

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GHRYVELIN 60 mg granulát na perorálnu suspenziu vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 60 mg macimorelínu (vo forme acetátu). 1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 500 mikrogramov macimorelínu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Obsahuje monohydrát laktózy 1 691,8 mg v jednom vrecku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.

Biely až sivobiely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Liek GHRYVELIN je indikovaný na diagnostiku nedostatku rastového hormónu (growth hormone deficiency, GHD) u dospelých (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Používanie lieku GHRYVELIN musí prebiehať pod dohľadom lekára alebo zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním nedostatku rastového hormónu.

Dávkovanie

Dávka sa vypočíta na základe telesnej hmotnosti pacienta. Odporúčaná jednorazová dávka rekonštituovanej suspenzie je 500 mikrogramov macimorelínu na kg telesnej hmotnosti.

Uvoľňovanie rastového hormónu sa vyhodnotí na základe troch vzoriek krvi odobraných 45, 60 a 90 minút po podaní lieku.

Prerušenie liečby rastovým hormónom (growth hormone, GH) alebo liekmi, ktoré priamo ovplyvňujú vylučovanie somatotropínu v hypofýze

Pacientov podstupujúcich substitučnú liečbu rastovým hormónom (GH, somatotropínom) alebo liekmi, ktoré priamo ovplyvňujú vylučovanie somatotropínu v hypofýze (napr. analógy somatostatínu, klonidín, levopoda a agonisty dopamínu), je potrebné informovať, aby takúto liečbu prerušili aspoň 1 mesiac pred podaním macimorelínu. Tieto látky by mohli viesť k nespolahlivým výsledkom stimulácie rastového hormónu (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť macimorelínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene neboli stanovené (pozri aj časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje. Ak sa macimorelín podá pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, nemožno vylúčiť potenciálne zvýšenie plazmatickej koncentrácie macimorelínu. Nie je známe, či to môže ovplyvniť interval QTc. Pred podaním macimorelínu a 1 hodinu, 2 hodiny, 4 hodiny a 6 hodín po podaní macimorelínu (pozri aj časť 4.4) preto môžu byť indikované kontroly EKG. Na základe súčasných poznatkov táto možnosť pravdepodobne nezníži špecifickosť testu.

Starší pacienti

Vylučovanie rastového hormónu sa s pribúdajúcim vekom zvyčajne znižuje. Účinnosť macimorelínu u pacientov starších ako 65 rokov nebola stanovená. U pacientov vo veku do 60 rokov bola diagnostická účinnosť MAC a ITT porovnateľná. Vo vekovej skupine od 60 do 65 rokov z dostupných obmedzených údajov nevyplýva potreba osobitného hraničného bodu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť macimorelínu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri aj časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Granulát GHRYVELIN sa má rekonštituovať s vodou a musí sa použiť do 30 minút po príprave. Rekonštituovaná suspenzia sa má podať perorálne pacientom, ktorí nejedli minimálne 8 hodín a ktorí nevykonávali namáhavé fyzické činnosti 24 hodín pred testom, pretože obidve situácie by mohli ovplyvniť hladinu rastového hormónu.

Počet vreciek potrebných na test závisí od telesnej hmotnosti. Pre pacienta s hmotnosťou ≤ 120 kg bude potrebné jedno vrecko a pre pacienta s hmotnosťou vyššou ako 120 kg budú potrebné dve vrecká. Celý obsah jedného vrecka sa rozpustí v 120 ml a dve vrecká sa rozpustia v 240 ml vody, podľa potreby.

Objem suspenzie v ml potrebný pre odporúčanú dávku macimorelínu 0,5 mg/kg sa rovná telesnej hmotnosti pacienta v kg. Napríklad pacient s hmotnosťou 70 kg bude potrebovať 70 ml suspenzie macimorelínu.

Posúdenie stavu nalačno a nevykonávania namáhavých fyzických činností pred testom

Pred použitím lieku GHRYVELIN je dôležité zabezpečiť, aby pacient nejedol aspoň 8 hodín a nevykonával namáhavé fyzické činnosti 24 hodín pred testom, pretože obidve skutočnosti by mohli ovplyvniť hladinu GH. Ak ktorákoľvek z týchto podmienok nie je splnená, test stimulácie rastového hormónu sa musí preložiť na iný testovací deň.

Pacient musí počas testu ostať nalačno až do ukončenia odberu vzoriek krvi. Povoľný je príjem maximálne 100 ml nesýtenej vody počas 1 hodiny pred podaním dávky, ako aj počas 1 hodiny po podaní dávky (pozri časť 4.4).

Dlhodobé používanie

Macimorelín je indikovaný ako jednodávkový diagnostický test. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinkoch macimorelínu počas dlhodobého používania.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Interpretácia výsledkov testu s macimorelínom

V klinických štúdiách sa zistilo, že maximálne stimulovaná hladina rastového hormónu v sére nižšia ako 2,8 ng/ml (v časových bodoch 45, 60 a 90 minút) po podaní macimorelínu potvrdzuje diagnózu nedostatku rastového hormónu u dospelých. Tak ako v prípade všetkých testov stimulácie rastového hormónu aj výsledky testu s macimorelínom sa majú vždy interpretovať na základe výsledku všetkých vyšetrení v rámci diagnostiky pre daného pacienta.

