijo mora pripraviti in dati zdravstveni delavec.

Zahtevani material: vrečica zdravila GHRYVELIN, voda iz pipe v dekanterju, graduirana steklena ali prozorna plastična posoda, pripomoček za mešanje, 50-ml graduirana brizga brez igle, kozarec

#### 1. korak

Bolnika stehajte.

#### 2. korak

Določite število vrečic zdravila GHRYVELIN, ki jih potrebujete glede na telesno maso bolnika: za bolnika, ki tehta do 120 kg, potrebujete eno vrečico, za bolnika, ki tehta več kot 120 kg, pa potrebujete dve vrečici.

#### 3. korak

Nalijte zahtevano količino vode v graduirano stekleno ali prozorno plastično posodo. Celotno vsebino vrečice raztopite v vodi: eno vrečico v 120 ml, dve vrečici v 240 ml, kot je potrebno.

Nežno mešajte suspenzijo 2 minuti (zaradi majhne količine neraztopljenih delcev bo suspenzija vedno rahlo motna). Suspenzijo morate mešati, dokler ni rahlo motna, na dnu pa ni delcev. Suspenzijo morate premešati še enkrat, ko se delci usedejo na dno posode, na primer ko suspenzijo pustite stati nekaj časa.

#### 4. korak

Določite količino suspenzije, ki jo potrebujete za priporočeni odmerek macimorelina 0,5 mg/kg. Volumen suspenzije v ml je enak bolnikovi telesni masi v kg. Na primer, bolnik s 70 kg potrebuje 70 ml suspenzije macimorelina.

Izmerite zahtevani volumen s 50-ml graduirano brizgo brez igle.

Izmerjeno količino prenesite v kozarec.

#### 5. korak

Bolnik naj popije celotno vsebino kozarca v 30 sekundah.

Suspenzijo morate uporabiti v 30 minutah po pripravi. Dela suspenzije, ki ostane, ne smete shraniti, ampak ga morate zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### 6. korak

Vzorci venske krvi za določanje ravnega hormona odvzemite 45, 60 in 90 minut po dajanju zdravila.

#### 7. korak

Vzorci plazme ali seruma pripravite in jih pošljite v laboratorij za določanje ravnega hormona.