Pharmanovia

GHRYVELIN 60 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GHRYVELIN 60 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 60 mg Macimorelin (als Acetat). 1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 500 Mikrogramm Macimorelin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Enthält 1.691,8 mg Lactose-Monohydrat pro Beutel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension.
Weißes bis weißgraues Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.
GHRYVELIN wird angewendet zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels (Growth Hormone Deficiency, GHD) bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von GHRYVELIN muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose von Wachstumshormonmangel überwacht werden.

Dosierung

Die Dosis wird auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten berechnet. Die empfohlene Einzeldosis der rekonstituierten Suspension beträgt 500 Mikrogramm Macimorelin pro kg Körpergewicht.
Die Freisetzung von Wachstumshormon ist anhand von drei Blutproben zu untersuchen, die 45 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten nach Anwendung des Arzneimittels genommen werden.

Absetzen einer Therapie mit Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) oder Arzneimitteln, die direkte Auswirkungen auf die hypophysäre Sekretion von Somatotropin haben
Patienten, die eine Ersatztherapie mit Wachstumshormon (GH, Somatotropin) oder Arzneimitteln erhalten, die direkte Auswirkungen auf die hypophysäre Sekretion von Somatotropin haben (z. B. Somatostatin-Analoga, Clonidin, Levodopa und Dopamin-Agonisten), sind anzuweisen, diese Behandlung mindestens 1 Monat vor der Anwendung von Macimorelin abzusetzen. Diese Substanzen könnten zu unzuverlässigen Ergebnissen in Bezug auf die GH-Stimulation führen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macimorelin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sind nicht erwiesen (siehe auch Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor. Wenn Macimorelin Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion gegeben wird, kann die Möglichkeit einer erhöhten Macimorelin-Konzentration im Plasma nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht bekannt, ob dies möglicherweise Auswirkungen auf das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) hat. Daher können vor der Gabe von Macimorelin sowie 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach der Gabe von Macimorelin EKG-Kontrollen angezeigt sein (siehe auch Abschnitt 4.4). Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand ist es unwahrscheinlich, dass dies e Möglichkeit die Spezifität des Tests verringert.

Ältere Patienten
Die Sekretion von Wachstumshormon nimmt im Normallfall mit zunehmendem Alter ab. Die Wirksamkeit von Macimorelin bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei Patienten im Alter von bis zu 60 Jahren war die diagnostische Leistung des Macimorelin Tests (MAC) und des Insulintoleranztests (ITT) vergleichbar. In der Altersgruppe 60 Jahre bis einschließlich 65 Jahre lassen die begrenzten verfügbaren Daten nicht auf die Notwendigkeit eines separaten Cut-off- Punkts (Schwellenwerts) schließen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macimorelin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
GHRYVELIN Granulat ist mit Wasser zu rekonstituieren und muss innerhalb von 30 Minuten nach der Herstellung angewendet werden. Die rekonstituierte Suspension ist oral bei Patienten anzuwenden, die sich vor dem Test seit mindestens 8 Stunden im Nüchternzustand befinden und in den 24 Stunden vor dem Test keiner anstrengenden sportlichen Betätigung nachgegangen sind, da beide Faktoren die Wachstumshormon-Konzentrationen beeinträchtigen könnten.
Die Anzahl der erforderlichen Testbeutel ist vom Körpergewicht abhängig. Für Patienten mit einem Gewicht von ≤ 120 kg ist ein Beutel erforderlich, während für Patienten mit einem Gewicht von mehr als 120 kg zwei Beutel erforderlich sind. Der gesamte Inhalt eines Beutels wird in 120 ml und ggf. der gesamte Inhalt von zwei Beuteln in 240 ml aufgelöst.
Das Suspensionsvolumen, das für die empfohlene Macimorelin-Dosis von 0,5 mg/kg erforderlich ist, entspricht in ml dem Körpergewicht des Patienten in kg. Zum Beispiel sind für einen Patienten mit einem Gewicht von 70 kg 70 ml Macimorelin-Suspension erforderlich.