Bezpečnosť a diagnostická účinnosť macimorelínu neboli stanovené u pacientov s indexom telesnej hmotnosti (BMI) > 40 kg/m². Uvoľňovanie rastového hormónu indukované macimorelínom bolo nižšie u pacientov s vyšším BMI. U pacientov s vysokým BMI až do 40 kg/m² bola diagnostická účinnosť MAC a ITT porovnateľná.

Hraničný bod pre macimorelín nebol v prechodnom období od neskorej puberty do úplnej zrelosti v dospelosti stanovený. U pacientov vo veku od 18 do 25 rokov bola diagnostická účinnosť MAC a ITT porovnateľná.

Predĺženie intervalu QTc

Počas klinického vývoja sa pozorovali dve prechodné abnormality EKG u jedného testovaného jedinca, ktoré boli hlásené ako závažné možné nežiaduce reakcie. Tieto abnormality EKG pozostávali z abnormalít T vln a predĺženia intervalu QT.

Macimorelín spôsobuje predĺženie korigovaného intervalu QT (QTc) približne o 11 ms spôsobené neznámym mechanizmom (pozri aj časť 5.1). Predĺženie intervalu QT môže viesť k vzniku ventrikulárnej tachykardie typu torsades de pointes, pričom zvyšujúcou sa mierou predĺženia riziko narastá. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu s liekmi, v prípade ktorých je známe, že indukujú torsades de pointes (pozri aj časť 4.5). Macimorelín sa má používať obozretne u pacientov s proarytmickým stavom (napr. s infarktomyokardu, zlyhávaním srdca alebo predĺženým intervalom QTc na EKG definovaným ako QTc > 500 ms v anamnéze). V prípade takýchto pacientov môžu byť pred podaním macimorelínu a 1 hodinu, 2 hodiny, 4 hodiny a 6 hodín po podaní macimorelínu indikované kontroly EKG. U pacientov so známym vrodeným alebo získaným syndrómom dlhého intervalu QT a u pacientov s torsades de pointes v anamnéze sa o použití macimorelínu môže uvažovať len na kardiovaskulárnej jednotke kliniky.

Prerušenie liečby rastovým hormónom (GH) alebo liekmi priamo ovplyvňujúcimi vylučovanie somatotropínu v hypofýze

Pacientov podstupujúcich substitučnú liečbu rastovým hormónom (GH, somatotropínom) alebo liekmi, ktoré priamo ovplyvňujú vylučovanie somatotropínu v hypofýze (napr. analógy somatostatínu, klonidín, levopoda a agonisty dopamínu), je potrebné informovať, aby takúto liečbu prerušili aspoň 1 mesiac pred podaním testovacej dávky macimorelínu. Exogénny rastový hormón alebo lieky priamo ovplyvňujúce hypofýzu by mohli ovplyvniť somatotropnú funkciu hypofýzy a viesť k nespôhlivým výsledkom stimulácie rastového hormónu (pozri aj časti 4.2 a 4.5).

Pacienti s nedostatkom postihujúcim iné hormóny ako je rastový hormón (GH)

U pacientov s nedostatkom postihujúcim iné hormóny ako je rastový hormón (napr. s adrenálnou, tyroidálnou a/alebo gonadálnou insuficienciou a s diabetes insipidus), majú byť pred vykonaním akéhokoľvek testovania na nedostatočnosť stimulácie rastového hormónu primerane nahradené ostatné chýbajúce hormóny, aby sa vylúčila neúspešná stimulácia v dôsledku sekundárneho nedostatku rastového hormónu.

Pacienti s Cushingovou chorobou alebo liečení suprafyziologickými dávkami glukokortikoidov

Hyperkortizolizmus má významný vplyv na os hypotalamus – hypofýza – nadoblička. Diagnostická účinnosť testu preto môže byť ovplyvnená u pacientov s Cushingovou chorobou alebo pacientov liečených suprafyziologickými dávkami glukokortikoidov [napr. systémové podávanie dávok hydrokortizónu (alebo jeho ekvivalentu) viac ako 15 mg/m²/deň] a môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom testu.

Možnosť zvýšenej perorálnej biologickej dostupnosti a plazmatickej koncentrácie macimorelínu pri použití silných inhibítorov CYP3A4/P-gp

Neuskutočnili sa interakčné štúdie s inhibítormi CYP3A4/P-gp.

Pri použití silných inhibítorov CYP3A4/P-gp nemožno vylúčiť možnosť zvýšenej perorálnej biologickej dostupnosti a plazmatickej koncentrácie macimorelínu. Nie je známe, či takéto potenciálne interakcie môžu ovplyvniť aj interval QTc (pozri vyššie). Na základe súčasných poznatkov táto možnosť pravdepodobne nezníži špecifickosť testu.

Možnosť falošne pozitívnych výsledkov testu pri použití silných induktorov CYP3A4

Súbežné použitie silných induktorov CYP3A4 s liekom GHRYVELIN môže významne znížiť plazmatickú hladinu macimorelínu, a teda viesť k falošne pozitívnemu výsledku (pozri aj časť 4.5). Podávanie silných induktorov CYP3A4 sa má prerušiť a pred uskutočnením testu sa má zvážiť vymývací čas v dĺžke piatich polčasov eliminácie.

