

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**



## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GHRYVELIN 60 mg granulaat voor orale suspensie in sachet

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk sachet bevat 60 mg macimorelin (als acetaat). 1 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 500 microgram macimorelin.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Bevat lactosemonohydraat 1691,8 mg per sachet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Granulaat voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit granulaat.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

GHRYVELIN is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de diagnose van groeihormoondeficiëntie (GHD) (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Het gebruik van GHRYVELIN moet plaatsvinden onder toezicht van een arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de diagnose van groeihormoondeficiëntie.

#### Dosering

De dosis wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. De aanbevolen eenvoudige dosis van de gereconstitueerde suspensie is 500 microgram macimorelin per kg lichaamsgewicht.

De groeihormoonafgifte moet worden gecontroleerd met drie bloedmonsters die 45, 60 en 90 minuten na toediening van het middel worden afgenomen.

*Staken van behandeling met groeihormoon (GH) of geneesmiddelen die rechtstreeks van invloed zijn op de hypofysesecretie van somatotropine*

Patiënten die substitutietherapie met groeihormoon (GH, somatotropine) of geneesmiddelen die rechtstreeks van invloed zijn op de hypofysesecretie van somatotropine (bijv. somatostatine-analogen, clonidine, levodopa en dopamine-agonisten) krijgen, moet worden verteld een dergelijke behandeling ten minste één maand voorafgaand aan toediening van macimorelin te staken. Deze stoffen kunnen leiden tot onbetrouwbare GH-stimulatiere resultaten (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

### *Nier- en/of leverfunctiestoornis*

De veiligheid en werkzaamheid van macimorelin bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld (zie ook rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar. Bij toediening van macimorelin aan patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis kan de mogelijkheid van een verhoogde macimorelinplasmaconcentratie niet worden uitgesloten. Het is niet bekend of dit van invloed is op de QTc. Daarom kunnen ecg-controles geïndiceerd zijn voorafgaand aan toediening van macimorelin en 1 uur, 2 uur, 4 uur en 6 uur na toediening van macimorelin (zie ook rubriek 4.4). Op grond van de huidige inzichten is het onwaarschijnlijk dat dit potentieel de specificiteit van de test verlaagt.

### *Ouderen*

De groeihormoonsecretie neemt normaal met de leeftijd af. De werkzaamheid van macimorelin bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet vastgesteld. Bij patiënten tot 60 jaar was de diagnostische prestatie van MAC en ITT vergelijkbaar. In de leeftijdsgroep van 60 jaar tot 65 jaar wijzen de beschikbare beperkte gegevens er niet op dat een aparte grenswaarde noodzakelijk is.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van macimorelin bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

GHRYVELIN granulaat moet met water worden gereconstitueerd en binnen 30 minuten na bereiding worden gebruikt. Gereconstitueerde suspensie dient oraal aan patiënten te worden toegediend die ten minste 8 uur nuchter zijn en gedurende 24 uur voor de test geen zware fysieke inspanning hebben verricht. Beide kunnen namelijk de groeihormoonspiegels beïnvloeden.

Het benodigde aantal testsachets is gebaseerd op het lichaamsgewicht. Voor een patiënt  $\leq 120$  kg is één sachet nodig. Als de patiënt meer dan 120 kg weegt, zijn twee sachets nodig. De inhoud van één sachet wordt in zijn geheel opgelost in 120 ml en twee sachets worden opgelost in 240 ml, wat van toepassing is.

De benodigde hoeveelheid suspensie in ml voor de aanbevolen dosis macimorelin van 0,5 mg/kg is gelijk aan het lichaamsgewicht van de patiënt in kg. Een patiënt van 70 kg heeft bijvoorbeeld 70 ml van de macimorelinsuspensie nodig.

### *Beoordeling van nuchtere toestand en afwezigheid van eerdere zware fysieke inspanning*

Alvorens GHRYVELIN te gebruiken, is het belangrijk om te controleren of de patiënt ten minste 8 uur nuchter is en gedurende 24 uur voor de test geen zware fysieke inspanning heeft verricht. Beide kunnen namelijk de GH-spiegels beïnvloeden. Als aan een van deze voorwaarden niet wordt voldaan, moet een nieuwe afspraak worden gemaakt voor de groeihormoonstimulatietest voor een nieuwe testdag.

Tijdens de test moet de patiënt nuchter blijven tot na afloop van de bloedafnamen. Vochtintname van niet meer dan 100 ml niet-koolzuurhoudend water is toegestaan binnen 1 uur voor de dosis en binnen 1 uur na de dosis (zie rubriek 4.4).

### Langdurig gebruik

Macimorelin is geïndiceerd voor gebruik als een diagnostische test met een enkelvoudige dosis. Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid en effecten van macimorelin tijdens langdurig gebruik.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Interpretatie van macimorelin-testresultaten

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat een maximaal gestimuleerde serum-GH-spiegel van minder dan 2,8 ng/ml (op de tijdstippen 45, 60 en 90 minuten) na de toediening van macimorelin de diagnose groeihormoondeficiëntie bij volwassenen bevestigt. Zoals bij alle GH-stimulatietests, moeten ook de macimorelin-testresultaten altijd worden geïnterpreteerd op basis van de uitkomst van alle diagnostische onderzoeken bij een patiënt.