Beurteilung des Nüchternzustands und der Frage, ob zuvor anstrengende sportliche Betätigung stattgefunden hat
Vor der Anwendung von GHRYVELIN ist es wichtig sicherzustellen, dass sich der Patient vor dem Test seit mindestens 8 Stunden im Nüchternzustand befindet und seit 24 Stunden keiner anstrengenden sportlichen Betätigung nachgegangen ist, da beide Faktoren die GH-Konzentrationen beeinflussen könnten. Wenn eine dieser Bedingungen nicht erfüllt ist, muss der Wachstumshormon- Stimulationstest auf einen anderen Testtag verschoben werden.
Während des Tests muss der Patient bis zum Ende der Blutprobenentnahme nüchtern bleiben. Jeweils innerhalb 1 Stunde vor der Dosisgabe und innerhalb 1 Stunde nach der Dosisgabe ist eine maximale Flüssigkeitsaufnahme von 100 ml Wasser ohne Kohlensäure zulässig (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeitanwendung

Macimorelin ist als diagnostischer Test mit einmaliger Dosisgabe angezeigt. Es liegen keine Informationen zur Sicherheit und zu den Wirkungen von Macimorelin im Rahmen einer Langzeitanwendung vor.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interpretation der mit Macimorelin erhaltenen Testergebnisse

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass eine nach maximaler Stimulation erhaltene GH- Konzentration im Serum von weniger als 2,8 ng/ml (zu den Zeitpunkten 45 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten) nach Gabe von Macimorelin die Diagnose „Wachstumshormonmangel“ bei Erwachsenen bestätigt. Wie bei allen GH-Stimulationstests sind auch die mit Macimorelin erhaltenen Testergebnisse stets auf Grundlage des Ergebnisses aller Untersuchungen im Rahmen der diagnostischen Abklärung für einen Patienten zu interpretieren.

Die Sicherheit und diagnostische Leistung von Macimorelin wurden für Patienten mit einem Body- Mass-Index (BMI) > 40 kg/m^2 nicht ermittelt. Die von Macimorelin induzierte GH-Freisetzung war bei Patienten mit einem höheren BMI niedriger. Bei Patienten mit einem BMI von bis zu 40 kg/m^2 war die diagnostische Leistung von MAC und ITT vergleichbar.

Der Cut-off-Punkt für Macimorelin wurde für die Übergangsphase von später Pubertät zur vollen Erwachsenenreife nicht ermittelt. Bei Patienten im Alter zwischen 18 Jahren und 25 Jahren war die diagnostische Leistung von MAC und ITT vergleichbar.

QTc-Verlängerung

Während der klinischen Entwicklung wurden bei einem Prüfungsteilnehmer zwei vorübergehende Anomalien im EKG beobachtet und als mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet. Diese Anomalien im EKG bestanden aus Anomalien der T-Wellen und einer Verlängerung des QT- Intervalls.

Macimorelin verursacht über einen unbekannten Mechanismus eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) um ca. 11 ms (siehe Abschnitt 5.1). Eine QT- Verlängerung kann zur Entwicklung einer ventrikulären Tachykardie vom Torsade-de-pointes-Typ führen, wobei das Risiko mit

dem Ausmaß der Verlängerung ansteigt. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Torsade de pointes verursachen, ist zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.5). Macimorelin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für Arrhythmien (z. B. Vorgeschichte von Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder verlängertem QTc-Intervall im EKG [definiert als QTc > 500 ms]) mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten können vor der Gabe von Macimorelin sowie 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach der Gabe von Macimorelin EKG-Kontrollen angezeigt sein. Bei Patienten mit bekanntem angeborenen oder erworbenen Long- QT-Syndrom sowie bei Patienten mit Torsade de pointes-Tachykardie in der Anamnese darf die Anwendung von Macimorelin nur auf einer Herz-Kreislauf-Station im Krankenhaus in Erwägung gezogen werden.