Možnosť falošne negatívnych výsledkov testu pri ochorení hypotalamu s nedávnym nástupom

Nedostatok rastového hormónu (GH) u dospelých spôsobený léziou v hypotalame nemusí byť v počiatočnom štádiu ochorenia zistený. Macimorelín pôsobí z hypotalamu smerom nadol a uvoľňovanie uložených rezerv rastového hormónu z prednej časti hypofýzy stimulované macimorelínom by mohlo viesť k falošne negatívnejmu výsledku v počiatočnom štádiu, keď sa lézia nachádza v hypotalame. V tejto situácii je potrebné test zopakovať.

Informácia týkajúca sa laktózy a sodíka

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou majú tento liek užívať len v prípade, pokiaľ očakávaný prínos testu zjavne prevýši potenciálne riziko súvisiace s príjmom maximálne 1 691,8 mg laktózy v jednom vrecku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Macimorelín sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4 *in vitro*.

Súbežné podanie inhibítora CYP3A4 môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu macimorelínu, čo zasa môže viesť k vyšším plazmatickým hladinám rastového hormónu. Na základe súčasných poznatkov táto skutočnosť pravdepodobne nezníži špecifickosť testu.

Podanie induktora CYP3A4 [ako sú karbamazepín, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslikarbazepín, fosfentyoín, lumakaftor, modafinil, nevirapín, oxkarbazepín, fenobarbital, fentyoín, pioglitazón, pitolisant, primidón, rifabutín, rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)] môže znížiť plazmatické koncentrácie macimorelínu a môže ovplyvniť diagnostickú účinnosť testu, a preto sa mu treba vyhnúť. Pred uskutočnením testu sa odporúča dodržať dostatočný vymývací čas v dĺžke piatich polčasov eliminácie induktora CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.4).

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií u ľudí.

Lieky ovplyvňujúce uvoľňovanie rastového hormónu

Presnosť diagnostického testu môžu ovplyvniť ďalej uvedené lieky. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu s (pozri aj časti 4.2 a 4.4):

- liekmi, ktoré priamo ovplyvňujú vylučovanie rastového hormónu v hypofýze (ako sú somatostatín, inzulín, glukokortikoidy a inhibítory cyklooxygenázy, ako sú kyselina acetylsalicylová alebo indometacín),
- liekmi, ktoré môžu prechodne zvýšiť koncentrácie rastového hormónu (ako sú klonidín, levodopa a inzulín),
- liekmi, ktoré môžu stlmiť odpoveď rastového hormónu na macimorelín (ako sú antagonisti muskarínových receptorov: atropín, antityreoidálne lieky: propyltiouracil a lieky obsahujúce rastový hormón).

Podávanie liekov obsahujúcich rastový hormón sa má prerušiť aspoň 1 mesiac pred podaním macimorelínu.

Pred podaním macimorelínu sa odporúča dodržať dostatočný vymývacie čas (päť polčasov eliminácie) liekov.

Lieky s potenciálom indukovať torsades de pointes

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podaniu macimorelínu s liekmi, ktoré môžu indukovať torsades de pointes [antipsychotické lieky, napr. chlórpromazín, haloperidol, antibiotiká (napr. moxifloxacín, erytromycín, klaritromycín), antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín) a triedy III (napr. amiodarón, prokaínamid, sotalol) alebo s akýmkoľvek inými liekmi, ktoré môžu indukovať torsades de pointes] (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia v čase podania macimorelínu používať primerané antikoncepčné metódy.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití macimorelínu u gravidných žien. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu, štúdie na zvieratách sú nedostatočné (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Podávanie macimorelínu sa počas gravidity neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa macimorelín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené deti nie je možné vylúčiť. Po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu testu pre ženu sa má rozhodnúť, či sa má prerušiť dojčenie alebo sa má zdržať podávanie macimorelínu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o fertilitate u zvierat (pozri časť 5.3) ani fertilitate u mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

GHRYVELIN má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Niektorí pacienti, ktorí dostali macimorelín, hlásili závraty. V prípade, že pacient ako nežiaduci účinok uvádza závraty, má byť poučený o tom, že nemá viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liekom GHRYVELIN hlásené v štúdiu 052 (pozri časť 5.1) zahŕňajúcej 154 pacientov boli dysgeúzia (5 %), bolesť hlavy, únava, nauzea (každá 3 %), závraty (2 %), ako aj abdominálna bolesť, hnačka, pocit horúčavy, pocit chladu, hlad, palpitácie, sínusová bradykardia, somnolencia, smäd, tremor a vertigo (každá 1 %). Hlásené nežiaduce reakcie boli väčšinou miernej intenzity a trvali krátko, pričom nebola potrebná žiadna špecifická liečba.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené v štúdiu 052 podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a podľa frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy nervového systému	dysgeúzia (horká/kovová chuť)	somnolencia	
	závrat	tremor	
	bolesť hlavy		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	predĺženie intervalu QT na EKG
		sínusová bradykardia	abnormálna T vlna na EKG
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	abdominálna bolesť	
	hnačka		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava pocit horúčavy	pocit chladu hlad smäd	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Elektrofyziológia srdca

Počas klinického vývoja sa u jedného testovaného jedinca pozorovali dve prechodné abnormality EKG, ktoré boli hlásené ako závažné možné nežiaduce reakcie. Tieto abnormality EKG pozostávali z abnormalít T vlny a predĺženia intervalu QT (pozri aj časť 4.4).