De veiligheid en diagnostische prestatie van macimorelin zijn niet vastgesteld voor patiënten met een body mass index (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup>. De macimorelin-geïnduceerde GH-afgifte was lager bij patiënten met een hogere BMI. Bij patiënten met een hoge BMI tot 40 kg/m<sup>2</sup> was de diagnostische prestatie van MAC en ITT vergelijkbaar.

In de overgangsperiode van einde puberteit tot volledige volwassenheid is de grenswaarde voor macimorelin niet vastgesteld. Bij patiënten tussen 18 en 25 jaar oud was de diagnostische prestatie van MAC en ITT vergelijkbaar.

#### QTc-verlenging

Tijdens de klinische ontwikkeling werden twee voorbijgaande ecg-afwijkingen waargenomen bij één proefpersoon, die werden gerapporteerd als ernstige mogelijke bijwerkingen. Deze ecg-afwijkingen bestonden uit T-golf-afwijkingen en QT-verlenging.

Macimorelin veroorzaakt een toename van ongeveer 11 ms in het gecorrigeerde QT- (QTc-)interval via een onbekend mechanisme (zie ook rubriek 5.1). QT-verlenging kan leiden tot de ontwikkeling van ventriculaire tachycardie van het type torsades de pointes met een hoger risico naarmate de verlenging toeneemt. Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze torsades de pointes induceren, dient te worden vermeden (zie ook rubriek 4.5). Macimorelin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met pro-aritmie (bijv. voorgeschiedenis van myocardinfarct, hartfalen of met ecg vastgesteld verlengd QTc interval, gedefinieerd als QTc > 500 ms). Voor deze patiënten kunnen ecg-controles geïndiceerd zijn voorafgaand aan toediening van macimorelin en 1 uur, 2 uur, 4 uur en 6 uur na toediening van macimorelin. Bij patiënten met een bekend verworven of aangeboren lang-QT-syndroom en bij patiënten met een voorgeschiedenis van torsades de pointes mag het gebruik van macimorelin alleen worden overwogen op een cardiovasculaire afdeling.

#### Staken van behandeling met groeihormoon (GH) of geneesmiddelen die rechtstreeks van invloed zijn op de hypofysesecretie van somatotropine

Patiënten die substitutietherapie met groeihormoon (GH, somatotropine) of geneesmiddelen die rechtstreeks van invloed zijn op de hypofysesecretie van somatotropine (bijv. somatostatine-analogen, clonidine, levodopa en dopamine-agonisten) krijgen, moet worden verteld een dergelijke behandeling ten minste één maand voorafgaand aan toediening van een testdosis macimorelin te staken. Exogeen GH of geneesmiddelen die rechtstreeks inwerken op de hypofyse, kunnen van invloed zijn op de somatotrope functie van de hypofyse en leiden tot onbetrouwbare GH-stimulatiere resultaten (zie ook rubriek 4.2 en 4.5).

#### Patiënten met een deficiëntie van andere hormonen dan groeihormoon (GH)

Bij patiënten met een deficiëntie van andere hormonen dan GH (bijv. bijnier-, schildklier- en/of gonadale insufficiëntie, diabetes insipidus) moet adequate substitutie met de andere deficiënte hormonen plaatsvinden alvorens hen te testen op een GH-deficiëntie om een falende stimulatie als gevolg van een secundaire GH-deficiëntie uit te sluiten.

#### Patiënten met de ziekte van Cushing of patiënten die suprafysiologische glucocorticoïdentherapie krijgen

Hypercortisolisme heeft een belangrijke invloed op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Daarom kan de diagnostische prestatie van de test worden beïnvloed bij patiënten met de ziekte van Cushing of patiënten die suprafysiologische glucocorticoïdentherapie krijgen (bijv. systemische toediening van doses hydrocortison (of een equivalent middel) van meer dan 15 mg/m<sup>2</sup>/dag), wat kan leiden tot fout-positieve testresultaten.

#### Potentieel voor verhoogde orale biologische beschikbaarheid en macimorelinplasmaconcentratie met gebruik van sterke CYP3A4/P-gp-remmers

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteractie met CYP3A4/P-gp-remmers uitgevoerd. Een potentieel voor verhoogde orale biologische beschikbaarheid en plasmaconcentratie van macimorelin bij gebruik van sterke CYP3A4/P-gp-remmers kan niet worden uitgesloten. Het is niet bekend of dergelijke potentiële interacties ook van invloed kunnen zijn op QTc (zie hierboven). Op grond van de huidige inzichten is het onwaarschijnlijk dat dit potentieel de specificiteit van de test verlaagt.

#### Potentieel voor fout-positieve testresultaten met gebruik van sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren met GHRYVELIN kan de macimorelinplasmaspiegels significant verlagen en daardoor tot een fout-positief resultaat leiden (zie ook rubriek 4.5). Sterke CYP3A4-inductoren moeten worden stopgezet en voorafgaand aan de testtoediening moet een klaringstijd van vijf maal de eliminatiehalfwaardetijd in aanmerking worden genomen.

