

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GHRYVELIN 60 mg granulés pour suspension buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 60 mg de macimoreline (sous forme d'acétate). 1 ml de la suspension reconstituée contient 500 µg de macimoreline.

Excipient(s) à effet notoire:

Le médicament reconstitué contient 1 691,8 mg de lactose monohydraté par sachet.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés blancs à blanchâtres.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

GHRYVELIN est indiqué dans le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance (GHD) chez les adultes (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de GHRYVELIN doit être suivie par un médecin ou un professionnel de la santé expérimenté dans le diagnostic du déficit en hormone de croissance.

Posologie

La dose est calculée en fonction du poids corporel du patient. La dose unique de suspension reconstituée recommandée est de 500 µg de macimoreline par kg de poids corporel.

La libération de l'hormone de croissance doit être évaluée grâce au prélèvement de trois échantillons de sang 45, 60 et 90 minutes après l'administration du médicament.

Interruption du traitement par l'hormone de croissance (GH) ou des médicaments affectant directement la sécrétion hypophysaire de la somatotropine

Les prescripteurs doivent conseiller à leurs patients qui suivent un traitement de substitution par hormone de croissance (GH, somatotropine) ou qui prennent des médicaments affectant directement la sécrétion hypophysaire de somatotropine (par ex. substances analogues à la somatostatine, clonidine, lévopoda et agonistes de la dopamine) d'interrompre leur traitement 1 mois au moins avant le test avec macimoreline. En effet, ces substances pourraient donner lieu à des résultats peu fiables (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

Insuffisances rénale et/ou hépatique

La sécurité et l'efficacité de la macimoreline chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et/ou hépatique n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Si la macimoreline est administrée à des patients souffrant d'une insuffisance rénale et/ou hépatique, une augmentation potentielle de la concentration plasmatique de macimoreline ne peut être exclue. L'effet potentiel sur l'intervalle QTc est inconnu. Par conséquent, des contrôles ECG peuvent être recommandés avant l'administration de la macimoreline ainsi que 1 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures après son administration (voir aussi rubrique 4.4). D'après les connaissances actuelles, il est peu probable que cet effet potentiel diminue la spécificité du test.

Patients âgés

La sécrétion de l'hormone de croissance diminue normalement avec l'âge. L'efficacité de la macimoreline chez les patients âgés de plus de 65 ans n'a pas été établie. Chez les patients jusqu'à 60 ans, les performances diagnostiques des tests MAC (test de stimulation avec la macimoreline) et ITT (test de tolérance à l'insuline) se sont révélées comparables. Dans la tranche d'âge des 60 à 65 ans, les données disponibles limitées n'indiquent pas la nécessité d'établir un seuil limite différent.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la macimoreline chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir aussi rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les granulés de GHRYVELIN doivent être reconstitués avec de l'eau et être utilisés dans les 30 minutes suivant leur préparation. La suspension reconstituée doit être administrée par voie orale à des patients à jeun depuis au moins 8 heures et n'ayant pas fait d'exercices physiques intenses dans les 24 heures précédant le test, ces deux facteurs étant susceptibles de modifier les taux d'hormone de croissance.

Le nombre de sachets de test requis dépend du poids corporel. Un sachet sera nécessaire pour un patient ≤ 120 kg; deux sachets seront requis si le patient pèse plus de 120 kg. L'intégralité du contenu d'un sachet est dissoute dans 120 ml, et celui de deux sachets dans 240 ml, le cas échéant.

Le volume (en ml) de la suspension requise pour la dose recommandée de 0,5 mg/kg de macimoreline équivaut au poids corporel du patient en kg. Par exemple, un patient de 70 kg aura besoin de 70 ml de suspension de macimoreline.

Évaluation du jeûne et de l'absence d'activité physique intense antérieure

Avant d'utiliser GHRYVELIN, il est important de s'assurer que le patient est à jeun depuis 8 heures au moins et qu'il n'a pas pratiqué d'exercices physiques intenses dans les 24 heures précédant le test, ces deux facteurs étant susceptibles de modifier les taux de l'hormone de croissance. Si l'une de ces conditions n'est pas réunie, le test de stimulation de l'hormone de croissance doit être reprogrammé ultérieurement.

Au cours du test, le patient doit rester à jeun jusqu'à la fin du prélèvement sanguin. Un apport liquidien allant jusqu'à 100 ml d'eau non gazeuse est autorisé dans l'heure précédant l'administration de la dose, ainsi que dans l'heure suivant l'administration de la dose (voir rubrique 4.4).

Utilisation à long terme

La macimoreline est indiquée en tant que test diagnostique en dose unique. Aucune information n'est disponible sur la sécurité et les effets de la macimoreline en cas d'utilisation à long terme.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Interprétation des résultats du test de la macimoreline

Des études cliniques ont établi qu'un taux sérique d'hormone de croissance stimulée au maximum qui est inférieur à 2,8 ng/ml (à 45, 60 et 90 minutes) après l'administration de macimoreline, confirme le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance chez l'adulte. Comme avec tous les tests de stimulation de l'hormone de croissance, les résultats du test avec la macimoreline doivent toujours être interprétés sur la base des conclusions de tous les examens du bilan diagnostique du patient.