Absetzen einer Therapie mit Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) oder Arzneimitteln, die direkte Auswirkungen auf die hypophysäre Sekretion von Somatotropin haben

Patienten, die eine Ersatztherapie mit Wachstumshormon (GH, Somatotropin) oder Arzneimitteln erhalten, die direkte Auswirkungen auf die hypophysäre Sekretion von Somatotropin haben (z. B. Somatostatin-Analoga, Clonidin, Levodopa und Dopamin-Agonisten), sind anzuweisen, diese Behandlung mindestens 1 Monat vor der Anwendung einer Macimorelin-Testdosis abzusetzen.
Exogenes GH oder Arzneimittel, die direkte Auswirkungen auf die Hypophyse haben, könnten die somatotrope Funktion der Hypophyse beeinflussen und zu unzuverlässigen GH- Stimulationsergebnissen führen (siehe auch Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einem Mangel, der andere Hormone als Wachstumshormon (GH) betrifft

Patienten mit einem Mangel, der andere Hormone als Wachstumshormon (GH) betrifft (z. B. Nebennieren-, Schilddrüsen- und/oder Gonadeninsuffizienz, Diabetes insipidus), sollten eine angemessene Ersatztherapie mit den anderen mangelnden Hormonen erhalten, bevor ein Test auf einen Mangel an GH-Stimulation durchgeführt wird, um ein Stimulationsversagen aufgrund eines sekundären GH-Mangels auszuschließen.

Patienten mit Morbus Cushing oder Patienten, die eine supraphysiologisch dosierte Therapie mit Glukokortikoiden erhalten

Hyperkortisolismus hat eine signifikante Auswirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Daher kann die diagnostische Leistung des Tests beeinträchtigt sein bei Patienten mit Morbus Cushing oder Patienten, die eine supraphysiologisch dosierte Therapie mit Glukokortikoiden erhalten (z. B. systemische Anwendung von Dosen von Hydrocortison [oder einer äquivalenten Substanz] von über 15 mg/m^2/Tag), und es kann zu falsch-positiven Testergebnissen kommen.

Mögliche erhöhte orale Bioverfügbarkeit und Macimorelin-Plasmakonzentration bei Anwendung starker CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren durchgeführt.

Die Möglichkeit erhöhter oraler Bioverfügbarkeit und Macimorelin-Plasmakonzentration bei Anwendung starker CYP3A4/P-gp-Inhibitoren kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht bekannt, ob solche möglichen Wechselwirkungen auch das QTc-Intervall beeinflussen kann (siehe oben). Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand ist es unwahrscheinlich, dass diese Möglichkeit die Spezifität des Tests verringert.

Mögliche falsch-positive Testergebnisse bei Anwendung starker CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren zusammen mit GHRYVELIN kann die Macimorelin-Plasmaspiegel signifikant verringern und dadurch zu einem falsch-positiven Ergebnis führen (siehe auch Abschnitt 4.5). Vor Anwendung des Tests sind starke CYP3A4-Induktoren abzusetzen, und es ist eine Auswasch-Phase von fünf Eliminationshalbwertszeiten in Erwägung zu ziehen.

Mögliche falsch-negative Testergebnisse bei Erkrankungen des Hypothalamus mit erst kurz zurückliegendem Krankheitsbeginn

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen, der durch eine Läsion des Hypothalamus verursacht wird, wird möglicherweise in einem frühzeitigen Krankheitsstadium nicht erkannt. Macimorelin wirkt an einer dem Hypothalamus nachgelagerten Stelle und eine durch Macimorelin stimulierte Freisetzung gespeicherter Wachstumshormon-Reserven aus dem Hypophysenvorderlappen könnte zu einem falsch-negativen Ergebnis führen, wenn es sich um eine Läsion des Hypothalamus zu einem frühen Zeitpunkt handelt. In dieser Situation kann eine Wiederholung des Tests angezeigt sein.