#### Potentieel voor fout-negatieve testresultaten bij recent begonnen hypothalamische ziekte

Groeihormoondeficiëntie (GHD) bij volwassenen veroorzaakt door een hypothalamuslaesie wordt vroeg in het ziekteproces mogelijk niet gedetecteerd. Macimorelin werkt vanaf de hypothalamus en macimorelin-gestimuleerde afgifte van opgeslagen GH-reserves uit de hypofysevoorkwab kan vroeg in het ziekteproces een fout-negatief resultaat geven als de laesie de hypothalamus omvat. Herhalingstests kunnen in deze situatie gerechtvaardigd zijn.

#### Informatie over lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken tenzij het verwachte voordeel van de test duidelijk groter is dan het potentiële risico dat verbonden is aan een inname van maximaal 1691,8 mg lactose per sachet.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Macimorelin wordt *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer kan de macimorelinplasmaconcentratie verhogen, wat weer kan resulteren in hogere GH-spiegels in plasma. Op grond van de huidige inzichten is het onwaarschijnlijk dat dit de specificiteit van de test verlaagt.

Toediening van een CYP3A4-inductor (zoals carbamazepine, dabrafenib, efavirenz, enzalutamide, eslicarbazepine, fosfentytoïne, lumacaftor, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, fenobarbital, fentytoïne, pioglitazon, pitolisant, primidon, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kan de macimorelinplasmaconcentraties verlagen en de diagnostische prestatie van de test beïnvloeden, en moet daarom worden vermeden. Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan toediening van de test voldoende klaringstijd, namelijk vijf maal de eliminatiehalfwaardetijd van de CYP3A4-inductor, in acht te nemen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij mensen.

#### Geneesmiddelen die de groeihormoonafgifte beïnvloeden

De nauwkeurigheid van de diagnostische test kan worden beïnvloed door de volgende geneesmiddelen. Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden met (zie ook rubriek 4.2 en rubriek 4.4):

- Geneesmiddelen die rechtstreeks van invloed zijn op de hypofysesecretie van groeihormoon (zoals somatostatine, insuline, glucocorticoïden en cyclo-oxygenaseremmers zoals acetylsalicylzuur of indometacine).
- Geneesmiddelen die tijdelijk de groeihormoonconcentraties kunnen verhogen (zoals clonidine, levodopa en insuline).
- Geneesmiddelen die de groeihormoonrespons op macimorelin kunnen afzwakken (zoals muscarine-antagonisten: atropine, anti-schildklier geneesmiddelen: propylthiouracil en groeihormoongeneesmiddelen).

Groeihormoongeneesmiddelen dienen ten minste 1 maand voorafgaand aan toediening van macimorelin te worden stopgezet.

Het wordt aanbevolen te zorgen voor voldoende klaringstijd (vijf maal de eliminatiehalfwaardetijd) van geneesmiddelen voorafgaand aan toediening van macimorelin.

#### Geneesmiddelen met een potentieel om torsades de pointes te induceren

Gelijktijdige toediening van macimorelin met geneesmiddelen met een potentieel om torsades de pointes te induceren (antipsychotica zoals chloorpromazine en haloperidol, antibiotica (bijv. moxifloxacine, erytromycine, claritromycine), antiaritmica klasse Ia (bijv. kinidine) en klasse III (bijv. amiodaron, procaïnamide, sotalol) of andere geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten passende anticonceptiemethoden gebruiken op het moment dat macimorelin wordt toegediend.

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van macimorelin bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Macimorelin wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of macimorelin of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten te stoppen met borstvoeding of af te zien van de macimorelintest, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind moet worden afgewogen tegen het voordeel van de test voor de vrouw.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij dieren (zie rubriek 5.3) of de mens (mannen of vrouwen).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

GHRYVELIN heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij sommige patiënten die macimorelin innamen is duizeligheid gemeld. Als een patiënt duizeligheid meldt als ernstige bijwerking, moet de patiënt worden verteld geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband met GHRYVELIN werden gemeld in onderzoek 052 (zie rubriek 5.1) bij 154 patiënten waren dysgeusie (5%), hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid (elk 3%), duizeligheid (2%), alsmede buikpijn, diarree, het warm hebben, het koud hebben, honger, hartkloppingen, sinusbradycardie, somnolentie, dorst, tremor en vertigo (elk 1%). Over het geheel genomen waren de gemelde bijwerkingen meestal licht in intensiteit en kortdurend, zonder dat specifieke behandeling nodig was.

#### Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in onderzoek 052 staan in de onderstaande lijst vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>MedDRA-systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (bittere smaak/metaalsmaak)	Somnolentie	
	Duizeligheid	Tremor	
	Hoofdpijn		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo	
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	QT verlengd op ecg
		Sinusbradycardie	Afwijkende T-golf op ecg
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn	
	Diarree		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Het warm hebben	Het koud hebben	

		Honger Dorst	
--	--	-----------------	--

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Elektrofysiologie van het hart*

Tijdens de klinische ontwikkeling werden twee voorbijgaande ecg-afwijkingen waargenomen bij één proefpersoon, die werden gerapporteerd als ernstige mogelijke bijwerkingen. Deze ecg-afwijkingen bestonden uit T-golf-afwijkingen en QT-verlenging (zie ook rubriek 4.4).