La sécurité et les performances diagnostiques de la macimoreline n'ont pas été établies pour les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m². La stimulation de l'hormone de croissance induite par la macimoreline était plus faible chez les patients présentant un IMC plus élevé. Chez les patients ayant un IMC élevé allant jusqu'à 40 kg/m², les performances diagnostiques des tests MAC et ITT étaient comparables.

Le seuil limite pour le test avec la macimoreline n'a pas été établi au cours de la période de transition entre la fin de la puberté et la fin de la phase de maturation chez l'adulte. Pour les patients entre 18 et 25 ans, les performances diagnostiques des tests MAC et ITT étaient comparables.

Allongement de l'intervalle QTc

Pendant le développement clinique, deux anomalies transitoires de l'ECG ont été observées chez un patient testé avec la macimoreline et ont été signalées comme étant des effets indésirables potentiellement graves. Ces anomalies de l'ECG se traduisaient par des anomalies de l'onde T et un allongement de l'intervalle QT.

La macimoreline provoque un allongement de près de 11 ms de l'intervalle QT corrigé (QTc) s'expliquant par un mécanisme inconnu (voir aussi rubrique 5.1). L'allongement de l'intervalle QT peut donner lieu au développement d'une tachycardie ventriculaire de type torsade de pointes, avec une augmentation du risque en fonction de l'allongement de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante avec des médicaments qui sont connus pour induire des torsades de pointes doit être évitée (voir aussi rubrique 4.5). La macimoreline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque proarythmique (par ex. antécédents d'infarctus du myocarde, de défaillance cardiaque ou d'allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, défini comme un QTc > 500 ms). Chez ces patients, des contrôles ECG peuvent être recommandés avant l'administration de la macimoreline ainsi que 1 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures après son administration. Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou acquis ainsi que chez les patients ayant des antécédents de torsades de pointes, l'utilisation de la macimoreline ne peut être envisagée qu'au sein d'une unité clinique cardiovasculaire.

Interruption du traitement par l'hormone de croissance (GH) ou des médicaments affectant directement la sécrétion hypophysaire de la somatotropine

Les prescripteurs doivent conseiller à leurs patients qui suivent un traitement de substitution par hormone de croissance (GH, somatotropine) ou par des médicaments qui affectent directement la sécrétion pituitaire de somatotropine (par ex. analogues de la somatostatine, clonidine, lévopoda et agonistes de la dopamine) d'interrompre leur traitement 1 mois au moins avant de recevoir une dose d'essai de macimoreline. L'hormone de croissance exogène ou les médicaments affectant directement

la glande hypophysaire pourraient influencer sur la fonction somatotropique de la glande hypophysaire et donner lieu à des résultats peu fiables (voir aussi rubriques 4.2 et 4.5).

Patients atteints d'un déficit affectant d'autres hormones que l'hormone de croissance (GH)

Les patients atteints d'un déficit affectant d'autres hormones que l'hormone de croissance (par ex. insuffisance surrénale, thyroïdienne et/ou gonadique, diabète insipide) doivent faire l'objet d'un traitement de substitution adéquat par les autres hormones déficientes avant que tout test du déficit de la stimulation de l'hormone de croissance ne soit réalisé, de façon à exclure toute insuffisance de la stimulation s'expliquant par un déficit secondaire en hormone de croissance.

Patients atteints de la maladie de Cushing ou sous traitement glucocorticoïdes à dose supra-physiologique

L'hypercortisolisme a une incidence significative sur l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénal. Par conséquent, les performances diagnostiques du test peuvent être affectées chez les patients atteints de la maladie de Cushing ou sous traitement glucocorticoïdes à dose supra-physiologique [par ex. administration systémique de doses d'hydrocortisone (ou équivalent) à raison de plus de 15 mg/m²/jour] et donner lieu à des résultats faux-positifs à l'issue du test.

Augmentation potentielle de la biodisponibilité orale et de la concentration plasmatique de macimoreline avec l'utilisation de puissants inhibiteurs du CYP3A4/de la glycoprotéine P (P-gp)

Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs du CYP3A4/de la P-gp n'a été réalisée.

Une augmentation potentielle de la biodisponibilité orale et de la concentration plasmatique de macimoreline avec l'utilisation de puissants inhibiteurs du CYP3A4/de la glycoprotéine P (P-gp) ne peut être exclue. L'effet de ces interactions potentielles sur l'intervalle QTc est inconnu (voir plus haut). En l'état des connaissances actuelles, il est peu probable que ces interactions potentielles réduisent la spécificité du test.

Résultats faux-positifs potentiels à l'issue du test avec l'utilisation de puissants inducteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 et du GHRYVELIN peut entraîner une diminution significative des taux plasmatiques de macimoreline et, par conséquent, donner lieu à un résultat faux-positif (voir aussi rubrique 4.5). Un arrêt des puissants inducteurs du CYP3A4 et une période de sevrage équivalant à cinq demi-vies d'élimination devront être envisagées avant d'administrer le test.

