

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GHRYVELIN 60 mg granulat til oral suspension i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml rekonstitueret suspension indeholder 500 mikrogram macimorelin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder 1.691,8 mg lactosemonohydrat pr. brev.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension.

Hvidt til råhvidt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

GHRYVELIN er indiceret til diagnosticering af væksthormonmangel (GHD) hos voksne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Brug af GHRYVELIN skal overvåges af en læge eller sundhedsperson med erfaring i diagnosticering af væksthormonmangel.

Dosering

Dosen beregnes ud fra patientens legemsvægt. Den anbefalede enkeltdosis af den rekonstituerede suspension er 500 mikrogram macimorelin pr. kg legemsvægt.

Frigivelsen af væksthormon skal vurderes i tre blodprøver, der tages hhv. 45, 60 og 90 minutter efter administration af lægemidlet.

Seponering af behandling med væksthormon eller lægemidler med direkte indvirkning på hypofysens udskillelse af somatotropin

Patienter i erstatningsterapi med væksthormon (somatotropin) eller i behandling med lægemidler med direkte indvirkning på hypofysens udskillelse af somatotropin (f.eks. somatostatin-analoger, clonidin, levodopa og dopaminagonister) skal have besked på at stoppe en sådan behandling mindst 1 måned, før de får macimorelin. Disse stoffer kan medføre upålidelige resultater for væksthormonstimulationen (se også pkt. 4.4 og 4.5).

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af macimorelin hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke klarlagt (se også pkt. 5.2). Der foreligger ingen data. Hvis macimorelin administreres til patienter

med nedsat nyre- og/eller leverfunktion, kan potentialet for en øget macimorelin-koncentration i plasma ikke udelukkes. Det vides ikke, om dette kan have indvirkning på QTc. Derfor kan EKG-målinger være indiceret inden administration af macimorelin samt 1 time, 2 timer, 4 timer og 6 timer efter administration af macimorelin (se også pkt. 4.4). Efter gængs opfattelse er det ikke sandsynligt, at dette potentiale vil reducere målingernes specificitet.

Ældre

Udskillelsen af væksthormon falder normalt med alderen. Macimorelins virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt. Hos patienter i alderen op til 60 år var diagnosticeringseffektiviteten ved macimorelin-test (MAC-test) og insulintolerancetest (ITT-test) sammenlignelig. I aldersgruppen 60-65 år tyder de begrænsede data ikke på noget behov for en separat cut-off-værdi.

Pædiatrisk population

Macimorelins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt (se også pkt. 5.2). Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

GHRYVELIN granulat rekonstitueres med vand og skal anvendes inden for 30 minutter efter klargøring. Den rekonstituerede suspension skal administreres oralt til patienter, der har fastet i mindst 8 timer, og som ikke har udført anstrengende fysisk aktivitet 24 timer inden testen, da både mad og fysisk aktivitet kan påvirke niveauet af væksthormon.

Antallet af breve, der skal bruges til en test, afhænger af patientens legemsvægt. Der skal bruges ét brev til en patient ≤ 120 kg, og to breve til en patient, der vejer mere end 120 kg. Indholdet af ét brev opløses i 120 ml vand, og indholdet af to breve opløses i 240 ml vand.

Den suspensionsmængde i ml, der skal bruges ved den anbefalede macimorelin dosis på 0,5 mg/kg, svarer til patientens legemsvægt i kg. Eksempelvis vil en patient på 70 kg kræve 70 ml macimorelin suspension.

Vurdering af fastende tilstand og undladelse af forudgående anstrengende fysisk aktivitet

Inden anvendelse af GHRYVELIN er det vigtigt at sikre sig, at patienten har fastet i mindst 8 timer og ikke har udført anstrengende fysisk aktivitet inden for 24 timer inden testen, da både mad og fysisk aktivitet kan have indvirkning på niveauet af væksthormon. Hvis en af disse betingelser ikke er opfyldt, skal væksthormonstimulationstesten udskydes til en anden dag.

Under testen skal patienten være fastende indtil efter blodprøvetagningen. Indtag af højst 100 ml vand (uden kulsyre) er tilladt inden for 1 time inden administration samt inden for 1 time efter administration (se pkt. 4.4).

Længerevarende brug

Macimorelin er indiceret til indgift som enkeltdosis ved diagnostisk test. Der foreligger ingen data om macimorelins sikkerhed og virkning ved længerevarende brug.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fortolkning af macimorelin-testens resultater

Kliniske studier har vist, at et maksimalt stimuleret væksthormonniveau i serum på under 2,8 ng/ml (efter hhv. 45, 60 og 90 minutter) efter administration af macimorelin bekræfter diagnosen væksthormonmangel hos voksne. Som med alle væksthormonstimulationstest skal resultaterne af macimorelin testen også altid fortolkes ud fra udfaldet af alle undersøgelser i den diagnostiske vurdering af en patient.