De effecten van macimorelin op de ecg-parameters werden onderzocht in een speciaal Thorough QT-onderzoek met een suprathérapeutische dosis macimorelin (2 mg/kg) en in een onderzoek met enkelvoudige oplopende doses, dat drie doseringen macimorelin omvatte (0,5 mg/kg, 1 mg/kg en 2 mg/kg). Macimorelin veroorzaakt een toename van ongeveer 11 ms in het gecorrigeerde QT- (QTc-)interval (zie rubriek 5.1). Het mechanisme voor de waargenomen QTcF-verlenging is niet bekend.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er worden geen specifieke aanbevelingen na overdosering gegeven. In geval van overdosering dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen. Verdere mogelijke bijwerkingen in geval van overdosering kunnen hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree omvatten. Bij patiënten met een QTc > 500 ms dienen ecg-controles plaats te vinden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostica, tests voor hypofysefunctie, ATC-code: V04CD06

#### Werkingsmechanisme

Macimorelin is een oraal beschikbaar peptidomimeticum met groeihormoon- (GH-)secretagoogactiviteit vergelijkbaar aan ghreline. Macimorelin stimuleert de GH-afgifte door activering van groeihormoonsecretagoogreceptoren (GHSR) die zich bevinden in de hypofyse en de hypothalamus.

#### Farmacodynamische effecten

##### *GH-stimulatie*

In doseringsonderzoek met gezonde proefpersonen werd maximale stimulatie van de GH-secretie bereikt na toediening van een enkelvoudig dosis van 0,5 mg/kg macimorelin. De maximale GH-spiegels zijn ongeveer 45 tot 60 minuten na toediening van macimorelin waargenomen.

In een diagnostisch onderzoek waarin macimorelin werd vergeleken met de insulinetolerantietest (ITT) waren de gestimuleerde GH-concentraties na macimorelin gemiddeld een factor 1,4 hoger dan met de ITT.

#### Elektrofysiologie van het hart



De effecten van macimorelin op de ecg-parameters werden onderzocht in een speciaal Thorough QT-onderzoek waarin in een gekruiste drieweg-opzet met 60 gezonde proefpersonen de effecten van een supratherapeutische dosis macimorelin (2 mg/kg, d.w.z. viermaal de aanbevolen dosering) werden onderzocht in vergelijking met placebo en met moxifloxacin. Dit onderzoek liet 4 uur na de dosis een gemiddelde baseline- en placebo-gecorrigeerde verandering (bovenste eenzijdig 95% - betrouwbaarheidsinterval) in QTcF zien van 9,6 ms (11,4 ms) (zie ook rubriek 4.4) die optrad na de gemiddelde maximale macimorelinplasmaconcentratie (0,5 uur). Een vergelijkbare toename van het QTcF-interval werd ook waargenomen in een onderzoek met enkelvoudige oplopende doses, dat drie doseringen omvatte (0,5 mg/kg, 1 mg/kg en 2 mg/kg (respectievelijk twee- en viermaal de aanbevolen dosering)). De onderzochte doseringen vertoonden alle drie een vergelijkbare QTcF-verlenging in het Thorough QT-onderzoek, wat erop wijst dat dosisafhankelijke veranderingen ontbreken. Het mechanisme voor de waargenomen QTcF-verlenging is niet bekend.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De diagnostische werkzaamheid van GHRYVELIN werd vastgesteld in een gerandomiseerd, open-label, gekruist onderzoek met enkelvoudige dosis (AEZS-130-052) waarin de mate van overeenkomst tussen de resultaten van de macimorelintest (MAC) en die van de insulinetolerantietest (ITT) werd vergeleken. Er werden vier groepen personen beoordeeld: drie groepen met volwassen patiënten die vóór de test een verschillende waarschijnlijkheid van groeihormoondeficiëntie hadden (groep A (hoge waarschijnlijkheid), groep B (middelmatige waarschijnlijkheid), groep C (lage waarschijnlijkheid) en gezonde controleproefpersonen (groep D)).

Voor zowel de ITT-test als de MAC-test werden de serumconcentraties van GH gemeten 30, 45, 60 en 90 minuten na toediening. De test werd als positief beschouwd (d.w.z. groeihormoondeficiëntie (GHD) is vastgesteld) als de maximale waargenomen serum-GH-spiegel na stimulatie lager was dan de vooraf vastgestelde grenswaarde van 2,8 ng/ml voor de MAC-test of 5,1 ng/ml voor de ITT.

GH-spiegels werden centraal bepaald met de IDS-iSYS-assay (Immunodiagnostic Systems Ltd., VK).

De mate van negatieve en positieve overeenkomst tussen de resultaten van de ITT en de MAC-test werd gebruikt om de prestatie van de MAC-test te beoordelen. Negatieve overeenkomst is het aandeel van proefpersonen met een negatieve ITT (d.w.z. degenen die volgens de ITT geen GHD hebben) die ook een negatieve MAC-test hebben. Bij een hoge mate van negatieve overeenkomst zal de MAC-test niet onterecht GHD vaststellen bij een persoon die volgens de ITT geen GHD heeft. Positieve overeenkomst is het aandeel van proefpersonen met een positieve ITT (d.w.z. degenen die volgens de ITT GHD hebben) die ook een positieve macimorelintest hebben. Bij een hoge mate van positieve overeenkomst zal de MAC-test niet onterecht vaststellen dat een persoon geen GHD heeft als deze volgens de ITT wel GHD heeft.