Účinky macimorelínu na parametre EKG sa skúmali v príslušnej podrobnej štúdiu intervalu QT skúmajúcej supratherapeutickú dávku macimorelínu (2 mg/kg) a v štúdiu skúmajúcej jednorazovú vzostupnú dávku, ktorá zahŕňala tri sily dávky macimorelínu (0,5 mg/kg, 1 mg/kg a 2 mg/kg). Macimorelín spôsobuje predĺženie korigovaného intervalu QT (QTc) približne o 11 ms (pozri časť 5.1). Mechanizmus pozorovaného predĺženia intervalu QTcF nie je známy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne konkrétne odporúčania týkajúce sa postupu po predávkovaní. V prípade predávkovania sa majú použiť symptomatické a podporné opatrenia. Medzi ďalšie možné nežiaduce účinky v prípade predávkovania by mohli patriť bolesť hlavy, nauzea, vracanie a hnačka. U pacientov s intervalom QTc > 500 ms sa má sledovať EKG (pozri časti 4.4 a 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostiká, testy na hypofyzárnu funkciu, ATC kód: V04CD06

Mechanizmus účinku

Macimorelín je perorálne dostupné peptidomimetikum so sekretagogickým účinkom na rastový hormón podobným grelínu. Macimorelín stimuluje uvoľňovanie rastového hormónu aktiváciou sekretagogických receptorov rastového hormónu (growth hormone secretagogue receptors, GHSR) prítomných v hypofýze a hypotalame.

Farmakodynamické účinky

Stimulácia rastového hormónu

V štúdiách k zisteniu správnej dávky u zdravých jedincov sa po podaní jednorazovej dávky macimorelínu 0,5 mg/kg dosiahla maximálna stimulácia vylučovania rastového hormónu. Maximálne hladiny rastového hormónu sa pozorovali približne 45 až 60 minút po podaní macimorelínu.

V diagnostickej štúdií, v ktorej sa macimorelín porovnával s inzulínovým tolerančným testom (ITT), boli stimulované koncentrácie rastového hormónu po podaní macimorelínu priemerne 1,4-násobne vyššie ako v prípade testu ITT.

Elektrofyziológia srdca

Účinky macimorelínu na parametre EKG sa skúmali v trojitej skríženej príslušnej podrobnej štúdií intervalu QT, v ktorej sa skúmali účinky supratherapeutickej dávky macimorelínu (2 mg/kg, t. j. 4-násobok odporúčanej dávky) u 60 zdravých jedincov v porovnaní s placebo a moxifloxacinom. V tejto štúdií sa preukázala priemerná zmena v intervale QTcF o 9,6 ms (11,4 ms) upravená vzhľadom na východiskovú hodnotu a placebo (horný jednostranný 95 % interval spoľahlivosti) v časovom bode 4 hodiny po podaní dávky (pozri aj časť 4.4), ktorá sa pozorovala po dosiahnutí priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácie macimorelínu (0,5 hodiny). Podobné predĺženie intervalu QTcF sa pozorovalo aj v štúdií skúmajúcej jednorazovú vzostupnú dávku, ktorá zahŕňala tri úrovne dávky [0,5 mg/kg, 1 mg/kg a 2 mg/kg (2-násobok, respektíve 4-násobok odporúčanej dávky)]. Všetky tri skúmané úrovne dávky vykazovali podobný rozsah predĺženia intervalu QTcF v podrobnej štúdií intervalu QT, čo naznačuje neprítomnosť zmien v závislosti od dávky. Mechanizmus pozorovaného predĺženia intervalu QTcF nie je známy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diagnostická účinnosť lieku GHRYVELIN bola stanovená v randomizovanej, otvorenej, jednodávkovej, skríženej štúdií (AEZS-130-052), v ktorej sa porovnávala úroveň zhody medzi výsledkami macimorelínového testu (MAC) a výsledkami inzulínového tolerančného testu (ITT). Hodnotili sa štyri skupiny jedincov: tri skupiny dospelých pacientov s odlišnou pravdepodobnosťou

nedostatku rastového hormónu pred testom [skupina A (vysoká pravdepodobnosť), skupina B (stredná pravdepodobnosť), skupina C (nízka pravdepodobnosť) a zdraví kontrolní jedinci (skupina D)].

V teste ITT aj MAC sa sérové koncentrácie rastového hormónu merali 30, 45, 60 a 90 minút po podaní. Test sa považoval za pozitívny [t. j. diagnostikovaný nedostatok rastového hormónu (GHD)], ak maximálna hladina rastového hormónu v sére pozorovaná po stimulácii bola nižšia ako vopred stanovený hraničný bod 2,8 ng/ml pre test MAC alebo 5,1 ng/ml pre test ITT.

Hladiny rastového hormónu sa určili centrálnou testom IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., Spojené kráľovstvo).

Na hodnotenie účinnosti testu MAC sa použila úroveň negatívnej a pozitívnej zhody medzi výsledkami testov ITT a MAC. Negatívna zhoda je pomer jedincov s negatívnym testom ITT (t. j. tých, ktorí nemajú nedostatok rastového hormónu podľa ITT), ktorí majú aj negatívny test MAC. Pri vysokej úrovni negatívnej zhody test MAC nebude nesprávne diagnostikovať jedinca bez nedostatku rastového hormónu podľa ITT ako jedinca s nedostatkom rastového hormónu. Pozitívna zhoda je pomer jedincov s pozitívnym testom ITT (t. j. tých, ktorí majú nedostatok rastového hormónu podľa ITT), ktorí majú aj pozitívny macimorelinový test. Pri vysokej úrovni pozitívnej zhody test MAC nebude nesprávne diagnostikovať jedinca s nedostatkom rastového hormónu podľa ITT ako jedinca, ktorý nemá nedostatok rastového hormónu.