Résultats faux-négatifs potentiels lors de l'apparition récente d'une maladie hypothalamique

Le déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte, lorsqu'il causé par une lésion hypothalamique, peut ne pas être détecté à un stade précoce du processus pathologique. La macimoreline agit en aval de l'hypothalamus. La stimulation par la macimoreline de la libération des réserves d'hormone de croissance stockées dans l'anté-hypophyse pourrait entraîner un résultat faux-positif précoce lorsque la lésion est située au niveau de l'hypothalamus. Il peut être nécessaire de renouveler le test dans cette situation.

Informations sur le lactose et le sodium

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent prendre ce médicament que si le bénéfice attendu du test est nettement supérieur au risque potentiel associé à la prise au maximum de 1 691,8 mg de lactose par sachet.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La macimoreline est principalement métabolisée par le CYP3A4 in vitro.

L'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 est susceptible d'augmenter la concentration plasmatique de macimoreline, ce qui, à son tour, peut générer des taux plasmatiques d'hormone de croissance plus élevés. En l'état des connaissances actuelles, il est peu probable que cela réduise la spécificité du test.

L'administration d'un inducteur du CYP3A4 [comme la carbamazépine, le dabrafenib, l'éfavirenz, l'enzalutamide, l'eslicarbazépine, le fosphénytoïne, le lumacaftor, le modafinil, la névirapine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la pioglitazone, le pitolisant, la primidone, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*)] peut réduire les concentrations plasmatiques de macimoreline et altérer les performances diagnostiques du test; elle doit donc être évitée. Une période de sevrage suffisante de cinq demi-vies d'élimination de l'inducteur du CYP3A4 est recommandée avant l'administration du test (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée chez l'homme.

Médicaments affectant la libération de l'hormone de croissance

Les médicaments suivants peuvent avoir un impact sur la précision du test diagnostique. Toute utilisation concomitante doit être évitée avec (voir aussi rubriques 4.2 et 4.4) :

- les médicaments qui affectent directement la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance (comme la somatostatine, l'insuline, les glucocorticoïdes et les inhibiteurs de la cyclooxygénase tels que l'acide acétylsalicylique ou l'indométacine);
- les médicaments susceptibles d'augmenter provisoirement les concentrations en hormone de croissance (comme la clonidine, la lévodopa et l'insuline);
- les médicaments susceptibles d'atténuer la réponse de l'hormone de croissance à la macimoreline (comme les antagonistes muscariniques: atropine, les médicaments anti-thyroïdiens: propylthiouracile et les médicaments à base d'hormone de croissance).

Les médicaments à base d'hormone de croissance devront être arrêtés au moins 1 mois avant l'administration de la macimoreline.

Une période de sevrage suffisante (cinq demi-vies d'élimination) des médicaments est recommandée avant l'administration de la macimoreline.

Médicaments pouvant induire des torsades de pointes

L'administration concomitante de macimoreline et de médicaments pouvant induire des torsades de pointes [médicaments antipsychotiques (par ex. chlorpromazine, halopéridol), antibiotiques (par ex. moxifloxacine, érythromycine et clarithromycine), antiarythmiques de classe Ia (par ex. quinidine) et de classe III (par ex. amiodarone, procainamide, sotalol) ou tous autres médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes] doit être évitée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives adéquates au moment de l'administration de la macimoreline.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la macimoreline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. La macimoreline n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

Le risque d'excrétion de la macimoreline ou ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. Ce risque ne peut être exclu chez les enfants allaités. Il est recommandé, soit d'interrompre l'allaitement, soit de s'abstenir de macimoreline en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du test pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité animale (voir rubrique 5.3) ou la fertilité chez l'homme ou la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GHRYVELIN a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des vertiges ont été rapportés chez certains patients traités par macimoreline. En cas de vertiges rapportés comme effets indésirables, il conviendra d'aviser le patient de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents associés à GHRYVELIN rapportés lors de l'étude 052 (voir rubrique 5.1) par 154 patients étaient les suivants: dysgueusie (5 %), céphalée, fatigue, nausée (3 % chacun), sensations vertigineuses (2 %), ainsi que douleur abdominale, diarrhée, sensation de chaleur, sensation de froid, faim, palpitations, bradycardie sinusale, somnolence, soif, tremblements et vertiges (1 % chacun). Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés étaient principalement d'intensité légère et de courte durée, et ne nécessitaient pas de traitement spécifique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'étude 052 sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA par classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Dysgueusie (goût amer/métallique)	Somnolence	
	Sensation vertigineuse	Tremblements	
	Céphalée		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	
Affections cardiaques		Palpitations	Allongement de l'intervalle Q T à l'ECG
		Bradycardie sinusale	Anomalies de l'onde T à l'ECG
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleurs abdominales	
	Diarrhée		
Troubles généraux et anomalies du point d'administration	Fatigue Sensation de chaleur	Sensation de froid Faim Soif	

Description de certains effets indésirables

Électrophysiologie cardiaque

Pendant le développement clinique, deux anomalies transitoires ont été observées sur l'ECG d'un sujet du test et ont été signalées comme étant des réactions indésirables potentiellement graves. Ces anomalies à l'ECG se traduisaient par des anomalies de l'onde T et un allongement de l'intervalle QT (voir aussi rubrique 4.4).