Sikkerheden og diagnosticeringseffektiviteten ved macimorelin testen er ikke klarlagt hos patienter med et Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m². Macimorelininduceret frigivelse af væksthormon var lavere hos patienter med et højere BMI. Hos patienter med et højt BMI (op til 40 kg/m²) var diagnosticeringseffektiviteten ved MAC testen og ITT testen sammenlignelig.

Cut-off-værdien for macimorelin er ikke klarlagt i overgangsperioden fra senpubertet til fuldvoksen modenhed. Hos patienter i alderen 18-25 år var diagnosticeringseffektiviteten ved MAC testen og ITT testen sammenlignelig.

QTc-forlængelse

Under den kliniske udvikling er to forbigående EKG-forandringer set hos én forsøgsperson og rapporteret som mulige alvorlige bivirkninger. Disse EKG-forandringer omfattede T-tak-anomalier og QT-forlængelse.

Macimorelin forårsager en stigning på ca. 11 ms i det korrigerede QT-interval (QTc-intervallet) ved en ukendt mekanisme (se også pkt. 5.1). QT-forlængelse kan føre til udvikling af *torsades de pointes*-lignende ventrikulær takykardi, idet risikoen øges med graden af QT-forlængelse. Samtidig anvendelse af lægemidler, der inducerer *torsades de pointes*, bør undgås (se også pkt. 4.5).

Macimorelin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med proarytmiske tilstande (f.eks. tidligere myokardieinfarkt, hjersteinsufficiens eller forlænget QTc-interval (QTc > 500 ms)). Hos sådanne patienter kan EKG-målinger være indiceret inden administration af macimorelin samt 1 time, 2 timer, 4 timer og 6 timer efter administration af macimorelin. Hos patienter med medfødt eller erhvervet langt QT-syndrom og hos patienter med tidligere *torsades de pointes* må anvendelse af macimorelin kun overvejes på en hjerteafdeling.

Seponering af behandling med væksthormon eller lægemidler med direkte indvirkning på hypofysens udskillelse af somatotropin

Patienter i erstatningsterapi med væksthormon (somatotropin) eller i behandling med lægemidler med direkte indvirkning på hypofysens udskillelse af somatotropin (f.eks. somatostatin-analoger, clonidin, levodopa og dopaminagonister) skal have besked på at stoppe sådan behandling mindst 1 måned, før de får macimorelin. Eksogent væksthormon eller lægemidler med direkte indvirkning på hypofysen kan påvirke hypofysens somatotropinfunktion og medføre upålidelige resultater for væksthormonstimulationen (se også pkt. 4.2 og 4.5).

Patienter, der også lider af anden hormonmangel ud over eventuel væksthormonmangel

Patienter, der også lider af anden hormonmangel ud over eventuel væksthormonmangel (f.eks. binyre-, thyroidea- og/eller gonade-insufficiens, diabetes insipidus), bør have tilstrækkelig erstatningsterapi med de andre manglende hormoner, inden der testes for manglende væksthormonstimulation, for at udelukke, at eventuel stimulationsmangel skyldes sekundær væksthormonmangel.

Patienter med Cushings sygdom eller i suprafysiologisk glukokortikoidbehandling

Hyperkortisolisme har signifikant indvirkning på hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen. Derfor kan testens diagnosticeringseffektivitet blive påvirket hos patienter med Cushings sygdom eller i suprafysiologisk glukokortikoidbehandling (f.eks. systemisk administration af hydrokortisondoser (eller tilsvarende) på mere end 15 mg/m²/dag), hvilket kan føre til falsk positive testresultater.

Potentiale for øget oral biotilgængelighed og plasmakoncentration af macimorelin ved brug af stærke CYP3A4/P-gp-hæmmere

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med CYP3A4/P-gp-hæmmere.

Et potentiale for øget oral biotilgængelighed og plasmakoncentration af macimorelin ved brug af stærke CYP3A4/P-gp-hæmmere kan ikke udelukkes. Det vides ikke, om sådanne potentielle interaktioner også kan påvirke QTc (se ovenfor). Efter gængs opfattelse er det ikke sandsynligt, at dette potentiale vil reducere målingernes specificitet.

Potentiale for falsk positive testresultater ved brug af stærke CYP3A4-inducere

Brug af CYP3A4-inducere samtidig med GHRYVELIN kan nedsætte plasmakoncentrationen af macimorelin signifikant og dermed føre til falsk positive testresultater (se også pkt. 4.5). Stærke CYP3A4-inducere bør seponeres, idet en udvaskningsperiode på fem eliminationshalveringstider inden administration af macimorelin bør overvejes.

Potentiale for falsk negative testresultater ved nyligt opstået hypothalamus sygdom

Væksthormonmangel hos voksne, der skyldes en læsion i hypothalamus, kan måske ikke detekteres tidligt i sygdommens udvikling. Macimorelin virker nedstrøms fra hypothalamus, og macimorelinstimuleret frigivelse af lagrede væksthormonreserver fra hypofysens forlap kan give et falsk negativt resultat tidligt, hvis læsionen involverer hypothalamus. I denne situation kan det være nødvendigt med gentagne test.