Odhadla sa citlivosť a špecifickosť oboch testov stimulácie rastového hormónu (GHST), pričom sa predpokladalo, že všetci jedinci s vysokou pravdepodobnosťou AGHD zo skupiny A sú tzv. skutoční jedinci s AGHD a všetci zdraví zodpovedajúci jedinci zo skupiny D sú tzv. skutoční AGHD negatívni jedinci.

Výsledky

V tejto štúdií stopäťdesiatšesť (157) jedincov podstúpilo aspoň jeden z dvoch testov, pričom 59 % boli muži, 41 % boli ženy a 86 % bolo beloškého pôvodu. Medián veku bol 41 rokov (rozsah: 18 - 66 rokov) a index telesnej hmotnosti 27,5 kg/m² (rozsah: 16 – 40 kg/m²). Údaje o oboch testoch boli dostupné pre 140 jedincov; 38 (27 %) v skupine A, 37 (26 %) v skupine B, 40 (29 %) v skupine C a 25 (18 %) v skupine D. Jeden zo 154 vykonaných testov MAC (0,6 %) nebol úspešný v dôsledku technickej chyby a 27 zo 157 vykonaných testov ITT (17,2 %) nebolo úspešných, pretože sa nemohla dosiahnuť indukcia závažnej hypoglykémie (t. j. stimulu).

Odhady negatívnej a pozitívnej zhody medzi testami MAC a ITT v celkovej populácii štúdie boli 94 % a 74 %, pričom dolné hranice 95 % intervalu spoľahlivosti dosahovali 85 %, resp. 63 %. Negatívna a pozitívna zhoda medzi testami MAC a ITT u jedincov so stredným alebo nízkym rizikom (skupiny B a C) bola 93 % a 61 %, pričom dolné hranice 95 % intervalu spoľahlivosti dosahovali 80 %, resp. 43 %. Tieto výsledky sú založené na maximálnych hodnotách rastového hormónu (maximálne koncentrácie rastového hormónu vo všetkých meraných časových bodoch).

Bodové odhady citlivosti boli v rozsahu od 0,87 do 0,90 pre MAC a od 0,97 do 1,0 pre ITT, v závislosti od zaradenia alebo vylúčenia údajov od nespárovaných jedincov zo skupiny A. V prípade oboch GHST odhadovaná špecifickosť bola 0,96 bez ohľadu na zaradenie/vylúčenie údajov od nespárovaných jedincov zo skupiny A.

Opakovateľnosť sa testovala v podskupine 34 jedincov, ktorí podstúpili dva testy MAC. Zhoda medzi výsledkom prvého testu a druhého testu sa pozorovala v 31 prípadoch (91,2 %).

Post-hoc analýza s hraničným bodom 3,0 ng/ml pre ITT

Uskutočnila sa exploratórna analýza účinnosti testu MAC na základe hraničného bodu pre ITT rovnajúcej sa 3,0 ng/ml. Odhady negatívnej a pozitívnej zhody boli 95 % a 86 %, pričom dolné hranice 95 % intervalu spoľahlivosti dosahovali 87 %, resp. 75 %. Opakovateľnosť bola 97 %. Bodové odhady citlivosti a špecifickosti dosahovali 87 % a 96 % od nespárovaných jedincov zo skupiny A.

Obidva koprímárne cieľové parametre, ako boli vopred definované v štúdiu 052 (dolná hranica 95 % IS pre negatívnu zhodu ≥ 75 %, dolná hranica 95 % IS pre pozitívnu zhodu ≥ 70 %) sú splnené, ak sa použije hraničný bod pre ITT 3,0 ng/ml a vopred definovaný hraničný bod pre MAC 2,8 ng/ml.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom GHRYVELIN v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri diagnostike nedostatku rastového hormónu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Farmakodynamika macimorelínu sa dostatočne nevyhodnotila v populácii starších pacientov vo veku > 65 rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Macimorelín sa absorboval rýchlo a maximálne plazmatické koncentrácie macimorelínu (C_{max}) sa pozorovali približne 30 minút až 1 hodinu a 10 minút po perorálnom podaní 0,5 mg/kg dávky macimorelínu nalačno, pričom tento stav trval aspoň 8 hodín. Tekutá strava znížila C_{max} macimorelínu 0,42-násobne a AUC macimorelínu 0,5-násobne.

Perorálna biologická dostupnosť môže byť obmedzená (okrem iného) metabolizmom prvého prechodu prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Distribúcia

Macimorelín sa stredne silno viaže na plazmatické proteíny. Väzba na plazmatické proteíny klesá so zvyšujúcimi sa koncentraciami od 78 % pri koncentrácii 0,1 μ M do 62 % pri koncentrácii 10 μ M. Pri klinicky významnej koncentrácii 0,1 μ M (klinická C_{max} = 11,2 ng/ml = približne 0,02 μ M) voľná frakcia macimorelínu v ľudskej plazme dosahuje 22 %.

Biotransformácia

Hlavným enzýmom metabolizujúcim macimorelín je CYP3A4. V štúdiách na detekciu metabolitov macimorelínu sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

V *in vitro* štúdiu mikrozómov ľudskej pečene sa preukázalo, že hlavným enzýmom metabolizujúcim macimorelín je CYP3A4.