Les effets de la macimoreline sur les paramètres ECG ont été examinés dans le cadre d'une étude approfondie dédiée à l'intervalle QT en présence d'une dose supratherapeutique de macimoreline (2 mg/kg) et d'une étude avec dose unique ascendante, qui incluait trois niveaux de dose de macimoreline (0,5 mg/kg, 1 mg/kg et 2 mg/kg). La macimoreline provoque un allongement de près de 11 ms de l'intervalle QT corrigé (QTc) (voir rubrique 5.1). Le mécanisme expliquant l'allongement QTcF observé reste inconnu.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune recommandation particulière n'a été émise après un surdosage. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien doivent être mises en place. Les autres effets indésirables éventuels en cas de surdosage peuvent inclure des céphalées, nausées, vomissements et diarrhées. Chez les patients présentant un QTc > 500 ms, un suivi par ECG doit être réalisé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents diagnostiques, Tests de la fonction hypophysaire, Code ATC: V04CD06

Mécanisme d'action

La macimoreline est un peptidomimétique disponible sous forme orale qui présente une activité sécrétagogue de l'hormone de croissance (GH) similaire à la ghréline. La macimoreline stimule la libération de l'hormone de croissance en activant des récepteurs sécrétagogues de l'hormone de croissance présents dans l'hypophyse et l'hypothalamus.

Effets pharmacodynamiques

Stimulation de l'hormone de croissance

Dans des études de détermination de la dose menées sur des sujets sains, la stimulation maximale de la sécrétion de l'hormone de croissance a été obtenue après administration d'une dose unique de 0,5 mg/kg de macimoreline. Les taux d'hormone de croissance les plus élevés ont été observés environ 45 à 60 minutes après l'administration de la macimoreline.

Lors d'une étude diagnostique comparant la macimoreline au test de tolérance à l'insuline (ITT), les concentrations de l'hormone de croissance stimulée après l'administration de la macimoreline étaient en moyenne 1,4 fois plus élevées qu'avec le test ITT.

Électrophysiologie cardiaque

Les effets de la macimoreline sur les paramètres ECG ont été analysés dans le cadre d'une étude dédiée à l'étude de l'intervalle QT cherchant à déterminer, au moyen de 60 sujets sains divisés en trois groupes distincts, les effets d'une dose supratherapeutique de macimoreline (2 mg/kg, c.-à-d., 4 fois la dose recommandée) en comparaison avec un placebo et de la moxifloxacine. Cette étude a montré un changement moyen ajusté de l'intervalle QTcF en fonction du placebo et de la valeur de départ (intervalle de confiance unilatéral supérieur de 95 %) de 9,6 ms (11,4 ms) 4 h après l'administration de la dose (voir aussi rubrique 4.4). Un allongement similaire de l'intervalle QTcF a également été observé dans le cadre d'une étude de dose unique ascendante, qui incluait trois niveaux de dose [0,5 mg/kg, 1 mg/kg et 2 mg/kg (2 fois et 4 fois la dose recommandée, respectivement)]. Les trois niveaux de dose étudiés ont montré une augmentation de l'allongement de l'intervalle QTcF similaire dans l'étude dédiée consacrée à l'intervalle QT, ce qui suggère une absence de modification liée à la dose. Le mécanisme expliquant l'allongement QTcF observé reste inconnu.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité diagnostique de GHRYVELIN a été établie à l'occasion d'une étude croisée, randomisée, en ouvert et à dose unique (AEZS-130-052) ayant pour but de comparer le pourcentage de concordance entre les résultats du test macimoreline (MAC) et ceux du test de tolérance à l'insuline (ITT). Quatre groupes de patients ont été évalués: trois groupes de patients adultes présentant une probabilité de déficit en hormone de croissance différente avant le test (groupe A, (probabilité élevée); groupe B, (probabilité intermédiaire); groupe C, (faible probabilité) et un groupe composé de sujets témoins sains (groupe D).

Pour le test MAC comme pour le test ITT, les concentrations sériques en hormone de croissance ont été mesurées 30, 45, 60 et 90 minutes après l'administration. Le test a été considéré positif [le déficit en hormone de croissance (GHD) a bien été diagnostiqué] si le taux sérique maximum d'hormone de croissance observé après la stimulation était inférieur au seuil limite prédéfini de 2,8 ng/ml pour le test MAC ou 5,1 ng/ml pour le test ITT.

Les taux d'hormone de croissance ont été déterminés de manière centralisée grâce au dosage IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems Ltd., Royaume-Uni).

Les pourcentages de concordance négatifs et positifs entre les résultats du test ITT et ceux du test MAC ont été utilisés pour évaluer les performances du test MAC. Un pourcentage de concordance négatif traduit la proportion des patients dont le test ITT est négatif (c.-à-d., ceux ne présentant pas de GHD selon l'ITT) et dont le test MAC est également négatif. En présence d'un pourcentage de concordance négatif élevé, le test MAC ne diagnostiquera pas à tort un patient sans GHD alors que le test ITT indique qu'il présente un GHD. Un pourcentage de concordance positif traduit la proportion des patients dont le test ITT est positif (c.-à-d., ceux présentant un GHD selon l'ITT) et dont le test macimoreline est également positif. En présence d'un pourcentage de concordance élevé, le test MAC ne diagnostiquera pas à tort un patient avec GHD alors que le test ITT indique qu'il ne présente pas un GHD.