De gevoeligheid en specificiteit voor beide groeihormoonstimulatietests (GHST's) werden geschat, ervan uitgaand dat alle proefpersonen met een hoge AGHD-waarschijnlijkheid van groep A 'echte' AGHD-proefpersonen waren en alle gezonde matching proefpersonen van groep D 'echte' AGHD-negatieve proefpersonen waren.

### *Resultaten*

Honderdzevenenvijftig (157) proefpersonen ondergingen in dit onderzoek ten minste één van de twee tests. Hiervan was 59% man, 41% vrouw en 86% blank. De mediane leeftijd was 41 jaar (bereik: 18 - 66 jaar) en body mass index 27,5 kg/m<sup>2</sup> (bereik: 16 - 40 kg/m<sup>2</sup>). Voor 140 proefpersonen waren gegevens over beide tests beschikbaar: 38 (27%) in groep A, 37 (26%) in groep B, 40 (29%) in groep C en 25 (18%) in groep D. Per 154 uitgevoerde MAC-tests mislukte er één (0,6%) door een technische fout en 27 van de 157 ITT's (17,2%) mislukte omdat inductie van ernstige hypoglykemie (d.w.z. de stimulus) niet kon worden bereikt.

De schattingen voor negatieve en positieve overeenkomst tussen MAC en de ITT in de totale onderzoekspopulatie bedroegen respectievelijk 94% en 74% met ondergrenzen van het 95%-

betrouwbaarheidsinterval van 85% en 63%. Negatieve en positieve overeenkomst tussen de MAC en de ITT bij proefpersonen met een middelmatig of laag risico (groepen B en C) bedroegen respectievelijk 93% en 61% met ondergrenzen van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van 80% en 43%. Deze resultaten zijn gebaseerd op de piekwaarden van GH (maximale GH-concentraties voor alle meetpunten).

De puntschattingen voor gevoeligheid varieerden van 0,87 tot 0,90 voor de MAC en van 0,97 tot 1,0 voor de ITT, afhankelijk van de inclusie of exclusie van gegevens van niet gematchte proefpersonen uit groep A, respectievelijk. Voor beide GHST's was de geschatte specificiteit 0,96, ongeacht de inclusie/exclusie van gegevens van niet gematchte proefpersonen uit groep A.

De herhaalbaarheid werd getest in een subgroep van 34 proefpersonen die twee MAC-tests ondergingen. Overeenkomst tussen het resultaat van de eerste test en de tweede test werd in 31 gevallen (91,2%) geconstateerd.

#### Post-hocanalyse met een grenswaarde van 3,0 ng/ml voor de ITT.

Er is een verkennende analyse uitgevoerd van de prestatie van de MAC gebaseerd op een ITT-grenswaarde van 3,0 ng/ml. De schattingen voor negatieve en positieve overeenkomst bedroegen respectievelijk 95% en 86% met ondergrenzen van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van 87% en 75%. De herhaalbaarheid bedroeg 97%. De puntschattingen voor de gevoeligheid en de specificiteit bedroegen respectievelijk 87% en 96% ten opzichte van niet gematchte proefpersonen uit groep A.

Aan beide coprimaire eindpunten zoals vooraf gedefinieerd in onderzoek 052 (ondergrens van het 95%-BI voor negatieve overeenkomst  $\geq 75\%$ , ondergrens van het 95%-BI voor positieve overeenkomst  $\geq 70\%$ ) wordt voldaan bij gebruik van een ITT-grenswaarde van 3,0 ng/ml en de vooraf gedefinieerde grenswaarde voor de MAC van 2,8 ng/ml.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met GHRYVELIN in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de diagnose van groeihormoondeficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Ouderen

De farmacodynamiek van macimorelin is niet voldoende beoordeeld bij ouderen ouder dan 65 jaar.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Macimorelin werd snel geabsorbeerd en de maximale plasmamacimorelinconcentraties ( $C_{\max}$ ) werden ongeveer 30 minuten tot 1 uur en 10 minuten waargenomen na orale toediening van 0,5 mg/kg macimorelin na een nuchtere periode van ten minste 8 uur. Een vloeibare maaltijd verminderde de  $C_{\max}$  en AUC van macimorelin met respectievelijk een factor 0,42 en 0,5.

De orale biologische beschikbaarheid kan (onder meer) beperkt zijn door 'first-pass'-metabolisme via CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

#### Distributie

Macimorelin wordt matig gebonden aan plasma-eiwitten. De plasma-eiwitbinding neemt af met toenemende concentraties van 78% bij 0,1  $\mu\text{M}$  tot 62% bij 10  $\mu\text{M}$ . Bij de klinisch relevante

concentratie van 0,1  $\mu\text{M}$  (klinische  $C_{\text{max}} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{ongeveer } 0,02 \mu\text{M}$ ) is de ongebonden fractie van macimorelin in humaan plasma 22%.

### Biotransformatie

CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat macimorelin metaboliseert. In onderzoek naar metabolieten van macimorelin zijn geen metabolieten gevonden.