Macimorelín bol eliminovaný s priemerným terminálnym polčasom ($t_{1/2}$) 4,1 hodiny.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Macimorelín vykazoval po perorálnom podaní uvoľňovanie rastového hormónu závislé od dávky. Preukázalo sa, že dávka 0,5 mg/kg macimorelínu indukuje maximálne uvoľňovanie rastového hormónu. Maximálne uvoľňovanie rastového hormónu sa pozorovalo pri plazmatických koncentraciách macimorelínu ≥ 7 ng/ml.

Osobitné skupiny pacientov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie farmakokinetiky macimorelínu u pediatrických pacientov ani u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. K dispozícii sú len obmedzené farmakokinetické údaje u starších osôb.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie karcinogenicity a účinkov na reprodukciu a vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Laktóza, monohydrát
Oxid kremičitý, koloidný bezvodý
Krospondón typu A
Sacharín, sodná soľ, dihydrát
Stearylfulmaran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené vrecko

Čas použiteľnosti vrecka je 4 roky.

Rekonštituovaná suspenzia

Suspenzia sa musí podať do 30 minút po príprave.
Zvyšná suspenzia sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno LDPE/Al/LDPE/papierové vrecko obsahujúce 1 817 mg granulátu umiestnené v papierovej krabičke.

Každá papierová krabička obsahuje 1 vrecko.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Suspenziu musí pripraviť a podať zdravotnícky pracovník.

Potrebné položky: Vrecko lieku GHRYVELIN, voda z vodovodu v karafe, nádoba zo skla alebo transparentného plastu so stupnicou, miešadlo, 50 ml injekčná striekačka so stupnicou bez ihly, pohár na pitie

1. krok

Odvážte pacienta.

2. krok

Určte počet vreciek potrebných na test na základe telesnej hmotnosti: pre pacienta s hmotnosťou do 120 kg bude potrebné jedno vrečko, pre pacienta s vyššou hmotnosťou ako 120 kg budú potrebné dve vrecká.

3. krok

Do nádoby zo skla alebo transparentného plastu so stupnicou pridajte potrebný objem vody. Celý obsah vrecka rozpušte vo vode: jedno vrečko v 120 ml, dve vrecká v 240 ml, podľa potreby.

Suspenziu jemne miešajte 2 minúty (ostane malé množstvo nerozpustených častíc, a preto bude suspenzia mierne zakalená). Suspenzia sa má miešať dovtedy, kým nie je mierne zakalená a je bez častíc v spodnej časti nádoby. Pokiaľ sa v spodnej časti nádoby usadili nejaké častice, napríklad ak sa suspenzia nechá nejaký čas stáť, má sa suspenzia znova premiešať.

4. krok

Určte objem suspenzie potrebný na odporúčanú dávku macimorelínu 0,5 mg/kg. Objem suspenzie v ml je rovný telesnej hmotnosti pacienta v kg. Napríklad pacient s hmotnosťou 70 kg bude potrebovať 70 ml suspenzie macimorelínu.

Odmerajte potrebný objem pomocou 50 ml injekčnej striekačky so stupnicou bez ihly.

Preňte odmerané množstvo do pohára na pitie.

5. krok

Nechajte pacienta vypiť celý obsah pohára do 30 sekúnd.

Suspenzia sa musí podať do 30 minút po príprave. Zvyšná suspenzia sa nesmie skladovať a musí sa zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. krok

Odoberte vzorky žilovej krvi na stanovenie hladiny rastového hormónu, a to 45, 60 a 90 minút po podaní.

7. krok

Pripravte vzorky plazmy alebo séra a pošlite ich do laboratória na stanovenie hladiny rastového hormónu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1337/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. januára 2019

Dátum posledného obnovenia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

GHRYVELIN 60 mg granulát na perorálnu suspenziu vo vrecku macimorelín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 60 mg macimorelínu (vo forme acetátu).
1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 500 mikrogramov macimorelínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu

1 vrecko (1 817 mg granulátu)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie po rekonštitúcii.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Rekonštituovaná suspenzia:
Suspenzia sa musí podať do 30 minút po príprave.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1337/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

GHRYVELIN 60 mg granulát na perorálnu suspenziu
macimorelín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Obsahuje 60 mg macimorelínu (vo forme acetátu)
Po rekonštitúcii: 500 mikrogramov macimorelínu/ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu vo vrecku
1 817 mg granulátu

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie po rekonštitúcii.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Rekonštituovaná suspenzia:
Suspenzia sa musí podať do 30 minút po príprave.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1337/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

GHRYVELIN 60 mg granulát na perorálnu suspenziu vo vrecku macimorelín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je GHRYVELIN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný GHRYVELIN
3. Ako sa podáva GHRYVELIN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GHRYVELIN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je GHRYVELIN a na čo sa používa

Liek obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva macimorelín. Macimorelín pôsobí ako prirodzený hormón a spôsobuje uvoľňovanie rastového hormónu z hypofýzy do krvného obehu.

GHRYVELIN sa používa u dospelých na otestovanie schopnosti tela produkovať rastový hormón. Liek sa používa, ak si váš lekár myslí, že možno nemáte dostatok rastového hormónu (nedostatok rastového hormónu u dospelých). Nie je to liečba pre pacientov, ktorí nemajú dostatok rastového hormónu. Je to test, ktorý vášmu lekárovi pomôže diagnostikovať toto ochorenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný GHRYVELIN

GHRYVELIN vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický(-á) na macimorelín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Pokiaľ si nie ste istý(-á), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný GHRYVELIN.