Informationen über Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen „Galactoseintoleranz“, „kompletter Lactasemangel“ oder „Glucose-Galactose-Malabsorption“ sollten nicht mit diesem Arzneimittel behandelt werden, es sei denn, der erwartete Nutzen des Tests das potenzielle Risiko einer Zufuhr von maximal 1.691,8 mg Lactose pro Beutel eindeutig überwiegt.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Macimorelin wird *in vitro* hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert.
Die gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors kann die Macimorelin-Plasmakonzentration erhöhen, was wiederum zu höheren Wachstumshormon-Spiegeln im Plasma führen könnte. Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand ist es unwahrscheinlich, dass dadurch die Spezifität des Tests verringert wird.

Die Anwendung eines CYP3A4-Induktors (wie z. B. Carbamazepin, Dabrafenib, Efavirenz, Enzalutamid, Eslicarbazepin, Fosphenytoin, Lumacaftor, Modafinil, Nevirapine, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Pioglitazon, Pitolisant, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann die Macimorelin-Plasmakonzentrationen reduzieren und sich auf die diagnostische Leistung des Tests auswirken und ist daher zu vermeiden. Vor der Anwendung des Tests wird eine ausreichende Auswaschphase von fünf Eliminationshalbwertszeiten des CYP3A4- Induktors empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Freisetzung von Wachstumshormon haben

Die folgenden Arzneimittel können die Genauigkeit des diagnostischen Tests beeinträchtigen. Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4):

- Arzneimittel, die direkte Auswirkungen auf die hypophysäre Sekretion von Wachstumshormon haben (wie z. B. Somatostatin, Insulin, Glukokortikoide und Cyclooxygenase-Inhibitoren wie Acetylsalicylsäure oder Indometacin).
- Arzneimittel, die vorübergehend die Wachstumshormon-Konzentrationen erhöhen können (wie z. B. Clonidin, Levodopa und Insulin).
- Arzneimittel, die die Wachstumshormon-Antwort auf Macimorelin abschwächen können (wie z. B. Muskarinantagonisten wie Atropin, Thyreostatika wie Propylthiouracil sowie Wachstumshormon-Arzneimittel).

Wachstumshormon-Arzneimittel sollten mindestens 1 Monat vor Anwendung von Macimorelin abgesetzt werden.
Vor Anwendung von Macimorelin wird eine ausreichende Auswasch-Phase (fünf Eliminationshalbwertszeiten) für Arzneimittel empfohlen.

Arzneimittel, die potenziell Torsade de pointes-Tachykardien induzieren können

Die gleichzeitige Anwendung von Macimorelin mit Arzneimitteln, die potenziell Torsade de pointes- Tachykardien induzieren können (Neuroleptika [z. B. Chlorpromazin oder Haloperidol], Antibiotika [wie z. B. Moxifloxacin, Erythromycin oder Clarithromycin], Antiarrhythmika der Klasse Ia [z. B. Chinidin] und der Klasse III [z. B. Amiodaron, Procainamid oder Sotalol] oder alle anderen Arzneimittel, die Torsade de pointes-Tachykardien induzieren können), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen zum Zeitpunkt der Anwendung von Macimorelin geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Macimorelin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Die Anwendung von Macimorelin während einer Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Macimorelin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder von einer Verabreichung von Macimorelin abgesehen werden soll; dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen des Tests für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen weder Daten zur Fertilität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3) noch zur männlichen und weiblichen Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

GHRYVELIN hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Manche Patienten, die mit Macimorelin behandelt wurden, haben über Schwindelgefühl berichtet. Wenn ein Patient als Nebenwirkung über Schwindelgefühl berichtet, sollte er angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit GHRYVELIN, die in Studie 052 (siehe Abschnitt 5.1) bei 154 Patienten gemeldet wurden, waren Geschmacksstörung (5 %), Kopfschmerzen, Ermüdung und Übelkeit (jeweils 3 %), Schwindelgefühl (2 %) sowie Abdominalschmerz, Diarrhö, Wärmegefühl, Kältegefühl, Hunger, Palpitationen, Sinusbradykardie, Somnolenz, Durst, Tremor und Vertigo (jeweils 1 %). Insgesamt waren die gemeldeten Nebenwirkungen überwiegend von leichter Intensität und von kurzer Dauer und erforderten keine besondere Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Studie 052 gemeldeten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach der MedDRA- Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgeführt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung (bitterer/metallischer Geschmack) Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Somnolenz Tremor	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Palpitationen Sinusbradykardie	Elektrokardiogramm QT verlängert Elektrokardiogramm T- Welle abnormal
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhö	Abdominalschmerz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung Wärmegefühl	Kältegefühl Hunger Durst	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Elektrophysiologie des Herzens
Während der klinischen Entwicklung wurden bei einem Prüfungsteilnehmer zwei vorübergehende Anomalien im EKG beobachtet und als mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet. Diese Anomalien im EKG bestanden aus Anomalien der T-Wellen und einer Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.4).