La sensibilité et la spécificité des deux tests de stimulation de l'hormone de croissance ont été estimées, en partant du principe que tous les sujets du groupe A présentant une probabilité élevée de GHD étaient de « vrais » sujets adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance (AGHD) et que tous les sujets sains du groupe D étaient de « vrais » sujets négatifs AGHD.

Résultats

Cent-cinquante-sept (157) sujets ont été soumis à l'un des deux tests au moins au cours de cette étude, dont 59 % étaient des hommes, 41 % des femmes et 86 % étaient de race blanche. L'âge moyen était de 41 ans (intervalle: 18 - 66 ans) et l'indice de masse corporelle de 27,5 kg/m² (intervalle: 16 – 40 kg/m²). Les données concernant les deux tests étaient disponibles pour 140 sujets; 38 (27 %) du groupe A, 37 (26 %) du groupe B, 40 (29 %) du groupe C et 25 (18 %) du groupe D. Un des 154 tests MAC (0,6 %) réalisés a échoué en raison d'une erreur technique et 27 des 157 tests ITT (17,2 %) réalisés ont échoué, car l'induction d'une hypoglycémie sévère (c.-à-d., le stimulus) n'a pu être obtenue.

Les estimations relatives aux pourcentages de concordance négatifs et positifs entre les tests MAC et ITT pour l'ensemble de la population étudiée étaient de 94 % et 74 % avec des bornes inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % fixées à 85 % et 63 %, respectivement. Les pourcentages de concordance négatifs et positifs entre le test MAC et le test ITT chez les sujets présentant un risque intermédiaire ou faible (groupes B et C) étaient de 93 % et 61 %, avec des bornes inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % fixées à 80 % et 43 %, respectivement. Ces résultats s'appuient sur les valeurs maximales de l'hormone de croissance (concentrations maximales de l'hormone de croissance à tous les points de mesures).

Les estimations ponctuelles de la sensibilité variaient entre 0,87 et 0,90 pour le test MAC et entre 0,97 et 1,0 pour le test ITT, selon que les données des sujets du groupe A non appariés étaient incluses ou exclues, respectivement. Les deux tests de stimulation de l'hormone de croissance ont montré une

spécificité de 0,96, indépendamment de l'inclusion ou de l'exclusion des données des sujets non appariés du groupe A.

La reproductibilité a été testée sur un sous-ensemble de 34 sujets ayant été soumis à deux tests MAC. La concordance entre le résultat du premier test et celui du deuxième test a été observée dans 31 cas (91,2 %).

Analyse post-hoc avec un seuil limite de 3,0 ng/ml pour le test ITT

Une analyse exploratoire des performances du test MAC a été menée sur la base d'un seuil limite du test ITT de 3,0 ng/ml. Les estimations relatives aux concordances négatives et positives étaient de 95 % et 86 % avec des bornes inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % fixées à 87 % et 75 %, respectivement. La reproductibilité était de 97 %. Les estimations ponctuelles de la sensibilité et de la spécificité étaient de 87 % et 96 % pour les sujets du groupe A non appariés, respectivement.

Les deux critères d'évaluation primaires pré-définis dans l'étude 052 (limite inférieure de l'IC à 95 % pour un pourcentage de concordance négatif ≥ 75 %, limite inférieure de l'IC à 95 % pour un pourcentage de concordance positif ≥ 70 %) sont atteints lors de l'utilisation d'un seuil limite ITT de 3,0 ng/ml et du seuil limite prédéfini de 2,8 ng/ml pour le test MAC.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec GHRYVELIN dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique concernant le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Patients âgés

La pharmacodynamique de la macimoreline n'a pas été suffisamment évaluée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La macimoreline a été absorbée rapidement et les concentrations plasmatiques de macimoreline les plus élevées (C_{\max}) ont été observées environ 30 minutes à 1 heure et 10 minutes suivant l'administration orale de 0,5 mg/kg de macimoreline après un jeûne d'au moins 8 heures. Un repas liquide a permis de réduire la C_{\max} de macimoreline et l'AUC de 0,42 et 0,5 fois, respectivement.

La biodisponibilité orale peut être limitée par un métabolisme de premier passage via le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Distribution

La macimoreline est modérément liée aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques diminue à mesure que les concentrations augmentent, passant de 78 % à 0,1 μM à 62 % à 10 μM . À la concentration cliniquement pertinente de 0,1 μM (C_{\max} clinique = 11,2 ng/ml = environ 0,02 μM), la fraction libre de macimoreline dans le plasma humain est de 22 %.

Biotransformation

Le CYP3A4 est l'enzyme principal responsable du métabolisme de la macimoreline. Les études visant à déterminer les métabolites de la macimoreline n'ont pas permis de les identifier.

Élimination

Une étude *in vitro* des microsomes hépatiques humains a montré que le CYP3A4 est l'enzyme principale responsable du métabolisme de la macimoreline.