Upozornenia a opatrenia

Na zabezpečenie spoľahlivosti výsledkov testu budete musieť dodržať tieto pokyny:

- byť nalačno – nesmiete jesť aspoň 8 hodín pred testom ani počas testu;
- fyzická činnosť – 24 hodín pred testom sa vyhnite namáhavej fyzickej činnosti;
- príjem tekutín – počas 1 hodiny pred podaním a počas 1 hodiny po podaní macimorelínu je povolené vypiť maximálne 100 ml nesýtenej vody.

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste boli nedávno liečený(-á) rastovým hormónom (somatotropínom) alebo liekmi, ktoré ovplyvňujú vylučovanie rastového hormónu v hypofýze. S takouto liečbou musíte prestať aspoň 1 mesiac pred testom;

- ste boli nedávno liečený(-á) na Cushingovu chorobu (porucha, ktorá vedie k vysokej hladine hormónu kortizolu), alebo ak užívate vysokú dávku lieku obsahujúceho hydrokortizón, pretože výsledok testu môže byť falošne pozitívny;
- vaše telo má nedostatok iného hormónu, napr. kortizolu, hormónov štítnej žľazy alebo pohlavných hormónov, vazopresínu (pri ochorení diabetes insipidus), ktoré by sa mali dostatočne nahradiť pred testovaním na nedostatok rastového hormónu. Ak sa nedostatok iných hormónov nelieči, môže to viesť k nepresným výsledkom testu stimulácie rastového hormónu;
- máte ochorenie srdca alebo problémy so srdcovým rytmom (vrátane vrodeného alebo získaného syndrómu dlhého intervalu QT alebo tachykardie nazývanej torsades de pointes v anamnéze). GHRYVELIN môže spôsobiť zmeny na EKG (elektrokardiogramu) vrátane predĺženia intervalu QT, ktoré sú spojené so zvýšeným rizikom arytmií. Ak sa vyskytnú takéto zmeny, sú časovo obmedzené a netrávajú dlho.

Ak sa vás týka niečo z uvedeného, alebo ak si nie ste istý(-á), obráťte sa predtým, ako vám bude podaný tento liek, na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

GHRYVELIN je indikovaný ako jednodávkový diagnostický test. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinkoch macimorelínu počas dlhodobého používania.

Možno bude potrebné zopakovať test v počiatočnom štádiu ochorenia

Ak sa nedostatok rastového hormónu u dospelých začal len nedávno a ak je spôsobený poškodením časti mozgu nazývanej hypotalamus, výsledok testu môže byť negatívny aj napriek tomu, že ochorenie máte. V takejto situácii bude možno potrebné test zopakovať.

Deti a dospievajúci

GHRYVELIN sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť v týchto skupinách neboli doteraz stanovené.

Iné lieky a GHRYVELIN

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky, ktoré môžu zmeniť váš srdcový rytmus, napríklad:

- lieky na liečbu psychózy (ako sú chlórpromazín, haloperidol);
- lieky na liečbu infekcií (antibiotiká, ako sú erytromycín, klaritromycín, moxifloxacín);
- lieky na nápravu srdcového rytmu (antiarytmiká, ako sú amiodarón, prokaínamid, chinidín alebo sotalol);
- akékoľvek iné lieky, ktoré môžu predĺžiť interval QT alebo vyvolať torsades de pointes.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť rozklad macimorelínu, ako sú konkrétne lieky na liečbu:

- záchvatov/epilepsie (karbamazepín, esklikarbazepín, fosfenytoín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón);
- poruchy spánku (modafinil, pitolisant);
- miernych až stredne závažných epizód depresie [ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)];
- cystickej fibrózy (lumakaftor);
- infekcií (antibiotiká, ako sú rifabutín, rifampicín);
- HIV (efavirenz, nevirapín);
- cukrovky 2. typu (pioglitazón);
- rakoviny (dabrafenib, enzalutamid).

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky, ktoré môžu ovplyvniť presnosť diagnostického testu. Vyhnite sa súbežnému použitiu s liekmi:

- ktoré môžu mať priamy vplyv na vylučovanie rastového hormónu v hypofýze, ako sú somatostatín, inzulín, glukokortikoidy, kyselina acetylsalicylová, indometacín;

- ktoré môžu zvýšiť hladinu rastového hormónu, ako sú klonidín, levodopa, inzulín;
- ktoré môžu znížiť odpoveď rastového hormónu na macimorelín, ako sú atropín, propyltiouracil, lieky obsahujúce rastový hormón.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný tento liek. Podávanie lieku GHRYVELIN sa počas tehotenstva neodporúča. Ak ste žena, ktorá môže mať deti, musíte používať účinné antikoncepcčné metódy s cieľom zaistiť, aby ste v čase testu nebola tehotná. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, riziko pre dojča nie je možné vylúčiť. Opýtajte sa svojho lekára, či máte prerušiť dojčenie alebo či nemáte absolvovať test s macimorelínom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri podávaní lieku GHRYVELIN sa môžu vyskytnúť závraty. V takom prípade nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

GHRYVELIN obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám bude podaný tento liek.

GHRYVELIN obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva GHRYVELIN

Príprava a použitie lieku GHRYVELIN musí prebiehať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Na konci tejto písomnej informácie sú uvedené pokyny na prípravu testu.

Opis v tejto písomnej informácii slúži na to, aby ste boli informovaný(-á) o postupe testovania.