### Eliminatie

Uit een *in-vitro*-onderzoek met humane levermicrosomen bleek dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat macimorelin metaboliseert.

Macimorelin werd geëlimineerd met een gemiddelde terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van 4,1 uur.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Macimorelin vertoonde na orale toediening een dosisafhankelijke afgifte van GH. Er is aangetoond dat een dosis van 0,5 mg/kg macimorelin tot een maximale GH-afgifte leidt. Maximale GH-afgifte is waargenomen bij macimorelinplasmaconcentraties  $\geq 7 \text{ ng/ml}$ .

### Bijzondere populaties

Er is geen onderzoek verricht ter beoordeling van de farmacokinetiek van macimorelin bij pediatrische patiënten of bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis. Van ouderen zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens uit onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Er is geen onderzoek uitgevoerd om de carcinogeniciteit en de gevolgen voor de reproductie en ontwikkeling te beoordelen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Watervrij colloïdaal silica  
Crospovidon type A  
Sacharinenatriumdihydraat  
Natriumstearyl fumarate

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopend sachet

De houdbaarheid van een sachet is 4 jaar.

#### Gereconstitueerde suspensie

De suspensie moet binnen 30 minuten na bereiding worden toegediend.  
Overgebleven suspensie moet worden weggegooid overeenkomstig de lokale regelgeving.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.  
Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Eén sachet van LDPE/Al/LDPE/papier met 1817 mg granulaat verpakt in een kartonnen doos.

Elke kartonnen doos bevat 1 sachet.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De suspensie moet worden bereid en toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Benodigdheden: sachet GHRYVELIN, kraanwater in karaf, glazen of doorzichtige plastic maatbeker met maatverdeling, roerapparaat, injectiespuit met schaalverdeling van 50 ml zonder naald, drinkglas

##### **Stap 1**

Weeg de patiënt.

##### **Stap 2**

Bepaal het benodigde aantal testsachets op basis van het lichaamsgewicht: voor een patiënt met een gewicht tot 120 kg is één sachet nodig. Als de patiënt meer dan 120 kg weegt, zijn twee sachets nodig.

##### **Stap 3**

Vul een glazen of doorzichtige plastic maatbeker met de benodigde hoeveelheid water. Los de inhoud van het sachet in zijn geheel op in water: één sachet in 120 ml, twee sachets in 240 ml, wat van toepassing is.

Roer de suspensie 2 minuten lang voorzichtig (een kleine hoeveelheid deeltjes zal onopgelost blijven, zodat een licht troebele suspensie ontstaat). De suspensie moet worden geroerd totdat deze licht troebel is zonder deeltjes onderin de beker. De suspensie dient opnieuw te worden geroerd als onderin de beker een bezinsel van deeltjes aanwezig is, bijvoorbeeld nadat de suspensie enige tijd heeft gestaan.

##### **Stap 4**

Bepaal de benodigde hoeveelheid suspensie voor de aanbevolen dosis macimorelin van 0,5 mg/kg. De hoeveelheid suspensie in ml is gelijk aan het lichaamsgewicht van de patiënt in kg. Een patiënt van 70 kg heeft bijvoorbeeld 70 ml van de macimorelinsuspensie nodig.

Meet de benodigde hoeveelheid af met behulp van een injectiespuit met schaalverdeling van 50 ml zonder naald.

Breng de afgemeten hoeveelheid over in een drinkglas.

##### **Stap 5**

Laat de patiënt binnen 30 seconden het drinkglas helemaal leegdrinken.

De suspensie moet binnen 30 minuten na bereiding worden gebruikt. Overgebleven suspensie mag niet worden bewaard en moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**Stap 6**

Neem 45, 60 en 90 minuten na toediening monsters van veneus bloed voor groeihormoonbepaling.

**Stap 7**

Bereid plasma- of serummonsters en zend deze naar een laboratorium voor groeihormoonbepaling.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1337/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum eerste vergunning: 11 januari 2019  
Datum laatste hernieuwing:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismuellerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van PSUR's worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GHRYVELIN 60 mg granulaat voor orale suspensie in sachet  
macimorelin

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet bevat 60 mg macimorelin (als acetaat).  
1 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 500 microgram macimorelin.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie

1 sachet (1817 mg granulaat)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik na reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Gereconstitueerde suspensie:

De suspensie moet binnen 30 minuten na bereiding worden gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1337/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GHRYVELIN 60 mg granulaat voor orale suspensie  
macimorelin

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Bevat 60 mg macimorelin (als acetaat)  
Na reconstitutie: 500 microgram macimorelin/ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie in sachet  
1817 mg granulaat

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik na reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Gereconstitueerde suspensie:  
De suspensie moet binnen 30 minuten na bereiding worden gebruikt.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1337/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de patiënt**

### **GHRYVELIN 60 mg granulaat voor orale suspensie in sachet macimorelin**



**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is GHRYVELIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is GHRYVELIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Het geneesmiddel bevat een werkzame stof met de naam macimorelin. Macimorelin werkt als een natuurlijk hormoon en zorgt ervoor dat de hypofyse groeihormoon in de bloedbaan afgeeft.