La macimoreline a été éliminée avec une demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) de 4,1 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La macimoreline administrée par voie orale a montré une libération de l'hormone de croissance en fonction de la dose. Il a été démontré qu'une dose de 0,5 mg/kg de macimoreline induisait une libération maximale de l'hormone de croissance. Une libération maximale de l'hormone de croissance a été observée à une concentration plasmatique de la macimoreline ≥ 7 ng/ml.

Populations spécifiques

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la macimoreline chez les patients pédiatriques ou chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique. Des données pharmacocinétiques limitées concernant les patients âgés sont disponibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de la sécurité pharmacologique, de la toxicité à doses répétées et de la génotoxicité ne révèlent aucun danger spécifique pour les humains. Aucune étude destinée à évaluer la carcinogénicité ni les effets sur la reproduction et le développement n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Silice anhydre colloïdale
Crospovidone (type A)
Citrates de sodium dihydraté
Stéaryl fumarate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Sachet non ouvert

La durée de conservation d'un sachet est de 4 ans.

Suspension reconstituée

La suspension doit être administrée dans les 30 minutes suivant sa préparation.
Toute suspension résiduelle doit être éliminée selon la réglementation locale.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un sachet en PEBD/aluminium/PEBD/papier contenant 1,817 mg de granulés et placé dans une boîte en carton.

Chaque boîte en carton contient 1 sachet.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La suspension doit être préparée et administrée par un professionnel des soins de santé.

Articles nécessaires: sachet de GHRYVELIN, eau du robinet dans un décanteur, verre ou contenant en plastique transparent gradué, dispositif d'agitation, seringue graduée de 50 ml sans aiguille, verre à boire

Étape 1

Peser le patient.

Étape 2

Déterminer le nombre de sachets de test requis en fonction du poids corporel: un sachet pour un patient pesant jusqu'à 120 kg; deux sachets pour un patient pesant plus de 120 kg.

Étape 3

Ajouter le volume d'eau requis dans un verre ou un contenant en plastique transparent gradué.

Dissoudre l'intégralité du contenu du sachet dans l'eau: un sachet dans 120 ml, et deux sachets dans 240 ml, selon le cas.

Remuer délicatement la suspension pendant 2 minutes (une petite quantité de particules non dissoutes subsistera et créera une suspension légèrement trouble). La suspension doit être remuée jusqu'à devenir légèrement trouble sans particules au fond du récipient. La suspension doit à nouveau être remuée lorsque quelques particules se posent au fond du récipient, par exemple après que la suspension ait été laissée au repos pendant un certain temps.

Étape 4

Déterminer le volume de la suspension requis pour la dose de macimoreline recommandée de 0,5 mg/kg. Le volume de la suspension en ml est égal au poids corporel du patient en kg. Par exemple, un patient de 70 kg aura besoin de 70 ml de suspension de macimoreline.

Mesurer le volume requis à l'aide d'une seringue graduée de 50 ml sans aiguille.

Transférer la quantité mesurée dans un verre à boire.

Étape 5

Demander au patient de boire l'intégralité du contenu du verre dans les 30 secondes.

La suspension doit être utilisée dans les 30 minutes suivant sa préparation. Toute suspension restante ne devra pas être conservée mais éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Étape 6

Prélever des échantillons de sang veineux pour déterminer la concentration en hormone de croissance 45, 60 et 90 minutes après l'administration.

Étape 7

Préparer des échantillons plasmatiques ou sériques et les envoyer au laboratoire pour détermination de l'hormone de croissance.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1337/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 11 janvier 2019

Date du dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Francfort-sur-le-Main
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le plan de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GHRYVELIN 60 mg granulés pour suspension buvable en sachet
macimoreline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 60 mg de macimoreline (sous forme d'acétate).
1 ml de la suspension reconstituée contient 500 µg de macimoreline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

1 sachet (1,817 mg de granulés)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Destiné à un usage par voie orale après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Suspension reconstituée:

La suspension doit être utilisée dans les 30 minutes suivant sa préparation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1337/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**SACHET****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GHRYVELIN 60 mg granulés pour suspension buvable
macimoreline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Contient 60 mg de macimoreline (sous forme d'acétate).
Après reconstitution: 500 microgrammes de macimoreline/ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable en sachet
1,817 mg de granulés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Destiné à un usage par voie orale après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Suspension reconstituée:
La suspension doit être utilisée dans les 30 minutes suivant sa préparation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1337/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

GHRYVELIN 60 mg granulés pour suspension buvable en sachet macimoreline

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que GHRYVELIN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GHRYVELIN
3. Comment prendre GHRYVELIN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver GHRYVELIN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que GHRYVELIN et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament contient une substance active appelée macimoreline. Celle-ci agit comme une hormone naturelle et stimule la glande hypophysaire à libérer une hormone de croissance dans la circulation sanguine.

GHRYVELIN est utilisé chez l'adulte pour tester la capacité de l'organisme à produire l'hormone de croissance. Il est utilisé lorsque votre médecin estime que vous pourriez ne pas avoir une quantité suffisante d'hormone de croissance (déficit en hormone de croissance de l'adulte). Il ne s'agit pas du traitement proposé aux patients présentant un tel déficit, mais d'un test qui aidera votre médecin à diagnostiquer ce problème.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GHRYVELIN

Ne prenez jamais GHRYVELIN:

- si vous êtes allergique à la macimoreline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre GHRYVELIN.