Die Auswirkungen von Macimorelin auf die EKG-Parameter wurden in einer speziell durchgeführten, Thorough QT-Studie zu einer supratherapeutischen Macimorelin-Dosis (2 mg/kg) sowie in einer Studie mit ansteigender Einzeldosis, bei der drei Macimorelin-Dosisstufen angewendet wurden (0,5 mg/kg, 1 mg/kg und 2 mg/kg), untersucht. Macimorelin verursacht eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) um ca. 11 ms (siehe Abschnitt 5.1). Der Mechanismus für die beobachtete QTcF Verlängerung ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine speziellen Empfehlungen für das Vorgehen nach einer Überdosierung vor. Im Falle einer Überdosierung sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen im Falle einer Überdosierung können unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sein. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall > 500 ms sollte eine EKG-Überwachung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostika, Tests für die Hypophysenfunktion, ATC-Code: V04CD06

Wirkmechanismus

Macimorelin ist ein oral verfügbares Peptidomimetikum mit einer Wachstumshormon(GH)- sekretionsfördernden Wirkung, die der von Ghrelin ähnlich ist. Macimorelin stimuliert die GH- Freisetzung durch die Aktivierung der Wachstumshormon-sekretagogen Rezeptoren (growth hormone secretagogue receptors, GHSR) in der Hypophyse und im Hypothalamus.

Pharmakodynamische Wirkungen

GH-Stimulation
In Dosisfindungsstudien an gesunden Probanden wurde eine maximale Stimulation der GH-Sekretion nach Gabe von Einzeldosen von 0,5 mg/kg Macimorelin erreicht. Maximale GH-Konzentrationen wurden ca. 45 Minuten bis 60 Minuten nach der Gabe von Macimorelin beobachtet.
In einer diagnostischen Studie zum Vergleich von Macimorelin mit dem Insulintoleranztest (ITT) waren die stimulierten GH-Konzentrationen nach Gabe von Macimorelin im Schnitt 1,4-mal höher als beim ITT.

Elektrophysiologie des Herzens

Die Auswirkungen von Macimorelin auf die EKG-Parameter wurden in einer speziell durchgeführten ‚Thorough-QT' (TQT)-Studie untersucht, in der die Auswirkungen einer supratherapeutischen Macimorelin-Dosis (2 mg/kg, d. h. das 4-fache der empfohlenen Dosis) im Vergleich zu Placebo und Moxifloxacin im Rahmen eines 3-Wege-Cross-over-Designs an 60 gesunden Probanden untersucht wurden. In dieser Studie wurde eine mittlere Baseline- und Placebo-bereinigte Veränderung (oberes einseitiges 95 %-Konfidenzintervall) der QTcF von 9,6 ms (11,4 ms) 4 Stunden nach der Dosisgabe gezeigt (siehe auch Abschnitt 4.4), die nach der mittleren Macimorelin-Plasmaspitzenkonzentration (0,5 Stunden) auftrat. Eine ähnliche Verlängerung des QTcF-Intervalls wurde außerdem in einer Studie mit ansteigender Einzeldosis beobachtet, bei der drei Dosisstufen angewendet wurden (0,5 mg/kg sowie 1 mg/kg und 2 mg/kg [2- bzw. 4-mal die empfohlene Dosis]). In der TQT-Studie zeigten alle drei Dosisstufen ein ähnliches Ausmaß der QTcF-Verlängerung, was darauf schließen lässt, dass keine dosisabhängigen Veränderungen stattfinden. Der Mechanismus für die beobachtete QTcF Verlängerung ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die diagnostische Wirksamkeit von GHRYVELIN wurde in einer randomisierten, offenen Einzeldosis-Cross-over-Studie (AEZS-130-052) zum Vergleich der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des Macimorelin-Tests (MAC) und den Ergebnis-