GHRYVELIN wordt gebruikt bij volwassenen om te testen hoe goed het lichaam groeihormoon kan produceren. Het wordt gebruikt wanneer uw arts vermoedt dat u misschien niet genoeg groeihormoon heeft (groeihormoondeficiëntie bij volwassenen). Dit is geen behandeling voor patiënten die niet genoeg groeihormoon hebben. Het is een test die uw arts helpt om deze aandoening vast te stellen.

#### **2. Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of moet men er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u het niet zeker weet, neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u GHRYVELIN krijgt toegediend.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Voor een betrouwbaar testresultaat moet u de onderstaande regels volgen:

- Vasten - u mag gedurende ten minste 8 uur vóór de test en tijdens de test niet eten.
- Lichaamsbeweging - vermijd gedurende 24 uur vóór de test zware fysieke inspanning.
- Drinken - tot 100 ml water zonder koolzuur is toegestaan binnen 1 uur voordat macimorelin wordt ingenomen en binnen 1 uur erna.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als:

- u onlangs bent behandeld met groeihormoon (somatotropine) of met geneesmiddelen die de afscheiding van groeihormonen door de hypofyse beïnvloeden. U moet ten minste 1 maand vóór de test stoppen met een dergelijke behandeling.
- u onlangs bent behandeld voor de ziekte van Cushing (aandoening waardoor hoge concentraties van het hormoon cortisol ontstaan) of als u een hoge dosis van het middel hydrocortison krijgt. Dit kan namelijk leiden tot fout-positieve testresultaten.
- uw lichaam een tekort aan een ander hormoon heeft, bijv. cortisol, schildklierhormonen of geslachtshormonen, vasopressine (bij diabetes insipidus). Dit moet afdoende worden aangevuld voordat u kunt worden getest op groeihormoondeficiëntie. Andere hormoondeficiënties kunnen, als ze niet worden behandeld, ertoe leiden dat de groeihormoonstimulatietest een onjuist resultaat geeft.
- u een hartziekte of problemen met het hartritme heeft (met inbegrip van het aangeboren of verworven lang-QT-syndroom of een voorgeschiedenis van een hartritmestoorning met de naam torsade de pointes). GHRYVELIN kan veranderingen in het ecg (elektrocardiogram) veroorzaken, zoals een verlengde QT-tijd, die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op aritmieën (verstoorde hartritme). Als dit optreedt, worden deze veranderingen tijdig beperkt en zijn ze kortdurend.

Als een of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

GHRYVELIN is geïndiceerd als een diagnostische test met een enkelvoudige dosis. Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid en gevolgen van macimorelin tijdens langdurig gebruik.

#### Mogelijk opnieuw testen nodig bij vroege ziekte

Als de groeihormoondeficiëntie bij volwassenen kort geleden is begonnen en komt door een letsel in een deel van de hersenen met de naam hypothalamus, kan het testresultaat negatief zijn, ook al heeft u de ziekte. In zo'n geval kan een herhaling van de test nodig zijn.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

GHRYVELIN mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid in deze groepen nog niet zijn vastgesteld.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast GHRYVELIN nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die uw hartritme kunnen veranderen zoals:

- geneesmiddelen voor de behandeling van psychose (zoals chloorpromazine, haloperidol);
- geneesmiddelen voor de behandeling van infecties (antibiotica zoals erytromycine, claritromycine, moxifloxacin);
- geneesmiddelen om het hartritme te corrigeren (geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen, zoals amiodaron, procaïnamide, kinidine of sotalol);
- andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen of kunnen leiden tot torsades de pointes.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die de afbraak van macimorelin kunnen verhogen, zoals specifieke geneesmiddelen voor de behandeling van:

- aanvallen/epilepsie (carbamazepine, eslicarbazepine, fosfenytoïne, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon);
- slaapstoornis (modafinil, pitolisant);
- lichte tot matige depressieve episoden (sint-janskruid (*Hypericum perforatum*));
- cystische fibrose (lumacaftor);
- infecties (antibiotica zoals rifabutine, rifampicine);



- hiv (efavirenz, nevirapine);
- diabetes type 2 (pioglitazon);
- kanker (dabrafenib, enzalutamide).

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die de nauwkeurigheid van de diagnostische test kunnen beïnvloeden. Vermijd gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die:

- rechtstreeks invloed kunnen hebben op de groeihormoonafscheiding door de hypofyse, zoals somatostatine, insuline, glucocorticoïden, acetylsalicylzuur, indometacine;
- groeihormoonspiegels kunnen verhogen, zoals clonidine, levodopa, insuline;
- de groeihormoonrespons op macimorelin kunnen verminderen, zoals atropine, propylthiouracil, groeihormoongeneesmiddelen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.

GHRYVELIN wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als u een vrouw bent en kinderen kunt krijgen, moet u doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken om ervoor te zorgen dat u niet zwanger bent op het moment van de test. Als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven, kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Vraag uw arts of u moet stoppen met borstvoeding of moet afzien van de macimorelintest.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er kan duizeligheid optreden met GHRYVELIN. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als dit gebeurt.

### **GHRYVELIN bevat lactose**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **GHRYVELIN bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Het bereiden en gebruik van GHRYVELIN moet plaatsvinden onder toezicht van een professionele zorgverlener. Aan het eind van deze bijsluiter staan instructies over het bereiden van de test.