Avertissements et précautions

Pour garantir la fiabilité des résultats, vous devez respecter les règles qui suivent:

- Jeun: vous ne devez pas manger pendant au moins 8 heures avant le test ni pendant le test.
- Exercice physique: évitez de pratiquer une activité physique intense 24 heures avant le test.
- Boisson: jusqu'à 100 ml d'eau plate sont autorisés 1 heure avant et 1 heure après la prise de la macimoreline.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si:

- vous avez récemment reçu un traitement à base d'hormone de croissance (somatotropine) ou de médicaments affectant la sécrétion de l'hormone de croissance par la glande hypophysaire. Vous devez interrompre ce type de traitement 1 mois au moins avant le test;
- vous avez récemment reçu un traitement pour la maladie de Cushing (trouble qui entraîne des taux élevés de l'hormone cortisol) ou vous avez récemment reçu une forte dose d'hydrocortisone, le test pouvant donner lieu à des résultats faussement positifs;
- votre organisme présente un déficit en une autre hormone [cortisol, hormone thyroïdienne ou sexuelle, vasopressine (dans le cadre du diabète insipide)], cette dernière devra être adéquatement remplacée avant de procéder au test du déficit en hormone de croissance. Les déficits en autres hormones qui ne sont pas traités peuvent générer des résultats inexacts lors du test de stimulation de l'hormone de croissance;
- vous avez une maladie cardiaque ou des problèmes de rythme cardiaque (notamment un syndrome du QT long congénital ou acquis ou des antécédents de tachycardies avec torsades de pointes). GHRYVELIN peut entraîner des modifications de l'ECG (électrocardiogramme), notamment un allongement de l'intervalle QT, qui sont associées à un risque accru d'arythmies. Si elles surviennent, ces modifications sont généralement limitées dans le temps et ne durent pas longtemps.

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus, ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

GHRYVELIN est indiqué en tant que test diagnostique en dose unique. Aucune information n'est disponible sur la sécurité et les effets de la macimoreline en cas d'utilisation à long terme.

Nécessité éventuelle de renouveler le test à un stade précoce de la pathologie

Si le déficit en hormone de croissance de l'adulte a débuté récemment et s'il est dû à une lésion dans une partie du cerveau appelée l'hypothalamus, alors le résultat du test peut être négatif alors que vous présentez effectivement cette maladie. Dans ce cas, il sera nécessaire de renouveler le test.

Enfants et adolescents

GHRYVELIN ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de ce médicament pour ces groupes d'âge n'ont pas été établies.

Autres médicaments et GHRYVELIN

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments susceptibles d'altérer votre rythme cardiaque, tels que:

- des médicaments pour le traitement de la psychose (chlorpromazine ou halopéridol par exemple);
- des médicaments destinés à traiter les infections (antibiotiques comme l'érythromycine, la clarithromycine ou la moxifloxacine);
- des médicaments destinés à corriger le rythme cardiaque (antiarythmiques tels que l'amiodarone, le procainamide, la quinidine ou le sotalol);
- tous autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ou induire des torsades de pointes.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments susceptibles d'accroître la décomposition de la macimoreline, notamment des médicaments spécifiques destinés à traiter:

- les crises/l'épilepsie (carbamazépine, esclicarbazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone);
- les troubles du sommeil (modafinil, pitolisant);
- les épisodes de dépression légère à modérée [millepertuis (*Hypericum perforatum*)];
- la mucoviscidose (lumacaftor);
- les infections (antibiotiques comme la rifabutine ou la rifampicine);
- le VIH (éfavirenz, névirapine);

- le diabète de type II (pioglitazone);
- le cancer (dabrafenib, enzalutamide).

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir un impact sur la précision du test diagnostique. Évitez toute utilisation simultanée avec des médicaments qui:

- pourraient avoir une influence directe sur la sécrétion de l'hormone de croissance par la glande hypophysaire, notamment la somatostatine, l'insuline, les glucocorticoïdes, l'acide acétylsalicylique et l'indométacine;
- pourraient augmenter les taux d'hormone de croissance, comme la clonidine, la lévodopa ou l'insuline;
- pourraient réduire la réponse de l'hormone de croissance à la macimoreline, notamment l'atropine, le propylthiouracile ou des médicaments à base d'hormone de croissance.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament. GHRYVELIN n'est pas recommandé pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pour veiller à ne pas être enceinte au moment du test. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, un risque de passage du produit dans le lait maternel ne peut être exclu chez l'enfant allaité. Veuillez demander à votre médecin si vous devez interrompre l'allaitement ou éviter le test avec la macimoreline.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

GHRYVELIN peut provoquer des vertiges. Si tel est le cas, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines.

GHRYVELIN contient du lactose

Si vous avez été informé(e) par votre médecin que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

GHRYVELIN contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

3. Comment prendre GHRYVELIN

Un professionnel de santé doit superviser la préparation et l'utilisation de GHRYVELIN. Des instructions sont fournies à la fin de cette notice concernant la préparation du test.

La description contenue dans cette notice a pour but de vous fournir des informations sur la procédure de test.