sen des Insulintoleranztests (ITT) ermittelt. Es wurden vier Gruppen von Personen untersucht: drei Gruppen erwachsener Patienten mit unterschiedlichen vor dem Test vorherrschenden Wahrscheinlichkeiten für einen Wachstumshormonmangel (Gruppe A [hohe Wahrscheinlichkeit], Gruppe B [mittlere Wahrscheinlichkeit], Gruppe C [geringe Wahrscheinlichkeit]) und gesunde Kontrollprobanden (Gruppe D).

Sowohl beim ITT- als auch beim MAC-Test wurden die GH-Serumkonzentrationen 30 Minuten, 45 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten nach der Anwendung gemessen. Der Test wurde als positiv angesehen (d. h. Diagnose „Wachstumshormonmangel [GHD]"), wenn die nach der Stimulation beobachteten maximalen GH-Serumkonzentrationen unter dem vorab festgelegten Cut-off-Punkt von 2,8 ng/ml für den MAC-Test oder 5,1 ng/ml für den ITT lagen.

Die GH-Konzentrationen wurden zentral mit dem IDS-iSYS-Assay (Immunodiagnostic Systems Ltd., UK) bestimmt.

Das Ausmaß der negativen und positiven Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des ITT und des MAC-Test wurden herangezogen, um die Leistung des MAC-Tests zu bewerten. Die negative Übereinstimmung ist der Anteil der Teilnehmer mit einem negativen ITT (d. h. die gemäß dem ITT keinen GHD haben), die auch einen negativen MAC-Test aufweisen. Mit einer hohen negativen Übereinstimmung wird ausgeschlossen, dass der MAC-Test bei einer Person fälschlicherweise die Diagnose „kein GHD" stellt, die gemäß dem ITT aber GHD hat. Die positive Übereinstimmung ist der Anteil der Teilnehmer mit einem positiven ITT (d. h. die gemäß dem ITT GHD haben), die auch einen positiven MAC-Test aufweisen. Mit einer hohen positiven Übereinstimmung wird ausgeschlossen, dass der MAC-Test bei einer Person fälschlicherweise die Diagnose „GHD" stellt, die gemäß dem ITT aber keinen GHD hat.

Es wurden die Sensitivität und die Spezifität für beide Wachstumshormon-Stimulationstests (Growth Hormone Stimulation Tests, GHSTs) geschätzt, wobei davon ausgegangen wurde, dass alle Teilnehmer mit hoher Wahrscheinlichkeit für Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD) der Gruppe A „echte" AGHD-positive Teilnehmer sind und dass alle gesunden Kontrollprobanden der Gruppe D „echte" AGHD-negative Teilnehmer sind.

Ergebnisse
Einhundertsiebenundfünfzig (157) Teilnehmer wurden in dieser Studie mindestens einem der beiden Tests unterzogen; 59 % waren Männer, 41 % waren Frauen, und 86 % hatten die ethnische Zugehörigkeit „Weiße". Das mediane Alter betrug 41 Jahre (Bereich: 18 – 66 Jahre), und der Body- Mass-Index lag bei 27,5 kg/m^2 (Bereich: 16 – 40 kg/m^2). Daten zu beiden Tests waren für 140 Teilnehmer verfügbar; 38 (27 %) in Gruppe A, 37 (26 %) in Gruppe B, 40 (29 %) in Gruppe C und 25 (18 %) in Gruppe D. Einer von 154 durchgeführten MAC-Tests (0,6 %) schlug aufgrund eines technischen Fehlers fehl, und 27 von 157 durchgeführten ITTs (17,2 %) schlugen fehl, weil keine schwere Hypoglykämie induziert wurde (d. h. es war kein Stimulus möglich).