De beschrijving in deze bijsluiter is bedoeld ter informatie over de testprocedure.

U moet ten minste 8 uur nuchter zijn voordat u GHRYVELIN krijgt toegediend. U mag gedurende 24 uur vóór de test geen zware fysieke inspanning verrichten. U mag tot 100 ml water zonder koolzuur drinken binnen 1 uur voordat u GHRYVELIN inneemt en binnen 1 uur erna.

### **Dosis**

De aanbevolen dosis is 0,5 mg GHRYVELIN per kg lichaamsgewicht.

Dit komt neer op een volume van 1 ml van de bereide suspensie per kg lichaamsgewicht.

U moet de testdosis in zijn geheel binnen 30 seconden opdrinken.

U geeft drie bloedmonsters om het groeihormoon te meten, 45, 60 en 90 minuten na inname van de testdosis steeds één monster.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Als u te veel GHRYVELIN toegediend heeft gekregen, vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Mogelijke bijwerkingen in geval van overdosering kunnen hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree omvatten. Als u hartritmestoornissen heeft, worden ecg-controles gedaan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Vaak optredende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- een bittere smaak of metaalsmaak (dysgeusie)
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- misselijkheid
- duizeligheid
- diarree
- het warm hebben

Deze bijwerkingen zijn meestal licht, kortdurend en verdwijnen doorgaans snel zonder behandeling.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- buikpijn
- het koud hebben
- honger
- hartkloppingen
- lagere hartslag dan normaal (sinusbradycardie)
- slaperigheid
- dorst
- tremor (beven)
- vertigo

**Frequentie niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- veranderingen in het elektrocardiogram (ecg)

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking en het sachet na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.  
Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

### Ongeopend sachet

De houdbaarheid van een sachet is 4 jaar.

### Gereconstitueerde suspensie

De suspensie moet binnen 30 minuten na bereiding worden ingenomen.

Overgebleven suspensie moet door uw arts of verpleegkundige worden weggegooid overeenkomstig de lokale regelgeving.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is macimorelin. Elk sachet bevat 60 mg macimorelin (als acetaat). 1 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 500 microgram macimorelin.
- De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder 'GHRYVELIN bevat lactose'), watervrije colloïdale silica, crospovidon type A, sacharinenatriumdihydraat en natriumstearylfumaraat (zie rubriek 2 onder 'GHRYVELIN bevat natrium').

### **Hoe ziet GHRYVELIN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

GHRYVELIN wordt geleverd in de vorm van wit tot gebroken wit granulaat voor orale suspensie. Elk sachet bevat 1817 mg granulaat. Elke kartonnen doos bevat 1 sachet.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## **AANWIJZINGEN VOOR BEREIDING EN GEBRUIK**

**De suspensie moet worden bereid en toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.**

Benodigdheden: sachet GHRYVELIN, kraanwater in karaf, glazen of doorzichtige plastic maatbeker met maatverdeling, roerapparaat, injectiespuit met schaalverdeling van 50 ml zonder naald, drinkglas

#### Stap 1

Weeg de patiënt.

#### Stap 2

Bepaal het benodigde aantal sachets GHRYVELIN op basis van lichaamsgewicht: voor een patiënt met een gewicht tot 120 kg is één sachet nodig. Als de patiënt meer dan 120 kg weegt, zijn twee sachets nodig.

#### Stap 3

Vul een glazen of doorzichtige plastic maatbeker met de benodigde hoeveelheid water. Los de inhoud van het sachet in zijn geheel op in water: één sachet in 120 ml, twee sachets in 240 ml, wat van toepassing is.

Roer de suspensie 2 minuten lang voorzichtig (een kleine hoeveelheid deeltjes zal onopgelost blijven, zodat een licht troebele suspensie ontstaat). De suspensie moet worden geroerd totdat deze licht troebel is zonder deeltjes onderin de beker. De suspensie dient opnieuw te worden geroerd als onderin de beker een bezinksel van deeltjes aanwezig is, bijvoorbeeld nadat de suspensie enige tijd heeft gestaan.

#### Stap 4

Bepaal de benodigde hoeveelheid suspensie voor de aanbevolen dosis macimorelin van 0,5 mg/kg. De hoeveelheid suspensie in ml is gelijk aan het lichaamsgewicht van de patiënt in kg. Een patiënt van 70 kg heeft bijvoorbeeld 70 ml van de macimorelinsuspensie nodig.

Meet de benodigde hoeveelheid af met behulp van een injectiespuit met schaalverdeling van 50 ml zonder naald.

Breng de afgemeten hoeveelheid over in een drinkglas.

#### Stap 5

Laat de patiënt binnen 30 seconden het drinkglas helemaal leegdrinken.

De suspensie moet binnen 30 minuten na bereiding worden gebruikt. Overgebleven suspensie mag niet worden bewaard en moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

#### Stap 6

Neem 45, 60 en 90 minuten na toediening monsters van veneus bloed voor groeihormoonbepaling.

#### Stap 7

Bereid plasma- of serummonsters en zend deze naar een laboratorium voor groeihormoonbepaling.