Oplysninger om laktose og natrium

Dette lægemiddel indeholder laktose. Patienter med arvelig galaktoseintolerans, total laktasemangel eller glukose/galaktose-malabsorption bør ikke få dette lægemiddel, medmindre den forventede fordel ved testen tydeligt opvejer den risiko, der kan være forbundet med indtagelse af maksimalt 1.691,8 mg laktose pr. brev.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, (23 mg) dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Macimorelin metaboliseres hovedsagelig af CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administration af en CYP3A4-hæmmer kan øge plasmakoncentrationen af macimorelin, hvilket igen kan give højere plasmaniveauer af væksthormon. Efter gængs opfattelse er det ikke sandsynligt, at dette vil reducere målingernes specificitet.

Administration af en CYP3A4-inducer (f.eks. carbamazepin, dabrafenib, efavirenz, enzalutamid, eslicarbazepin, fosphenytoin, lumacaftor, modafinil, nevirapin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, pioglitazon, pitolisant, primidon, rifabutin, rifampicin og prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)) kan reducere plasmakoncentrationen af macimorelin og påvirke testens diagnosticeringseffektivitet og bør derfor undgås. En tilstrækkelig udvaskningsperiode på fem eliminationshalveringstider for CYP3A4-induceren inden administration af macimorelin anbefales (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier hos mennesker.

Lægemidler, der påvirker frigivelsen af væksthormon

Nedenstående lægemidler kan have indvirkning på nøjagtigheden af den diagnostiske test. Samtidig anvendelse med nedenstående lægemidler skal undgås (se også pkt. 4.2 og 4.4):

- Lægemidler med direkte indvirkning på hypofysens udskillelse af væksthormon (f.eks. somatostatin, insulin, glukokortikoider og cyclooxygenase-hæmmere, herunder acetylsalicylsyre og indometacin).
- Lægemidler, der midlertidigt kan øge koncentrationen af væksthormon (f.eks. clonidin, levodopa og insulin).
- Lægemidler, der kan sløve væksthormonresponsen over for macimorelin (f.eks. muskarin antagonist (atropin), antithyroide lægemidler (propylthiouracil og væksthormonmidler)).

Væksthormonmidler bør seponeres mindst 1 måned før administration af macimorelin.

En tilstrækkelig udvaskningsperiode (fem eliminationshalveringstider) for de pågældende lægemidler inden administration af macimorelin anbefales.

Lægemidler med potentiale til at inducere *torsades de pointes*

Samtidig administration af macimorelin og lægemidler, der har potentiale til at inducere *torsades de pointes* (antipsykotiske lægemidler som f.eks. chlorpromazin, haloperidol, antibiotika (f.eks. moxifloxacin, erythromycin, clarithromycin), antiarytmika af klasse Ia (f.eks. quinidin) og klasse III (f.eks. amiodaron, procainamid, sotalol), eller andre lægemidler, der kan inducere *torsades de pointes*), bør undgås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der kan blive gravide

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention på det tidspunkt, hvor macimorelin skal administreres.

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af macimorelin hos gravide kvinder. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Macimorelin anbefales ikke under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om macimorelin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med macimorelin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3) eller mennesker af begge køn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GHRYVELIN kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om svimmelhed af nogle patienter, der har fået macimorelin. En patient, der rapporterer svimmelhed som bivirkning, skal instrueres i hverken at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ved GHRYVELIN, der blev rapporteret i studie 052 (se pkt. 5.1) hos 154 patienter, var dysgeusi (5 %), hovedpine, træthed, kvalme (3 % hver), svimmelhed (2 %) samt mavesmerter, diarré, varmekølelse, kuldefølelse, sult, palpitationer, sinusbradykardi, somnolens, tørst, tremor og vertigo (1 % hver). Generelt var der tale om primært lette bivirkninger af kort varighed uden specifikt behandlingsbehov.

Oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret i studie 052, er opstillet nedenfor efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældn ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nervesystemet	Dysgeusi (bitter/metallisk smag)	Somnolens	
	Svimmelhed	Tremor	
	Hovedpine		
Øre og labyrint		Vertigo	
Hjerte		Palpitationer	Forlænget QT på EKG
		Sinusbradykardi	Unormal T-tak på EKG
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Mavesmerter	
	Diarré		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Varmefølelse	Kuldefølelse Sult Tørst	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjertets elektrofysiologi

Under den kliniske udvikling er to forbigående EKG-forandringer set hos én forsøgsperson og rapporteret som mulige alvorlige bivirkninger. Disse EKG-forandringer omfattede T-tak-anomalier og QT-forlængelse (se også pkt. 4.4).

Macimorelins indvirkning på EKG-parametre blev undersøgt i et dedikeret, grundigt QT-studie af en supratherapeutisk dosis macimorelin (2 mg/kg) og i et studie med stigende enkeltdosis, der omfattede tre dosisniveauer af macimorelin (0,5 mg/kg, 1 mg/kg og 2 mg/kg). Macimorelin forårsager en stigning på ca. 11 ms i det korrigerede QT-interval (QTc-intervallet) (se pkt. 5.1). Mekanismen bag den observerede QTcF-forlængelse er ikke kendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifikke anbefalinger ved overdosering. Ved overdosering gives symptomatisk og understøttende behandling. Yderligere mulige bivirkninger ved overdosering kan omfatte hovedpine, kvalme, opkastning og diarré. Patienter med QTc > 500 ms bør EKG-monitoreres (se pkt. 4.4 og 5.1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diagnostica, tests for hypofysefunktion, ATC-kode: V04CD06

Virkningsmekanisme

Macimorelin er et oralt tilgængeligt peptidomimetikum med væksthormon-sekretagog aktivitet svarende til ghrelin. Macimorelin stimulerer frigivelse af væksthormon ved at aktivere de væksthormon-sekretagoge receptorer (GHSR) i hypofysen og hypothalamus.

Farmakodynamisk virkning

Væksthormonstimulation

I dosisbestemmende studier hos raske forsøgspersoner opnåedes maksimal stimulation af væksthormonudskillelse efter administration af en enkeltdosis på 0,5 mg/kg macimorelin. Der er observeret maksimale væksthormonniveauer ca. 45-60 minutter efter administration af macimorelin.

I et diagnostisk studie, der sammenlignede macimorelin-test med insulintolerancetest (ITT-test), var de stimulerede væksthormonkoncentrationer ved brug af macimorelin i gennemsnit 1,4 gange højere end ved brug af ITT-test.

Hjertets elektrofysiologi

Macimorelins indvirkning på EKG-parametre blev vurderet i et dedikeret, grundigt QT-studie, der i en 3-vejs-overkrydsningsundersøgelse af 60 raske forsøgspersoner så nærmere på effekten af en supratherapeutisk dosis macimorelin (2 mg/kg, dvs. 4 gange den anbefalede dosis) sammenholdt med placebo og moxifloxacin. Studiet viste en gennemsnitlig *baseline*- og placebo-justeret ændring (øvre enkeltsidet 95 %-konfidensinterval) i QTcF på 9,6 ms (11,4 ms) 4 t efter administration (se også pkt. 4.4), der sås efter den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af macimorelin (0,5 t). En tilsvarende stigning i QTcF-intervallet sås også i et studie med stigende enkeltdosis, der omfattede tre dosisniveauer (0,5 mg/kg, 1 mg/kg og 2 mg/kg (hhv. 2 og 4 gange den anbefalede dosis)). Alle de tre undersøgte dosisniveauer viste QTcF-forlængelse af samme størrelsesorden i det grundige QT-studie, hvilket peger på, at ændringerne ikke er dosisafhængige. Mekanismen bag den observerede QTcF-forlængelse er ikke kendt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Diagnosticeringseffektiviteten ved GHRYVELIN blev klarlagt i et åbent, randomiseret overkrydsnings-enkeltdosisstudie (AEZS-130-052), der sammenlignede overensstemmelsesgraden mellem MAC-testresultaterne og ITT-testresultaterne. Fire grupper personer blev undersøgt: Tre grupper af voksne patienter med forskellig sandsynlighed for væksthormonmangel forud for testen (gruppe A (stor sandsynlighed), gruppe B (mellemstor sandsynlighed), gruppe C (lille sandsynlighed) samt gruppe D (raske forsøgspersoner)).

For både ITT- og MAC-testen blev serumkoncentrationen af væksthormon målt 30, 45, 60 og 90 minutter efter administration. Testen blev vurderet positiv (dvs. diagnose: væksthormonmangel), hvis det maksimale serumniveau af væksthormon, der sås efter stimulation, lå under den foruddefinerede cut-off-værdi på 2,8 ng/ml for MAC-testen og 5,1 ng/ml for ITT-testen.

Væksthormonniveauerne blev fastlagt centralt ved IDS-iSYS-analyse (Immunodiagnostic Systems Ltd., Storbritannien).

Overensstemmelsesgraden mellem negative og positive resultater for ITT-testen og MAC-testen blev brugt til at vurdere MAC-testens effektivitet. Graden af overensstemmelse for negative resultater er andelen af forsøgspersoner med et negativt ITT-resultat (dvs. dem, der ikke har væksthormonmangel iht. ITT-testen), som også er negative iht. MAC-testen. Med en høj grad af overensstemmelse for negative resultater vil MAC-testen ikke give en fejlagtig væksthormonmangel-diagnose til en person, der ikke har væksthormonmangel iht. ITT-testen. Graden af overensstemmelse for positive resultater er andelen af forsøgspersoner med et positivt ITT-resultat (dvs. dem, der har væksthormonmangel iht. ITT-testen), som også er positive iht. macimorelin-testen. Med en høj grad af overensstemmelse for positive resultater vil MAC-testen ikke fejlagtigt frikende en person, der har væksthormonmangel iht. ITT-testen.

Følsomheden og specificiteten for begge væksthormonstimulationstest blev estimeret, idet alle forsøgspersoner med stor sandsynlighed for at have væksthormonmangel (gruppe A) blev betragtet som "ægte" positive, og idet alle de raske forsøgspersoner i gruppe D blev betragtet som "ægte" negative.

Resultater

157 forsøgspersoner gennemgik mindst én af de to test i dette studie; 59 % var mænd, 41 % var kvinder, og 86 % var af hvid oprindelse. Den mediane alder var 41 år (interval: 18-66 år), og BMI var 27,5 kg/m² (interval: 16-40 kg/m²). Data fra begge test var tilgængelige for 140 forsøgspersoner: 38 (27 %) i gruppe A, 37 (26 %) i gruppe B, 40 (29 %) i gruppe C og 25 (18 %) i gruppe D. Én ud af 154 MAC-test (0,6 %) fejlede på grund af et teknisk problem, og 27 ud af 157 ITT-test (17,2 %) fejlede, fordi induktion af svær hypoglykæmi (dvs. stimulussen) ikke kunne opnås.

Estimaterne for overensstemmelse for negative og positive resultater mellem MAC-testen og ITT-testen i den samlede population var hhv. 94 % og 74 % med nedre grænser for 95 % konfidensintervaller på hhv. 85 % og 63 %. Overensstemmelse for negative og positive resultater mellem MAC-testen og ITT-testen hos forsøgspersoner med mellemstor eller lav risiko (gruppe B og C) var hhv. 93 % og 61 % med nedre grænser for 95 %-konfidensintervaller på hhv. 80 % og 43 %. Disse resultater er baseret på højeste væksthormonværdier (maksimale væksthormonkoncentrationer på tværs af alle måletidspunkter).

Punktestimater for følsomhed lå fra 0,87 til 0,90 for MAC-testen og fra 0,97 til 1,0 for ITT-testen, afhængigt af hhv. medtagelse eller udelukkelse af data fra ikke-matched gruppe A-forsøgspersoner. For begge væksthormonstimulationstest var den estimerede specificitet 0,96, uafhængigt af medtagelse eller udelukkelse af data fra ikke-matched gruppe A-forsøgspersoner.

Repetérbarheden blev testet i en undergruppe på 34 forsøgspersoner, der gennemgik to MAC-test. Overensstemmelse mellem resultatet af den første test og den anden test blev observeret i 31 tilfælde (91,2 %).

Post hoc-analyse med en cut-off-værdi på 3,0 ng/ml for ITT-testen

Der blev foretaget en eksplorativ analyse af MAC-testens effektivitet baseret på en cut-off-værdi for ITT-testen på 3,0 ng/ml. Estimaterne for overensstemmelse for negative og positive resultater var hhv. 95 % og 86 % med nedre grænser for 95 % konfidensintervaller på hhv. 87 % og 75 %. Repetérbarheden var 97 %. Punktestimater for sensitivitet og specificitet var hhv. 87 % og 96 % for ikke-matched gruppe A-forsøgspersoner.

Begge co-primære endepunkter som foruddefineret i studie 052 (nedre grænse for 95 %-KI for overensstemmelse mellem negative resultater ≥ 75 %, nedre grænse for 95 % KI for overensstemmelse mellem positive resultater ≥ 70 %) opfyldes, når der anvendes en cut-off-værdi for ITT-testen på 3,0 ng/ml og en foruddefineret cut-off-værdi for MAC-testen på 2,8 ng/ml.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med GHRYVELIN i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved diagnosticering af væksthormonmangel (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre

Macimorelins farmakodynamik er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos ældre i alderen > 65 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Macimorelin blev absorberet hurtigt, og de maksimale plasmakoncentrationer (C_{\max}) sås ca. 30 minutter til 1 time og 10 minutter efter oral administration af 0,5 mg/kg macimorelin efter mindst 8 timers faste. Et flydende måltid medførte en reduktion af macimorelins C_{\max} og AUC på hhv. 0,42 og 0,5 gange.

Den orale biotilgængelighed kan være begrænset af (bl.a.) første-passage metabolisering via CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Fordeling

Macimorelin binder i moderat grad til plasmaproteiner. Bindingen til plasmaproteiner falder ved øgede koncentrationer (fra 78 % ved 0,1 μM til 62 % ved 10 μM). Ved den klinisk relevante koncentration på 0,1 μM (klinisk $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{ca. } 0,02 \mu\text{M}$) er den ubundne fraktion af macimorelin i humant plasma 22 %.

Biotransformation

CYP3A4 er det vigtigste enzym ved metabolisering af macimorelin. I studier til undersøgelse af macimorelins metabolitter er der ikke identificeret nogen metabolitter.

Elimination

Et *in vitro*-studie af humane levermikrosomer viste, at CYP3A4 er det vigtigste enzym ved metabolisering af macimorelin.

Macimorelin blev elimineret med en gennemsnitlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 4,1 t.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Macimorelin medførte en dosisafhængig frigivelse af væksthormon efter oral indgift. Det blev påvist, at en dosis på 0,5 mg/kg macimorelin inducerer maksimal frigivelse af væksthormon. Maksimal frigivelse af væksthormon er set ved plasmakoncentrationer af macimorelin på $\geq 7 \text{ ng/ml}$.

Særlige populationer

Der er ikke udført studier til undersøgelse af macimorelins farmakokinetik hos pædiatriske patienter eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der foreligger kun begrænsede data om farmakokinetikken hos ældre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet viser ingen særlige risici for mennesker. Der er ikke udført studier til undersøgelse af karcinogenicitet og indvirkning på reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Silica, kolloid vandfri
Crospovidon type A
Saccharinnatriumdihydrat
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet brev

Holdbarhedstiden for et brev er 4 år.

Rekonstitueret suspension

Suspensionen skal administreres inden for 30 minutter efter klargøring.
Rester af suspensionen skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et LDPE/ALU/LDPE/papir-brev, der indeholder 1,817 mg granulat, og som er emballeret i en kartonæske.

Hver kartonæske indeholder 1 brev.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Suspensionen skal klargøres og administreres af en sundhedsperson.

Nødvendigt udstyr: GHRYVELIN -brev, postevand i en kande, målebæger af glas eller gennemsigtig plast, rørepind, 50 ml målesprøjte uden kanyle, et drikkeglas

Trin 1

Vej patienten.

Trin 2

Bestem, hvor mange macimorelin breve der skal bruges, ud fra legemsvægten: Der skal bruges ét brev til en patient, der vejer op til 120 kg, og to breve til en patient, der vejer mere end 120 kg.

Trin 3

Kom den nødvendige mængde vand i et målebæger af glas eller gennemsigtig plast. Opløs hele brevindholdet i vandet: ét brev i 120 ml, to breve i 240 ml.

Omrør forsigtigt suspensionen i 2 minutter (en lille mængde uopløste partikler vil være tilbage, hvilket giver en lidt uklar suspension). Suspensionen omrøres, indtil der ikke er flere partikler tilbage på bunden af beholderen (er stadig lidt uklar). Suspensionen bør omrøres på ny, hvis nogle af partiklerne lægger sig på bunden af beholderen, f.eks. hvis suspensionen efterlades i et stykke tid.

Trin 4

Beregn, hvor stor en mængde suspension der er nødvendig for at opnå den anbefalede dosis macimorelin på 0,5 mg/kg. Suspensionsmængden i ml svarer til patientens legemsvægt i kg. Eksempelvis vil en patient på 70 kg kræve 70 ml macimorelin suspension.

Opmål den ønskede mængde ved hjælp af en 50 ml målesprøjte uden kanyler.

Overfør den beregnede mængde til et drikkeglas.

Trin 5

Bed patienten om at drikke hele glassets indhold inden for 30 sekunder.

Suspensionen skal anvendes inden for 30 minutter efter klargøring. Eventuel tiloversbleven suspension må ikke gemmes, men skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Trin 6

Tag venøse blodprøver til test af væksthormonniveauet 45, 60 og 90 minutter efter administration.

Trin 7

Klargør plasma- eller serumprøver, og send dem til et laboratorium med henblik på bestemmelse af væksthormonniveauet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1337/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Date of first godkendelse: 11. januar 2019

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Aeterna Zentaris GmbH
Weismuellerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GHRYVELIN 60 mg granulat til oral suspension i brev
macimorelin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 60 mg macimorelin (som acetat).
1 ml rekonstitueret suspension indeholder 500 mikrogram macimorelin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension

1 brev (1,817 mg granulat)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse efter rekonstitution.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8.UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Rekonstitueret suspension:

Suspensionen skal anvendes inden for 30 minutter efter klargøring.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1337/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GHRYVELIN 60 mg granulat til oral suspension
macimorelin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Indeholder 60 mg macimorelin (som acetat)
Efter rekonstitution: 500 mikrogram macimorelin/ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension i brev
1,817 mg granulat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse efter rekonstitution.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8.UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Rekonstitueret suspension:
Suspensionen skal anvendes inden for 30 minutter efter klargøring.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1337/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

GHRYVELIN 60 mg granulat til oral suspension i brev macimorelin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du tager dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får GHRYVELIN
3. Sådan skal du tage GHRYVELIN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet indeholder det aktive stof macimorelin. Macimorelin virker ligesom et naturligt hormon og får hypofysen til at frigive væksthormon til blodbanen.

GHRYVELIN anvendes hos voksne for at undersøge kroppens evne til at producere væksthormon. Det anvendes, når lægen mener, at du måske ikke har nok væksthormon (væksthormonmangel hos voksne). Det er ikke en behandling til patienter, der ikke har tilstrækkeligt væksthormon. Det er en test, der hjælper lægen med at diagnosticere denne tilstand.

2. Det skal du vide, før du får GHRYVELIN

Du må ikke få GHRYVELIN

- hvis du er allergisk over for macimorelin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Hvis du er i tvivl, så spørg lægen eller sundhedspersonalet, før du får GHRYVELIN .

Advarsler og forsigtighedsregler

For at sikre, at testresultatet er pålideligt, skal du følge nedenstående regler:

- Faste – du må ikke spise i mindst 8 timer før testen og under testen.
- Fysisk aktivitet – undgå hård fysisk aktivitet 24 timer før testen.
- Drikke – du må drikke op til 100 ml vand uden brus inden for 1 time før samt inden for 1 time efter indtagelse af macimorelin.

Tal med lægen eller sundhedspersonalet:

- hvis du for nylig er blevet behandlet med væksthormon (somatotropin) eller lægemidler, der påvirker hypofysens udskillelse af væksthormon. En sådan behandling skal være ophørt senest 1 måned før testen
- hvis du for nylig er blevet behandlet for Cushings sygdom (en forstyrrelse, der medfører et højt niveau af hormonet kortisol), eller hvis du får en høj dosis hydrokortison, da testen i så fald kan medføre et falsk positivt resultat
- hvis din krop mangler et andet hormon, f.eks. kortisol, skjoldbruskkirtelhormon, kønshormon eller vasopressin (ved diabetes insipidus); en sådan tilstand skal behandles med relevant erstatningsterapi, før testen for væksthormonmangel kan gennemføres. Andre hormonmangler kan ubehandlet medføre unøjagtige resultater af væksthormonstimulationstesten
- hvis du har hjertesygdom eller problemer med din hjerterytme (herunder medfødt eller erhvervet langt QT-syndrom eller tidligere *torsades de pointes*-takykardi). GHRYVELIN kan medføre forandringer i EKG-målinger (hjertediagram), herunder forlængelse af QT-intervallet, der er forbundet med en øget risiko for hjerterytmeforstyrrelser. Disse eventuelle forandringer vil være midlertidige og kortvarige.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller sundhedspersonalet, før du får dette lægemiddel.

GHRYVELIN er indiceret til indtagelse som enkeltdosis i forbindelse med diagnostisk test. Der foreligger ingen data om macimorelins sikkerhed og virkning ved længerevarende brug.

Ved tidlig sygdom kan en gentagelse af testen være nødvendig.

Hvis væksthormonmanglen først er startet for nylig, og hvis manglen skyldes en skade i den del af hjernen, der hedder hypothalamus, kan resultatet af testen være negativt, selvom du har sygdommen. I dette tilfælde kan en gentagelse af testen være nødvendig.

Børn og unge

GHRYVELIN må ikke anvendes hos børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen i denne gruppe ikke er fastlagt endnu.

Brug af anden medicin sammen med GHRYVELIN

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler, der kan ændre din hjerterytme, f.eks.:

- lægemidler mod psykose (f.eks. chlorpromazin og haloperidol)
- lægemidler mod infektioner (antibiotika som f.eks. erythromycin, clarithromycin og moxifloxacin)
- lægemidler til korrektion af hjerterytmen (antiarytmika som f.eks. amiodaron, procainamid, quinidin og sotalol)
- ethvert andet lægemiddel, der kan forlænge QT-intervallet eller inducere *torsades de pointes*.

Fortæl det til lægen, hvis du tager medicin, der kan øge nedbrydningen af macimorelin, f.eks. specifikke lægemidler til behandling af:

- krampeanfald/epilepsi (carbamazepin, esclicarbazepin, fosphenytoin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin og primidon)
- søvnforstyrrelser (modafinil og pitolisant)
- lette til moderate depressive episoder (prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*))
- cystisk fibrose (lumacaftor)
- infektioner (antibiotika som f.eks. rifabutin og rifampicin)
- hiv (efavirenz og nevirapin)
- type 2-diabetes (pioglitazon)
- kræft (dabrafenib og enzalutamid).

Fortæl det til lægen, hvis du tager medicin, der kan påvirke nøjagtigheden af den diagnostiske test. Undgå samtidig anvendelse af medicin:

- der kan have en direkte indflydelse på hypofysens udskillelse af væksthormon (f.eks. somatostatin, insulin, glukokortikoider, acetylsalicylsyre og indometacin)
- der kan øge væksthormon-niveauet (f.eks. clonidin, levodopa, insulin)
- der kan mindske væksthormonresponsen på macimorelin (f.eks. atropin, propylthiouracil, væksthormon-lægemidler).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller sundhedspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel. GHRYVELIN anbefales ikke under graviditet. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention for at sikre, at du ikke er gravid på tidspunktet for testen. Hvis du ammer eller har planlagt at amme, kan en risiko for det ammede barn ikke udelukkes. Spørg lægen, om du skal holde op med at amme, eller om du skal lade være med at få foretaget macimorelin-testen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed kan forekomme ved anvendelse af GHRYVELIN. Hvis du føler sig svimmel, må du ikke køre motorkøretøj eller betjene maskiner.

GHRYVELIN indeholder lactose

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du tale med lægen, før du får dette lægemiddel.

GHRYVELIN indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage GHRYVELIN

En sundhedsperson skal overvåge klargøringen og anvendelsen af GHRYVELIN. Bagerst i denne indlægsseddel er der en vejledning i klargøring af testen.

Beskrivelsen i indlægssedlen er blot til orientering.

Du skal have fastet i mindst 8 timer, før du får GHRYVELIN. Du må ikke dyrke hård fysisk motion 24 timer før testen. Du må drikke op til 100 ml vand uden brus inden for 1 time før samt inden for 1 time efter indtagelse af Macimorelin.

Dosis

Den anbefalede dosis er 0,5 mg GHRYVELIN pr. kg legemsvægt.

Det svarer til en mængde på 1 ml af den klargjorte suspension pr. kg legemsvægt.

Du skal drikke hele test-dosen inden for 30 sekunder.

Du vil få taget tre blodprøver til måling af væksthormon-niveauet (45, 60 og 90 minutter efter indtagelse af dosen).

Hvis du har fået for meget GHRYVELIN

Hvis du har fået for meget GHRYVELIN, skal du fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Mulige bivirkninger i tilfælde af overdosering omfatter hovedpine, kvalme, opkastning og diarré. Hvis du har fået hjerterytmeforstyrrelser, vil der blive taget et EKG (hjertediagram).

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- en bitter eller metallisk smag (dysgeusi)
- træthed
- hovedpine
- kvalme
- svimmelhed
- diarré
- varmekølelse.

Disse bivirkninger er typisk lette, varer ikke lang tid og går normalt hurtigt væk uden behandling.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- mavesmerter
- kuldefølelse
- sult
- hjertebanken
- hjerterytme, der er langsommere end normalt (sinusbradykardi)
- søvnighed
- tørst
- skælven
- rundtossethed.

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- ændringer i EKG (hjertediagram).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Uåbnet brev

Holdbarhedstiden for et brev er 4 år.

Rekonstitueret suspension

Suspensionen skal tages inden for 30 minutter efter klargøring.

Ubrugt suspension skal bortskaffes af lægen eller sundhedspersonalet i henhold til lokaleretningslinjer.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GHRYVELIN indeholder:

- Aktivt stof: macimorelin. Hvert brev indeholder 60 mg macimorelin (som acetat). 1 ml rekonstitueret suspension indeholder 500 mikrogram macimorelin.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se pkt. 2 under "GHRYVELIN indeholder lactose"), silica; kolloid vandfri, crospovidon type A, saccharinnatriumdihydrat og natriumstearylfumarat (se pkt. 2 under "GHRYVELIN indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

GHRYVELIN fås som et hvidt til råhvidt granulat til oral suspension. Hvert brev indeholder 1.817 mg granulat. Hver kartonæske indeholder 1 brev.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Atna's Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

VEJLEDNING I KLARGØRING OG ANVENDELSE**Suspensionen skal klargøres og administreres af en sundhedsperson.**

Nødvendigt udstyr: GHRYVELIN brev, postevand i en kande, målebæger af glas eller gennemsigtig plast, rørepind, 50 ml målesprøjte uden kanyler, et drikkeglas

Trin 1

Vej patienten.

Trin 2

Bestem, hvor mange GHRYVELIN breve der skal bruges, ud fra legemsvægten: Der skal bruges ét brev til en patient, der vejer op til 120 kg, og to breve til en patient, der vejer mere end 120 kg.

Trin 3

Kom den nødvendige mængde vand i et målebæger af glas eller gennemsigtig plast. Opløs hele brevindholdet i vandet: ét brev i 120 ml, to breve i 240 ml.

Omrør forsigtigt suspensionen i 2 minutter (en lille mængde uopløste partikler vil være tilbage, hvilket giver en lidt uklar suspension). Suspensionen omrøres, indtil der ikke er nogen partikler tilbage på bunden af beholderen (den er dog stadig lidt uklar). Suspensionen bør omrøres på ny, hvis nogle af partiklerne lægger sig på bunden af beholderen, f.eks. hvis suspensionen efterlades i et stykke tid.

Trin 4

Beregn, hvor stor en mængde suspension der er nødvendig for at opnå den anbefalede dosis macimorelin på 0,5 mg/kg. Suspensionsmængden i ml svarer til patientens legemsvægt i kg. Eksempelvis skal der bruges 70 ml macimorelin suspension til en patient på 70 kg.

Opmål den ønskede mængde ved hjælp af en 50 ml målesprøjte uden kanyler.

Overfør den beregnede mængde til et drikkeglas.

Trin 5

Bed patienten om at drikke hele glassets indhold inden for 30 sekunder.

Suspensionen skal anvendes inden for 30 minutter efter klargøring. Eventuel tiloversbleven suspension må ikke gemmes, men skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Trin 6

Tag venøse blodprøver til test af væksthormonniveauet 45, 60 og 90 minutter efter administration.

Trin 7

Klargør plasma- eller serumprøver, og send dem til et laboratorium med henblik på bestemmelse af væksthormonniveauet.