Pred podaním lieku GHRYVELIN nesmiete jesť aspoň 8 hodín. Dvadsaťštyri hodín pred testom nesmiete vykonávať namáhavú fyzickú činnosť. Počas 1 hodiny pred podaním a počas 1 hodiny po podaní lieku GHRYVELIN môžete vypiť maximálne 100 ml nesýtenej vody.

Dávka

Odporúčaná dávka je 0,5 mg lieku GHRYVELIN na kg telesnej hmotnosti.
To zodpovedá objemu 1 ml pripravenej suspenzie na kg telesnej hmotnosti.

Celú testovanú dávku musíte vypiť do 30 sekúnd.

Na zmeranie rastového hormónu vám budú odobrané tri vzorky krvi, a to jedna vzorka 45 minút, druhá 60 minút a tretia 90 minút po podaní testovanej dávky.

Ak dostanete viac lieku GHRYVELIN, ako máte

Ak dostanete viac lieku GHRYVELIN, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře. Možné vedľajšie účinky v prípadoch predávkovania by mohli zahŕňať bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie a hnačku. V prípade, že sa u vás vyskytnú poruchy srdcového rytmu, uskutoční sa vyšetrenie EKG.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- horká alebo kovová chuť (dysgeúzia);
- únava;
- bolesť hlavy;
- pocit nevoľnosti (nauzea);
- závraty;
- hnačka;
- pocit horúčavy.

Tieto vedľajšie účinky sú väčšinou mierne, netrávajú dlho a zvyčajne rýchlo odznejú bez potreby liečby.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100):

- bolesť brucha;
- pocit chladu;
- hlad;
- palpácie (búšenie srdca);
- nižšia ako normálna srdcová frekvencia (sínusová bradykardia);
- ospalosť;
- smäd;
- tras;
- závrat.

Neznáma frekvencia (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- zmeny na elektrokardiograme (EKG).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať GHRYVELIN

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neotvorené vrecko

Čas použiteľnosti vrecka je 4 roky.

Rekonštituovaná suspenzia

Suspenzia sa musí užiť do 30 minút po príprave. Zvyšnú suspenziu musí zlikvidovať váš lekár alebo zdravotná sestra v súlade s miestnymi predpismi.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo GHRYVELIN obsahuje

- Liečivo je macimorelín. Každé vrecko obsahuje 60 mg macimorelínu (vo forme acetátu). 1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 500 mikrogramov macimorelínu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy (pozri časť 2: GHRYVELIN obsahuje laktózu); oxid kremičitý, koloidný bezvodý; krospovidón typu A; sacharín, sodná soľ, dihydrát a stearyl fumaran sodný (pozri časť 2: GHRYVELIN obsahuje sodík).

Ako vyzerá GHRYVELIN a obsah balenia

GHRYVELIN sa dodáva vo forme bieleho až sivobieleho granulátu na perorálnu suspenziu. Každé vrecko obsahuje 1 817 mg granulátu. Každá papierová krabička obsahuje 1 vrecko.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

POKYNY NA PRÍPRAVU A POUŽITIE

Suspenziu musí pripraviť a podať zdravotnícky pracovník.

Potrebné položky: Vrecko lieku GHRYVELIN, voda z vodovodu v karafe, nádoba zo skla alebo transparentného plastu so stupnicou, miešadlo, 50 ml injekčná striekačka so stupnicou bez ihly, pohár na pitie

1. krok

Odvážte pacienta.

2. krok

Určte počet potrebných vreciek lieku GHRYVELIN na základe telesnej hmotnosti: pre pacienta s hmotnosťou do 120 kg bude potrebné jedno vrecko, pre pacienta s vyššou hmotnosťou ako 120 kg budú potrebné dve vrecká.

3. krok

Do nádoby zo skla alebo transparentného plastu so stupnicou pridajte potrebný objem vody. Celý obsah vrečka rozpustíte vo vode: jedno vrečko v 120 ml, dve vrečká v 240 ml, podľa potreby.

Suspenziu jemne miešajte 2 minúty (ostane malé množstvo nerozpustených častíc, a preto bude suspenzia mierne zakalená). Suspenzia sa má miešať dovtedy, kým nie je mierne zakalená a je bez častíc v spodnej časti nádoby. Pokiaľ sa v spodnej časti nádoby usadili nejaké častice, napríklad ak sa suspenzia nechá nejaký čas stáť, má sa suspenzia znova premiešať.

4. krok

Určte objem suspenzie potrebný na odporúčanú dávku macimorelínu 0,5 mg/kg. Objem suspenzie v ml je rovný telesnej hmotnosti pacienta v kg. Napríklad pacient s hmotnosťou 70 kg bude potrebovať 70 ml suspenzie macimorelínu.

Odmerajte potrebný objem pomocou 50 ml injekčnej striekačky so stupnicou bez ihly.

Preňte odmerané množstvo do pohára na pitie.

5. krok

Nechajte pacienta vypiť celý obsah pohára do 30 sekúnd.

Suspenzia sa musí podať do 30 minút po príprave. Zvyšná suspenzia sa nesmie skladovať a musí sa zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. krok

Odoberte vzorky žilovej krvi na stanovenie hladiny rastového hormónu, a to 45, 60 a 90 minút po podaní.

7. krok

Prpravte vzorky plazmy alebo séra a pošlite ich do laboratória na stanovenie hladiny rastového hormónu.