Vous devez être à jeun depuis au moins 8 heures avant de prendre GHRYVELIN. Vous ne pouvez pas pratiquer d'activité physique intense 24 heures avant le test. Vous pouvez boire jusqu'à 100 ml d'eau plate dans l'heure qui précède ou dans l'heure qui suit la prise de GHRYVELIN.

Dose

La dose recommandée est de 0,5 mg de GHRYVELIN par kilogramme de poids corporel. Cela correspond à un volume de 1 ml de suspension préparée par kg de poids corporel.

Vous devez boire toute la dose de test dans les 30 secondes.

3 prélèvements sanguins seront effectués pour mesurer l'hormone de croissance, 45, 60 et 90 minutes après avoir pris la dose de test.

Si vous avez pris plus de GHRYVELIN que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de GHRYVELIN que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère. Les effets indésirables éventuels en cas de surdosage peuvent inclure des céphalées, nausées, vomissements et diarrhées. Si vous présentez des troubles du rythme cardiaque, un suivi ECG devra être réalisé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- goût amer ou métallique (dysgueusie);
- fatigue;
- maux de tête;
- envie de vomir (nausée);
- sensations vertigineuses;
- diarrhée;
- sensation de chaud.

Ces effets indésirables sont principalement d'intensité légère, ne durent pas longtemps et disparaissent généralement rapidement sans traitement.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- douleurs abdominales;
- sensation de froid;
- faim;
- palpitations;
- fréquence cardiaque plus faible que la normale (bradycardie sinusale);
- somnolence;
- soif;
- tremblements;
- vertiges.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- modifications de l'électrocardiogramme (ECG)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver GHRYVELIN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et le sachet après la mention «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Sachet non ouvert

La durée de conservation d'un sachet est de 4 ans.

Suspension reconstituée

La suspension doit être prise dans les 30 minutes suivant sa préparation.

Toute suspension restante devra être éliminée par votre médecin ou infirmier/ère conformément à la réglementation locale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GHRYVELIN

- La substance active est la macimoreline. Chaque sachet contient 60 mg de macimoreline (sous forme d'acétate). 1 ml de la suspension reconstituée contient 500 µg de macimoreline.
- Les autres composants sont: lactose monohydraté (voir rubrique 2 sous «GHRYVELIN contient du lactose»), silice anhydre colloïdale, crospovidone de type A, citrate de sodium dihydraté et stéaryl fumarate de sodium (voir rubrique 2 sous «GHRYVELIN contient du sodium»).

Comment se présente GHRYVELIN et contenu de l'emballage extérieur

GHRYVELIN se présente sous la forme de granulés blancs à blanchâtres pour suspension buvable.

Chaque sachet contient 1,817 mg de granulés. Chaque boîte en carton contient 1 sachet.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Atnahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danemark

Fabricant

Aeterna Zentaris GmbH

Weismüllerstrasse 50

D-60314 Francfort-sur-le-Main

Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

CONSIGNES DE PRÉPARATION ET D'UTILISATION

La suspension doit être préparée et administrée par un professionnel des soins de santé.

Articles nécessaires: sachet de GHRYVELIN, eau du robinet dans un décanteur, verre ou contenant en plastique transparent gradué, dispositif d'agitation, seringue graduée de 50 ml sans aiguille, verre à boire

Étape 1

Peser le patient.

Étape 2

Déterminer le nombre de sachets de GHRYVELIN requis en fonction du poids corporel: un sachet pour un patient pesant jusqu'à 120 kg; deux sachets pour un patient pesant plus de 120 kg.

Étape 3

Ajouter le volume d'eau requis dans un verre ou un récipient en plastique transparent gradué. Dissoudre l'intégralité du contenu du sachet dans l'eau: un sachet dans 120 ml, et deux sachets dans 240 ml, selon le cas.

Remuer délicatement la suspension pendant 2 minutes (une petite quantité de particules non dissoutes subsistera et créera une suspension légèrement trouble). La suspension doit être remuée jusqu'à devenir légèrement trouble sans particules au fond du récipient. La suspension doit à nouveau être remuée lorsque quelques particules se posent au fond du récipient, par exemple après que la suspension a été laissée au repos pendant un certain temps.

Étape 4

Déterminer le volume de la suspension requis pour la dose de macimoreline recommandée de 0,5 mg/kg. Le volume de la suspension en ml est égal au poids corporel du patient en kg. Par exemple, un patient de 70 kg aura besoin de 70 ml de suspension de macimoreline.

Mesurer le volume requis à l'aide d'une seringue graduée de 50 ml sans aiguille.

Transférer la quantité mesurée dans un verre à boire.

Étape 5

Demander au patient de boire l'intégralité du contenu du verre dans les 30 secondes.

La suspension doit être utilisée dans les 30 minutes suivant sa préparation. Toute suspension restante ne devra pas être conservée mais doit être éliminée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Étape 6

Prélever des échantillons de sang veineux pour déterminer la concentration en hormone de croissance 45, 60 et 90 minutes après l'administration.

Étape 7

Préparer des échantillons plasmatiques ou sériques et les envoyer au laboratoire pour détermination de l'hormone de croissance.