Die Schätzungen für negative und positive Übereinstimmung zwischen dem MAC-Test und dem ITT in der Gesamtstudienpopulation lagen bei 94 % bzw. 74 %, wobei die untere Grenze des 95 %- Konfidenzintervalls bei 85 % bzw. 63 % lag. Die negative und positive Übereinstimmung zwischen dem MAC-Test und dem ITT bei Teilnehmern mit mittlerem oder geringem Risiko (Gruppen B und C) lagen bei 93 % bzw. 61 %, wobei die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls bei 80 % bzw. 43 % lag. Diese Ergebnisse basieren auf den GH-Spitzenwerten (maximale GH-Konzentrationen über alle Messzeitpunkte hinweg).

Punktschätzungen für die Sensitivität lagen im Bereich von 0,87 bis 0,90 für den MAC-Test und im Bereich von 0,97 bis 1,0 für den ITT, je nachdem, ob Daten von Teilnehmern der Gruppe A ohne entsprechenden Kontrollprobanden ein- oder ausgeschlossen wurden. Die geschätzte Spezifität lag für beide GHSTs bei 0,96, und zwar unabhängig vom Ein- oder Ausschluss von Daten zu Teilnehmern der Gruppe A ohne entsprechende Kontrollprobanden.
Die Wiederholpräzision wurde an einem Teilkollektiv von 34 Patienten untersucht, die zwei MAC- Tests unterzogen wurden. In 31 Fällen (91,2 %) wurde eine Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis des ersten Tests und dem des zweiten Tests beobachtet.

Post-hoc-Analyse mit einem Cut-off-Punkt von 3,0 ng/ml für den ITT

Es wurde eine explorative Analyse zur Leistung des MAC-Tests basierend auf einem ITT-Cut-off- Punkt von 3,0 ng/ml durchgeführt. Die Schätzungen für negative und positive Übereinstimmung lagen bei 95 % bzw. 86 %, wobei die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls bei 87 % bzw. 75 % lag. Die Wiederholpräzision betrug 97 %. Die Punktschätzungen für die Sensitivität und Spezifität lagen bei 87 % bzw. 96 % bei Teilnehmern der Gruppe A ohne entsprechende Kontrollprobanden.

Beide co-primären Endpunkte gemäß der Vorab-Definition in Studie 052 (untere Grenze des 95 %- Konfidenzintervalls für die negative Übereinstimmung ≥ 75 %, untere Grenze des 95 %- Konfidenzintervalls für die positive Übereinstimmung ≥ 70 %) werden erfüllt, wenn ein ITT-Cut-off- Punkt von 3,0 ng/ml und der vorab definierte Cut-off-Punkt für den MAC-Test von 2,8 ng/ml verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für GHRYVELIN eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Diagnose von Wachstumshormonmangel gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Patienten

Die Pharmakodynamik von Macimorelin wurde in der Population der älteren Patienten im Alter > 65 Jahren nicht ausreichend untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Macimorelin wurde schnell resorbiert, und die Macimorelin-Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{max}) wurden ca. 30 Minuten bis 1 Stunde und 10 Minuten nach der oralen Anwendung von 0,5 mg/kg Macimorelin beobachtet, nachdem die Teilnehmer mindestens 8 Stunden lang nüchtern geblieben waren. Eine Flüssigmahlzeit verringerte die C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Macimorelin um das 0,42- bzw. das 0,5-fache.

Die orale Bioverfügbarkeit kann durch einen First-Pass-Metabolismus über CYP3A4 (unter anderem) begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.5).

Verteilung

Macimorelin weist eine mäßige Bindung an Plasmaproteine auf. Die Plasmaproteinbindung nimmt mit zunehmenden Konzentrationen ab, von 78 % bei 0,1 µM bis 62 % bei 10 µM. In der klinisch relevanten Konzentration von 0,1 µM (klinische C_{max} = 11,2 ng/ml = ca. 0,02 µM) beläuft sich die ungebundene Fraktion von Macimorelin im menschlichen Plasma auf 22 %.

Biotransformation

Macimorelin wird hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. In Studien zum Nachweis von Macimorelin-Metaboliten wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

In einer *In-vitro*-Studie zu humanen Lebermikrosomen wurde gezeigt, dass Macimorelin hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 metabolisiert wird.
Macimorelin wurde mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 4,1 Stunden eliminiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Macimorelin zeigte nach oraler Gabe eine dosisabhängige Freisetzung von GH. Es wurde gezeigt, dass eine Dosis von 0,5 mg/kg eine maximale GH-Freisetzung induziert. Eine maximale GH-Freisetzung wurde bei Macimorelin-Plasmakonzentrationen ≥ 7 ng/ml beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Macimorelin bei pädiatrischen Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt. Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu älteren Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Karzinogenität und den Auswirkungen auf die Reproduktion und die Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon (Typ A)
Saccharin-Natrium-Dihydrat
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffneter Beutel

Die Haltbarkeitsdauer eines Beutels beträgt 5 Jahre.

Rekonstituierte Suspension

Die Suspension muss innerhalb von 30 Minuten nach der Herstellung angewendet werden. Restsuspension ist gemäß lokalen Vorschriften zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Beutel aus LDPE/Alu/LDPE/Papier, der 1.817 mg Granulat enthält und in einer Kartonschachtel enthalten ist.

Jede Kartonschachtel enthält 1 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Suspension muss von medizinischem Fachpersonal hergestellt und angewendet werden.

Benötigtes Zubehör: Beutel mit GHRYVELIN, Leitungswasser in einem Dekanter, Messbehälter aus Glas oder durchsichtigem Kunststoff, Rührgerät, graduierte 50-ml-Spritze ohne Nadel, Trinkglas

Schritt 1
Den Patienten wiegen.

Schritt 2
Basierend auf dem Gewicht des Patienten die Anzahl der Testbeutel bestimmen: Für Patienten mit einem Gewicht von ≤ 120 kg ist ein Beutel erforderlich, während für Patienten mit einem Gewicht von mehr als 120 kg zwei Beutel erforderlich sind.

Schritt 3
Die erforderliche Wassermenge in einen Messbehälter aus Glas oder durchsichtigem Kunststoff geben. Den gesamten Inhalt des Beutels in Wasser auflösen: ein Beutel in 120 ml bzw. zwei Beutel in 240 ml.

Die Suspension 2 Minuten lang vorsichtig umrühren (es wird eine geringe Menge an nicht aufgelösten Partikeln zurückbleiben, wodurch die Suspension leicht trübe wird). Die Suspension ist umzurühren, bis sie leicht trübe ist und sich keine Partikel mehr am Boden des Behälters befinden. Wenn sich am Boden des Behälters Partikel abgesetzt haben, z. B. nachdem die Suspension einige Zeit stehen gelassen wurde, ist die Suspension erneut umzurühren.

Schritt 4
Die Suspensionsmenge bestimmen, die für die empfohlene Dosis von 0,5 mg/kg Macimorelin erforderlich ist. Die Suspensionsmenge in ml entspricht dem Körpergewicht des Patienten in kg. Beispiel: Für einen Patienten mit einem Gewicht von 70 kg sind 70 ml Macimorelin-Suspension erforderlich.

Die erforderliche Menge mit einer graduierten 50-ml-Spritze ohne Nadel abmessen.

Die erforderliche Menge in ein Trinkglas überführen.

Schritt 5
Den Patienten den gesamten Inhalt des Trinkglases innerhalb von 30 Sekunden trinken lassen.

Die Suspension muss innerhalb von 30 Minuten nach der Herstellung angewendet werden. Sämtliche Restsuspension darf nicht aufbewahrt werden, sondern ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Schritt 6
45 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten nach der Anwendung sind venöse Blutproben zur Bestimmung des Wachstumshormons zu entnehmen.

Schritt 7
Plasma- oder Serumproben vorbereiten und zur Bestimmung des Wachstumshormons an ein Labor schicken.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1337/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Genehmigung:
11. Januar 2019
Datum der letzten Erneuerung:
12. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt