

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Macimorelin Aeterna Zentaris, 60 mg suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 60 mg matsimoreliini (atsetaadina). 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 500 µg matsimoreliini.

### Taedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Kotikeses sisaldub 1691,8 mg laktoosmonohüdraati kotikese kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses.  
Valged kuni valkjad graanulid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.  
Macimorelin Aeterna Zentaris on näidustatud kasvuhormooni vaeguse diagnoosimiseks täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris kasutamist peab jälgima kasvuhormooni vaeguse diagnoosimises kogenud arst või tervishoiutöötaja.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Annus arvutatakse patsiendi kehakaalu järgi. Soovitav valmissuspensiooni üksikannus on 500 µg matsimoreliini kehamassi kg kohta.

Kasvuhormooni eritumist tuleb hinnata kolme vereprooviga, mis võetakse 45, 60 ja 90 minutit pärast ravimi manustamist.

##### *Kasvuhormooniga või hüpopfüüsist somatotropiini eritumist otseselt mõjutavate ravimitega toimuva ravi katkestamine*

Patsientidele, kes saavad asendusravi kasvuhormooniga (somatotropiin) või selliste ravimitega, mis otseselt mõjutavad somatotropiini eritumist hüpopfüüsist (nt somatostatiini analoogid, klonidiin, levodopa ja dopamiini agonistid), tuleb anda nõu see ravi katkestada vähemalt 1 kuu enne matsimoreliini manustamist. Nende ainete tõttu võivad kasvuhormooni stimuleerimise tulemused olla ebausaldusväärsed (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Neeru- ja/või maksakahjustus*

Matsimoreliini ohutust ja efektiivsust ei ole määratud neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt ka lõik 5.2). Andmed puuduvad. Kui matsimoreliini manustatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele, ei saa välistada matsimoreliini plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalust. Ei ole teada, kas see võib mõjutada QTc-intervalli. Seetõttu võib EKG-kontroll olla näidustatud enne matsimoreliini manustamist ning 1 tundi, 2 tundi, 4 tundi ja 6 tundi pärast matsimoreliini manustamist (vt ka lõik 4.4). Praeguse arusaama kohaselt see võimalus testi spetsiifilisust tõenäoliselt ei vähenda.

### *Eakad*

Kasvuhormooni eritumine vanusega tavaliselt väheneb. Matsimoreliini ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel patsientidel ei ole veel kindlaks tehtud. Kuni 60-aastastel patsientidel oli matsimoreliini testi (*macimorelin test*, MAC) ja insuliini tolerantsuse testi (*insulin tolerance test*, ITT) diagnostiline toimivus võrreldav. Vanuserühmas 60...65 aastat ei tõendanud saadaolevad piiratud andmed eraldi piirväärtuste vajadust.

### *Lapsed*

Matsimoreliini ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel kindlaks tehtud (vt ka lõik 5.2). Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

### *Suukaudne*

Ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris graanulid tuleb lahustada vees ning kasutada 30 minuti jooksul pärast valmistamist. Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon tuleb manustada suu kaudu patsientidele, kes on vähemalt 8 tundi söömata ja kes ei ole 24 tundi enne testi teinud tugevat kehalist treeningut, sest mõlemad võivad kasvuhormooni taset mõjutada.

Testiks vajalike kotikeste arv oleneb kehamassist. Patsiendile kehamassiga  $\leq 120$  kg on vaja ühte kotikest, patsiendile kehamassiga üle 120 kg on vaja kahte kotikest. Kotikese kogu sisu lahustatakse 120 ml vees ja kahe kotikese sisu lahustatakse vastavalt 240 ml vees.

Matsimoreliini soovitatavaks annuseks 0,5 mg/kg vajaliku suspensiooni maht milliliitrites võrdub patsiendi kehamassiga kilogrammides. Näiteks 70 kg patsient vajab 70 ml matsimoreliini suspensiooni.

### *Söömataoleku ja eelneva tugeva kehalise treeningu puudumise hindamine*

Enne ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris kasutamist on oluline veenduda, et patsient ei ole vähemalt 8 tundi söönud ega tugevalt treeninud 24 tundi enne testi tegemist, sest mõlemad võivad kasvuhormooni taset mõjutada. Kui kumbki tingimus ei ole täidetud, tuleb kasvuhormooni stimulatsioonitestiks määrata uus testipäev.

Testi ajal peab patsient olema söömata kuni vereproovide võtmise lõpuni. Nii 1 tunni jooksul enne kui ka 1 tunni jooksul pärast annustamist on kummalgi korral lubatud juua kuni 100 ml gaseerimata vett (vt lõik 4.4).

## Pikaajaline kasutus

Matsimoreliin on näidustatud ühekordse annusena diagnostilises testis. Puudub teave matsimoreliini pikaajalise kasutamise ohutuse ja mõju kohta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Matsimoreliinittesti tulemuste tõlgendamine

Kliinilistes uuringutes on tehtud kindlaks, et kui pärast matsimoreliini manustamist on maksimaalselt stimuleeritud kasvuhormooni sisaldus seerumis alla 2,8 ng/ml (45, 60 ja 90 minuti järel), kinnitab see täiskasvanul kasvuhormooni vaeguse diagnoosi. Nagu kõigi kasvuhormooni stimulatsioonitesti puhul, tuleks ka matsimoreliini testi tulemusi tõlgendada kõigi patsiendile tehtud diagnostikauuringute alusel.

Patsientidel kehamassiindeksiga (KMI)  $> 40 \text{ kg/m}^2$  ei ole matsimoreliini ohutust ja diagnostilist toimet määratud. Matsimoreliini toimet suurema KMI-ga patsientidel vähem kasvuhormooni. Patsientidel, kellel oli suur KMI (kuni  $> 40 \text{ kg/m}^2$ ), oli MAC ja ITT diagnostiline toime võrreldav.

Piirväärtusi ei ole määratud hilispuberteedist küpsesse täiskasvanuikka ülemineku perioodi kohta. Patsientidel vanuses 18...25 eluaastat oli MAC ja ITT diagnostiline toime võrreldav.

### QTc-intervalli pikenemine

Kliinilise arenduse käigus täheldati ühel uuringus osalejatel kahte mööduvat kõrvalekallet EKG-s ning nendest teatati kui võimalikest tõsisest kõrvalekalded EKG-s olid normist erinev T-sakk ja QT pikenemine.

Teadmata mehhanismi kaudu põhjustab matsimoreliin korrigeeritud QT (QTc)-intervalli pikenemist ligikaudu 11 ms (vt ka lõik 5.1). QT-intervalli pikenemine võib põhjustada „*torsade de pointes*“-tüüpi ventrikulaarse tahhükardia väljakujunemist ning risk suureneb koos intervalli pikenemise astmega. Vältida tuleks teadaolevalt *torsade de pointes*'i põhjustavate ravimite samaaegset kasutamist (vt ka lõik 4.5). Proarütmilise seisundiga patsientidel (nt kellel on anamneesis südamelihase infarkt, südamepuudulikkus või QTc-intervalli pikenemine EKG-l (määratletud kui QTc  $> 500 \text{ ms}$ )) tuleb matsimoreliini kasutada ettevaatusega. Selliste patsientidele võib olla näidustatud EKG-kontroll enne matsimoreliini manustamist ning 1 tundi, 2 tundi, 4 tundi ja 6 tundi pärast matsimoreliini manustamist. Teadaoleva kaasasündinud või omandatud pika QT sündroomiga patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis *torsade de pointes*, võib matsimoreliini kasutamist kaaluda ainult kliinilises südame-veresoonkonnahaiguste osakonnas.

### Kasvuhormooniga või hüpopüüüsi somatotropiini eritumist otseselt mõjutavate ravimitega toimuva ravi katkestamine

Patsientidele, kes saavad asendusravi kasvuhormooniga (somatotropiin) või selliste ravimitega, mis otseselt mõjutavad somatotropiini eritumist hüpopüüüsi (nt somatostatiini analoogid, klonidiin, levodopa ja dopamiini agonistid), tuleb soovitada ravi katkestamist vähemalt 1 kuu enne matsimoreliini testannuse manustamist. Väline kasvuhormoon või hüpopüüüsi otseselt mõjutavad ravimid võivad mõjutada hüpopüüüsi somatotroopset funktsiooni ning põhjustada kasvuhormooni stimulatsioonitesti ebausaldusväärseid tulemusi (vt ka lõik 4.2 ja lõik 4.5).

### Patsiendid, kellel on häired, mis mõjutavad kasvuhormoonist erinevaid hormone

Patsientidel, kellel on häired, mis mõjutavad kasvuhormoonist erinevaid hormone (nt neerupealiste, kilpnäärme ja/või sugunäärmete puudulikkus, magediabeet), peavad enne kasvuhormooni vaeguse stimulatsioonitesti saama asjakohast muude hormoonide asendusravi, et välistada stimulatsioonitesti ebaõnnestumine kasvuhormooni teisese vaeguse tõttu.

### Cushingi tõvega või suprafüsioloogilist glükokortikoidravi saavad patsiendid

Kortisooli liigeritusel on hüpotalamuse-hüpopüüüsi-neerupealise teljele märkimisväärne mõju. Seetõttu võib testi diagnostiline toime olla Cushingi tõvega või suprafüsioloogilist glükokortikoidravi (nt kui süsteemselt manustatakse suuremaid hüdrokortisooni- (või selle ekvivalenti) annuseid kui  $15 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ ) saavate patsientide puhul häiritud ning anda valepositiivseid tulemusi.

## Suukaudse biosaadavuse ja matsimoreliini plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalikkus tugevate CYP3A4/P-gp-inhibiitorite kasutamisel

Ravimite koostoimete uuringuid CYP3A4/P-gp-inhibiitoritega pole tehtud. Tugevate CYP3A4/P-gp-inhibiitorite kasutamisel ei saa välistada suukaudse biosaadavuse ja matsimoreliini plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalikkust. Pole teada, kas sellised võimalikud koostoimed võivad mõjutada ka korrigeeritud QTc-intervalli pikenemist (vt eespool). Praeguse arusaama kohaselt see võimalus testi spetsiifilisust tõenäoliselt ei vähenda.

## Valepositiivsete testitulemuste võimalikkus tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamisel

Tugevate CYP3A4 indutseerijate ja ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris samaaegne kasutamine võib matsimoreliini plasmasisaldust märkimisväärselt vähendada ning seega anda valepositiivse tulemuse (vt ka lõik 4.5). Tugevate CYP3A4 indutseerijate manustamine tuleb lõpetada ning enne testmanustamist tuleks kaaluda eliminatsiooni viie poolväärtusaja pikkust puhastumisaega.

## Valenegatiivsete testitulemuste võimalikkus hiljuti avaldunud hüpotalamuse haiguse korral

Hüpotalamuse kahjustusest põhjustatud täiskasvanu kasvuhormooni vaegus võib haiguse varases staadiumis jääda tuvastamata. Matsimorelin toimib hüpotalamusest allapoole ning kasvuhormooni talletatud reserve matsimoreliiniga stimuleeritud vabastamine hüpofüüsi eessagarast võib varases staadiumis anda valenegatiivse tulemuse juhul, kui kahjustus hõlmab hüpotalamust. Selles olukorras võib vaja olla kordustestimist.

## Teave laktoosi ja naatriumi kohta

See ravim sisaldab laktoosi. Haruldaste pärilike probleemidega – galaktoositalumatus, laktaasi täielik puudumine või glükoosi-galaktoosi imendumishäire – patsiendid peaksid seda ravimit võtma üksnes juhul, kui testi eeldatav kasu kaalub selgelt üles riski, mis kaasneb kotikese kohta kuni 1691,8 mg laktoosi manustamisega.

Ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* metaboliseerub matsimorelin peamiselt CYP3A4 vahendusel.

CYP3A4 inhibiitori samaaegne manustamine võib suurendada matsimoreliini plasmasisaldust ja see omakorda võib anda tulemuseks kasvuhormooni suurema sisalduse plasmas. Praeguse arusaama kohaselt see tõenäoliselt ei vähenda testi spetsiifilisust.

CYP3A4 indutseerija (nagu karbamasepiin, dabrafeniib, efavirens, ensalutamiid, eslikarbesepiin, fosfenütoin, lumakaftoor, modafiniil, nevirapiin, okskarbesepiin, fenobarbitaal, fenütoin, pioglitasoon, pitolisant, primidoon, rifabutiin, rifampitsiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*)) manustamine võib plasma matsimoreliinisaldust vähendada ning mõjutada testi diagnostilist toimivust ja seega tuleks seda vältida. Enne testi tegemist on soovitatav anda piisav, eliminatsiooni viie poolväärtusaja pikkune aeg CYP3A4 indutseerijast puhastumiseks (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

Koostoimet teiste ravimitega ei ole inimestel uuritud.

## Kasvuhormooni eritumist mõjutavad ravimid

Järgmised ravimid võivad diagnostikatesti täpsust mõjutada. Tuleb vältida samaaegset kasutamist (vt ka lõik 4.2 ja lõik 4.4):

- ravimitega, mis otseselt mõjutavad kasvuhormooni eritumist hüpofüüsis (nagu somatostatiin, insuliin, glükokortikoidid ja tsüklooksügenaasi inhibiitorid nagu atsetüülsalitsüülhape või indometatsiin);

- ravimitega, mis võivad kasvuhormooni kontsentratsiooni ajutiselt suurendada (klonidiin, levodopa ja insuliin);
- ravimitega, mis võivad takistada kasvuhormooni vastust matsimoreliinile (nt muskariini antagonistid: atropiin, antitüroidsed ravimid: propüültiouratsil ja meditsiinilised kasvuhormoonitooted).

Meditsiiniliste kasvuhormoonitoodete kasutamine tuleks lõpetada vähemalt 1 kuu enne matsimoreliini manustamist.

Enne matsimoreliini annustamist on soovitatav anda piisavalt aega ravimitest puhastumiseks (viis eliminatsiooni poolväärtusaega).

Ravimid, mis võivad kutsuda esile *torsade de pointes*'i

Matsimoreliini manustamist koos ravimitega, mis võivad kutsuda esile *torsade de pointes*'i (antipsühhootilised ravimid, nt kloorpromasiin, haloperidool, antibiootikumid (nt moksifloksatsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin), Ia klassi (nt kinidiin) ja III klassi (nt amiodaroon, prokainamiid, sotalool) antiarütmikumid või mis tahes muud ravimid, mis võivad kutsuda esile *torsade de pointes*'i), tuleks vältida (vt lõik 4.4).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad matsimoreliini manustamise ajal kasutama piisavaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Matsimoreliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata. Matsimoreliini kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Imetamine

Ei ole teada, kas matsimoreliin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Otsustamisel, kas lõpetada imetamine või loobuda matsimoreliinravist, tuleb võtta arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Loomade (vt lõik 5.3) või mehe ja naise viljakuse kohta pole andmeid saadaval.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Macimorelin Aeterna Zentaris mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned matsimoreliini võtnud patsiendid on teatanud pearinglusest. Kui patsient teatab kõrvaltoimena pearinglusest, tuleb tal soovitada autot mitte juhtida ja masinaid mitte käsitseda.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedaimad ravimiga Macimorelin Aeterna Zentaris seostatud kõrvaltoimed, millest teatati 154 patsiendiga tehtud uuringus 052 (vt lõik 5.1), olid düsgeusia (5%), peavalu, väsimus, iiveldus (igäüks 3%), pearinglus (2%) ning ka kõhuvalu, kõhulahtisus, kuumatunne, külmatunne, nälg, südamepekslemine, siinusbradükardia, uimasus, janu, värisemine ja peapööritus (igäüks 1%). Üldiselt olid teatatud kõrvaltoimed intensiivsusest enamasti kerged ja lühiajalised ega vajanud spetsiaalset ravi.

## Kõrvaltoimete tabel

Tabelis on uuringus 052 teatatud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (kibe/metallimaitse) Pearinglus Peavalu	Unisus Tremor	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo	
Südamehäired		Südamepekslemine Siinusbradükardia	QT-intervalli pikenemine EKG-l Normist erinev T-sakk EKG-l
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus	Kõhuvalu	
Üldised häired ja manustamiskoha seisundid	Väsimus Kuumatunne	Külmatunne Nälg Janu	

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Südame elektrofüsioloogia*

Kliinilise arenduse käigus täheldati ühel uuringus osalejal kahte mööduvat kõrvalekallet EKG-s ning nendest teatati kui võimalikest tõsisest kõrvaltoimetest. Need kõrvalekalded EKG-s olid normist erinev T-sakk ja QT pikenemine (vt ka lõik 4.4).

Matsimoreliini mõju EKG parameetritele uuriti spetsiaalses põhjalikus QT-uuringus supraterapeutiliste matsimoreliini annustega (2 mg/kg) ja ühekordsete suurenevate annustega uuringus, mis hõlmas kolme matsimoreliini annuse tugevust (0,5 mg/kg, 1 mg/kg ja 2 mg/kg). Matsimoreliin põhjustab korrigeeritud QT-intervalli (QTc-intervall) pikenemist ligikaudu 11 ms (vt ka lõik 5.1). Täheldatud QTcF-i pikenemise mehhanism on teadmata.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise kohta ei ole erisoovitusi antud. Üleannustamise korral tuleb kasutada sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Üleannustamise kõrvaltoimeteks võib olla muu hulgas peavalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Patsientidel, kelle QTc > 500 ms, tuleb jälgida EKG-d (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diagnostilised ained, hüpopüüsi funktsiooni hindamise ained, ATC kood: V04CD06

#### Toimemehhanism

Matsimoreliin on suukaudne peptidomimeetik, mille kasvuhormooni sekretagoogne aktiivsus sarnaneb greliiniga. Matsimoreliin stimuleerib kasvuhormooni eritumist, aktiveerides hüpopüüsis ja hüpotalamuses olevad kasvuhormooni sekretagoogi retseptorid.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Kasvuhormooni stimuleerimine*

Annuse määramise uuringutes tervetel uuringus osalejatel saavutati kasvuhormooni maksimaalne stimuleerimine pärast 0,5 mg/kg matsimoreliini ühekordset manustamist. Kasvuhormooni maksimaalset taset täheldati ligikaudu 45...60 minutit pärast matsimoreliini annustamist. Diagnostikauuringus, milles võrreldi matsimoreliini insuliini taluvuse testiga (ITT), oli stimuleeritud kasvuhormooni kontsentratsioon pärast matsimoreliini manustamist keskmiselt 1,4 korda suurem kui ITT puhul.

#### Südame elektrofüsioloogia

Matsimoreliini toimet EKG parameetritele uuriti spetsiaalses põhjalikus QT-uuringus, milles 3-kordse ristuvuuringuga uuriti 60 tervel uuringus osalejal matsimoreliini supratherapeutilist annust (2 mg/kg, st 4 korda üle soovitatava annuse), võrreldes platseeboga ja moksifloksatsiiniga. Selles uuringus leitud keskmine uuringueelne ja platseebokorrigeeritud QTcF-i muutus (ülemine ühepoolne usaldusvahemik 95%) oli 9,6 ms (11,4 ms) 4 tundi pärast annustamist (vt ka lõik 4.4), mis ilmnis pärast matsimoreliini maksimaalset plasmakontsentratsiooni (0,5 h). Sarnast QTcF-intervalli pikenedamist täheldati ka ühekordsete suurenevate annustega uuringus, mis hõlmas kolme annusetugevust (0,5 mg/kg, 1 mg/kg ja 2 mg/kg (vastavalt 2 korda ja 4 korda üle soovitatud annuse)). Kõigi kolme uuritud annusetugevuse juures ilmnis põhjalikus QT-uuringus sarnane QTcF-i pikenedamine, millest võib järeldada, et muutused ei olene annusest. Täheldatud QTcF-i pikenedamise mehhanism on teadmata.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris diagnostiline efektiivsus selgitati välja randomiseeritud, avatud, ühekordse annusega ristuvuuringus (AEZS-130-052), milles võrreldi matsimoreliinitesti (MAC) tulemuste ja insuliini taluvuse testi (ITT) tulemuste vastavuse taset. Hinnati nelja inimeste rühma: kolm täiskasvanud patsientide rühma, kellel oli erinev testieelne kasvuhormooni vaeguse tõenäosus (rühm A (suur tõenäosus), rühm B (keskmine tõenäosus), rühm C (väike tõenäosus) ja terved uuringus osalejad (rühm D)).

Nii ITT- kui MAC-testi puhul mõõdeti kasvuhormooni seerumikontsentratsiooni 30, 45, 60 ja 90 minutit pärast manustamist. Testi loeti positiivseks (st diagnoositi kasvuhormooni vaegus), kui stimuleerimise järel täheldatud suurim kasvuhormooni seerumikontsentratsioon oli alla eelmääratletud piirväärtust, MAC-testi puhul 2,8 ng/ml või ITT puhul 5,1 ng/ml.

Kasvuhormooni sisaldus määrati keskselt kindlaks IDS-iSYS analüüsiga (*Immunodiagnostic Systems Ltd., UK*).



ITT- ja MAC-testi tulemuste negatiivsete ja positiivsete vastavuste taset kasutati MAC-testi toimivuse hindamiseks. Negatiivne vastavus on nende negatiivse ITT-ga (st need, kellel ITT alusel ei ole kasvuhormooni vaegust) uuringus osalejate osatähtsus, kellel on ka MAC-test negatiivne. Kui negatiivse vastavuse tase on kõrge, ei diagnoosita isikul, kellel ITT alusel pole kasvuhormooni vaegust, MAC-testiga ekslikult kasvuhormooni vaegust. Positiivne vastavus on nende positiivse ITT-ga (st need, kellel ITT alusel on kasvuhormooni vaegus) uuringus osalejate osatähtsus, kellel on ka matsimoreliinist positiivne. Kui positiivse vastavuse tase on kõrge, ei diagnoosita isikul, kellel ITT alusel on kasvuhormooni vaegus, MAC-testiga ekslikult kasvuhormooni vaeguse puudumist.

Hinnati mõlema kasvuhormooni stimuleerimise testi tundlikkust ja spetsiifilisust, eeldades, et kõik rühma A uuringus osalejad, kellel suure tõenäosusega oli täiskasvanu kasvuhormooni vaegus (AGHD), on „tõesed“ AGHD-patsiendid, ja kõik rühma D vastavad terved uuringus osalejad on „tõesed“ AGHD-negatiivsed osalejad.

### *Tulemused*

Selles uuringus tegi vähemalt ühe kahest testist sada viiskümmend seitse (157) uuringus osalejat, 59% olid mehed, 41% naised ja 86% valge nahavärviga. Mediaanvanus oli 41 aastat (vahemikus 18...66 aastat) ning kehamassiindeks 27,5 kg/m<sup>2</sup> (vahemikus 16...40 kg/m<sup>2</sup>). Mõlema testi andmed olid saadaval 140 uuringus osaleja kohta; 38 (27%) rühmas A, 37 (26%) rühmas B, 40 (29%) rühmas C ja 25 (18%) rühmas D. Üks tehtud 154 MAC-testist (0,6%) ebaõnnestus tehnilise vea tõttu ning 157st tehtud ITT-st (17,2%) ebaõnnestus 27, sest ei suudetud kutsuda esile rasket hüpoplökeemiat (st stiimulit).

MAC- ja ITT-testide vahelise negatiivne ja positiivne hinnanguline vastavus üldises uuringupopulatsioonis oli 94% ja 74%, kusjuures 95% usaldusvahemiku alampiir oli vastavalt 85% ja 63%. MAC ja ITT vaheline negatiivne ja positiivne vastavus uuringus osalejate puhul, kelle risk oli keskmine või väike (rühmad B ja C), oli 93% ja 61%, kusjuures 95% usaldusvahemik alampiir oli vastavalt 80% ja 43%. Need tulemused põhinevad kasvuhormooni tippväärtustel (suurimad kasvuhormoonikontsentratsioonid kõigis mõõtmise ajapunktides).

Tundlikkuse punkthinnangud MAC-testi puhul olid vahemikus 0,87...0,90 ja ITT-testi puhul 0,97...1,0, olenevalt rühma A mittevastavate uuringus osalejate andmete kaasamisest või väljajätmisest. Mõlema kasvuhormooni tundlikkuse testi puhul oli hinnanguline spetsiifilisus 0,96, olenemata rühma A mittevastavate uuringus osalejate andmete kaasamisest või väljajätmisest. Korratavust testiti 34 uuringus osalejaga alamrühmas, kes tegid kaks MAC-testi. Esimese testi ja teise testi tulemuse vastavust täheldati 31 juhul (91,2%).

### ITT järelanalüüs piirväärtusega 3,0 ng/ml

MAC-testi toimivuse kohta tehti ITT-testi piirväärtuse 3,0 ng/ml alusel uuringu analüüs. Negatiivse ja positiivse vastavuse hindamised olid 95% ja 86%, kusjuures madalam 95% usaldusvahemik oli vastavalt 87% ja 75%. Korratavus oli 97%. Tundlikkuse ja spetsiifilisuse punkthinnangud olid rühma A mittevastavate uuringus osalejate puhul vastavalt 87% ja 96%.

Nii kombineeritud esmased kui ka uuringus 052 eelmääratletud tulemusnäitajad (95% usaldusvahemiku alampiir on negatiivse vastavuse puhul  $\geq 75\%$ , 95% usaldusvahemiku ülempiir on positiivse vastavuse puhul  $\geq 70\%$ ) saavutatakse, kasutades ITT-testi piirväärtust 3,0 ng/ml ja MAC-testi eelmääratletud piirväärtust 2,8 ng/ml.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kasvuhormooni vaeguse diagnoosimisel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

### Eakad

Matsimoreliini farmakodünaamikad ei ole eakate populatsioonis (vanuses > 65 aastat) piisavalt hinnatud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Matsimoreliin imendus kiiresti ja maksimaalset matsimoreliini plasmakontsentratsiooni ( $C_{\max}$ ) täheldati ligikaudu 30 minutit kuni 1 tund ja 10 minutit pärast 0,5 mg/kg matsimoreliini suukaudset manustamist vähemalt 8 tundi söömata olekus. Vedel toit vähendas matsimoreliini  $C_{\max}$  ja AUC väärtusi vastavalt 0,42 ja 0,5 korda.

Suukaudne biosaadavus võib (muu hulgas) esmasel CYP3A4-kaudsel metabolismil olla piiratud (vt lõik 4.5).

### Jaotumine

Matsimoreliini seondumine plasmavalkudega on mõõdukas. Plasmavalkudega seondumine väheneb kontsentratsioonide suurenedes, alates 78%-st 0,1  $\mu\text{M}$  juures kuni 62%-ni 10  $\mu\text{M}$  juures. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides 0,1  $\mu\text{M}$  (kliiniline  $C_{\max} = 11,2 \text{ ng/ml} = \text{ligikaudu } 0,02 \mu\text{M}$ ), on matsimoreliini seondumata fraktsioon inimese plasmas 22%.

### Biotransformatsioon

Peamine matsimoreliini metaboliseeriv ensüüm on CYP3A4. Matsimoreliini metaboliitide tuvastamiseks tehtud uuringutes ei ole metaboliite leitud.

### Eritumine

*In vitro* uuringutest inimese maksamikrosoomidega nähtus, et peamine matsimoreliini metaboliseeriv ensüüm on CYP3A4.

Matsimoreliin elimineeriti keskmise poolväärtusajaga ( $T_{1/2}$ ) 4,1 tundi.

### Farmakokineetika/farmakodünamika seos

Matsimoreliini puhul ilmnes pärast suukaudset annustamist annusest sõltuv kasvuhormooni eritumine. Selgus, et kasvuhormooni maksimaalset eritumist põhjustas matsimoreliiniannus 0,5 mg/kg. Maksimaalset kasvuhormooni eritumist täheldati matsimoreliini plasmakontsentratsioonil  $\geq 7 \text{ ng/ml}$ .

### Patsientide erirühmad

Lastel ja neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tehtud matsimoreliini farmakokineetikat hindavaid uuringuid. Eakate kohta on farmakokineetilisi andmeid piiratud hulgal.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kantserogeensuse ning mõjude kohta reproduktsioonile ja arengule pole uuringuid tehtud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Kolloidne veevaba ränidioksiid  
A-tüüpi krosprovidoon  
Naatriumsahhariindihüdraat  
Naatriumstearüülfumaraat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

Avamata kotike

Kõlblikusaeg kotikeses 4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon

Suspensioon tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast selle valmistamist. Järelejäänud suspensioon tuleb hävitada vastavalt kohalikele eeskirjadele.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.  
Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks LDPE-/Al-/LDPE-/paberkotike, mis sisaldab 1817 mg graanuleid ja on pakendatud kartongkarpi.

Igas kartongkarbis on 1 kotike.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Suspensiooni peab valmistama ja manustama tervishoiutöötaja.

Vajalikud tarbed: Ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris kotike, kraanivesi kannuga, mõõteklaas või läbipaistev plastanum, segamisvahend, ilma nõelata 50 ml mõõtesüstal, joogiklaas

1. etapp

Kaaluge patsienti.

2. etapp

Selgitage välja, mitu testkotikest on kehamassi kohta vaja: kuni 120 kg kaaluva patsiendi puhul on vaja üks kotike, kui patsient kaalub üle 120 kg, on vaja kaht kotikest.

3. etapp

Lisage mõõteklaasi või läbipaistvasse plastnõusse vajalikul hulgal vett. Lahustage kogu kotikese sisu: ühe kotikese jaoks 120 ml vees, kahe kotikese jaoks vastavalt 240 ml vees.

Segage suspensiooni õrnalt 2 minutit (väike hulk osakesi jääb lahustumata, mille tulemusel on suspensioon veidi hägune). Suspensiooni tuleb segada, kuni see on veidi hägune ja anuma põhjas pole osakesi. Kui anuma põhja settivad mõned osakesed, näiteks kui suspensioon jäetakse mõneks ajaks seisma, tuleks suspensiooni uuesti segada.

#### 4. etapp

Selgitage välja soovitatava matsimoreliiniannuse 0,5 mg/kg saamiseks vajalik suspensioonikogus. Suspensiooni kogus milliliitrites võrdub patsiendi kehamassiga kilogrammides. Näiteks 70 kg patsient vajab 70 ml matsimoreliinisuspensiooni.

Mõõtke vajalik kogus 50 ml mõõtesüstlaga, millel pole nõela.

Pange mõõdetud kogus joogiklaasi.

#### 5. etapp

Paluge patsiendil kogu joogiklaasi sisu 30 sekundi jooksul ära juua.

Suspensioon tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast selle valmistamist. Järelejäänud suspensiooni ei tohi alles hoida ja see tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### 6. etapp

Võtke 45, 60 ja 90 minutit pärast manustamist veenivere proovid kasvuhormooni kindlaksmääramiseks.

#### 7. etapp

Valmistage plasma- või seerumiproovid ja saatke need kasvuhormooni kindlaksmääramiseks laborisse.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1337/001

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Aeterna Zentaris GmbH  
Weismuellerstrasse 50  
60314 Frankfurt am Main  
Saksamaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim  
(vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Macimorelin Aeterna Zentaris, 60 mg suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses matsimoreliin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 60 mg matsimoreliini (atsetaadina).  
1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 500 µg matsimoreliini.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses  
1 kotike (1817 mg graanuleid)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.  
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon:

Suspensioon tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast selle valmistamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aeterna Zentaris GmbH  
D-60314 Frankfurt am Main, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1337/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC: {number} [tootekood]  
SN: {number} [tootekood]  
NN: {number} [tootekood]

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **KOTIKE**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Macimorelin Aeterna Zentaris, 60 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
matsimoreliin

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Sisaldab 60 mg matsimoreliini (atsetaadina).  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 500 µg matsimoreliini/ml

#### **3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses  
1817 mg graanuleid

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

#### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon:  
Suspensioon tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast selle valmistamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Aeterna Zentaris GmbH

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1337/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile/kasutajale

### Macimorelin Aeterna Zentaris, 60 mg suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses matsimoreliin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Macimorelin Aeterna Zentaris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris kasutamist
3. Kuidas ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Macimorelin Aeterna Zentaris ja milleks seda kasutatakse

Ravim sisaldab toimeainena matsimoreliini. Matsimoreliin toimib nagu looduslik hormoon ning selle toimel eritab hüpofüüs vereringesse kasvuhormooni.

Ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris kasutatakse täiskasvanutel keha kasvuhormooni tootmise võime uurimiseks. Seda kasutatakse, kui teie arsti arvates ei ole teil piisavalt kasvuhormooni (kasvuhormooni vaegus täiskasvanutel). Sellega ei ravita patsiente, kellel pole piisavalt kasvuhormooni. See on test, mis aitab teie arstil seda seisundit diagnoosida.

#### 2. Mida on vaja teada enne ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris kasutamist

##### Te ei tohi ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris kasutada,

- kui olete matsimoreliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te pole kindel, rääkige enne ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris võtmist oma arsti või meditsiiniõega.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Et tagada testi tulemuste usaldusväärsus, peate järgima alltoodud reegleid:

- paastumine – peate olema söömata vähemalt 8 tundi enne testi ja testi ajal;
- kehaline treening – vältige 24 tundi enne testi tugevat kehalist tegevust;
- joomine – 1 tunni jooksul enne ja ka 1 tunni jooksul pärast matsimoreliini võtmist on kummalgi korral lubatud juua kuni 100 ml gaasita vett.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teid on hiljuti ravitud kasvuhormooniga (somatotropiin) või ravimitega, mis mõjutavad kasvuhormooni eritumist hüpofüüsis. Peate sellise ravi lõpetama vähemalt 1 kuu enne testi;
- teil on hiljuti ravitud Cushingi tõbe (tervisehäire, mis põhjustab hormoon kortisooli taseme tõusu) või kui saate suures annuses ravimit hüdrokortisoon; test võib anda valepositiivseid tulemusi;
- teie organismis esineb mõne muu hormooni (nt kortisool, kilpnäärme- või suguhormoonid, vasopressiin (magediabeedi puhul)) vaegus, tuleb enne kasvuhormooni vaeguse testimist teha selle hormooni piisav asendusravi. Kui muid hormoonipuudulikkusi ei ravita, võib see kasvuhormooni stimuleerimise testis anda ebatäpseid tulemusi;
- teil on südamehaigus või probleemid südamerütmiga (sh kaasasündinud või omandatud pika QT sündroom või anamneesis nn *torsades de pointes*'i tüüpi tahhükardia). Macimorelin Aeterna Zentaris võib põhjustada muutusi EKG-s (elektrokardiogramm), sealhulgas QT pikenemist, mida seostatakse suurema arütmiariskiga. Kui sellised muutused tekivad, on need lühiajalised ega tohiks kaua kesta.

Kui mõni ülalmainitud kehtib teie kohta või kui te ei ole selles kindel, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Macimorelin Aeterna Zentaris ühekordne annus on näidustatud kui diagnostiline test. Puudub teave matsimoreliini pikaajalise kasutamise ohutuse ja mõju kohta.

#### Haiguse varases staadiumis võib olla vajalik kordustestimine

Kui täiskasvanu kasvuhormooni vaegus on äsja tekkinud ja kui selle on põhjustanud hüpotalamuse-nimelise ajuosa kahjustus, võivad tulemused olla negatiivsed, ehkki teil juba on see haigus. Sellisel juhul võib olla vajalik kordustestimine.

#### **Lapsed ja noorukid**

Ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest ohutus ja efektiivsus pole nendes rühmades veel kindlaks tehtud.

#### **Muud ravimid ja Macimorelin Aeterna Zentaris**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Öelge oma arstile, kui võtate sellist ravimit, mis võib muuta südamerütmi, näiteks järgmisi:

- ravimid psühhoosi ravimiseks (kloorpromasiin, haloperidool),
- ravimid nakkuste ravimiseks (antibiootikumid nagu erütromütsiin, klaritromütsiin, moksifloksatsiin),
- südamerütmi korrigeerivad ravimid (antiarütmikumid nagu amiodaroon, prokainamiid, kinidiin või sotalool),
- mis tahes muud ravimid, mis võivad pikendada QT-intervalli või kutsuda esile pöörduvate tippude tahhükardiat.

Öelge oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis võivad suurendada matsimoreliini lagundamist, näiteks ravimeid järgmiste seisundite raviks:

- krambihood/epilepsia (karbamasepiin, eslikarbesepiin, fosfenütoiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon),
- unehäired (modafiniil, pitolisant),
- kerged kuni mõõdukad depressiooniepisoodid (naistepuna),
- tsüstiline fibroos (lumakaftoor),
- nakkused (antibiootikumid nagu rifabutiin, rifampitsiin),
- HIV (efavirens, nevirapiin)
- II tüüpi diabeet (pioglitason),
- vähk (dabrafeniib, ensalutamiid).

Kui võtate ravimeid, mis võivad diagnostilise testi täpsust mõjutada, öelge seda oma arstile. Vältige samaaegset kasutamist järgmiste ravimitega:

- mis võivad otseselt mõjutada kasvuhormooni eritumist hüpofüüsis: näiteks somatostatiin, insuliin, glükokortikoidid, atsetüülsalitsüülhape, indometatsiin;
- mis võivad suurendada kasvuhormooni taset: näiteks klonidiin, levodopa, insuliin;
- mis võivad vähendada kasvuhormooni vastust matsimoreliinile: näiteks atropiin, propüültiouratsiil, kasvuhormooni ravimid.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, tagamaks, et te pole testi tegemise ajal rase. Kui te imetate või kavatsete imetada, ei saa välistada riski imikule. Küsige oma arstilt, kas katkestada imetamine või loobuda matsimoreliinistest.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravim Macimorelin Aeterna Zentaris võib põhjustada peeringlust. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega.

### **Macimorelin Aeterna Zentaris sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

### **Macimorelin Aeterna Zentaris sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris võtta**

Ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris valmistamist ja kasutamist peab jälgima tervishoiutöötaja. Juhised testi ettevalmistamise kohta on antud selle teabelehe lõpus.

Teabelehes esitatud kirjelduse eesmärk on teavitada teid testi protseduurist.

Peate enne ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris võtmist olema vähemalt 8 tundi söömata. Te ei tohi 24 tundi enne testi teha tugevat kehalist treeningut. Nii 1 tunni jooksul enne kui ka 1 tunni jooksul pärast ravimi Macimorelin Aeterna Zentaris võtmist võite juua kuni 100 ml gaseerimata vett.

### **Annus**

Soovitatav annus on 0,5 mg Macimorelin Aeterna Zentaris kehmassi kg kohta.

See vastab kogusele 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kehmassi kg kohta.

Te peate kogu testannuse 30 sekundi jooksul ära jooma.

Teilt võetakse kasvuhormooni mõõtmiseks kolm vereproovi, vastavalt 45, 60 ja 90 minutit pärast testannuse võtmist.

### **Kui teile manustatakse ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris rohkem kui ette nähtud**

Kui teile manustatakse ettenähtust rohkem ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris, öelge oma arstile või meditsiiniõele. Üleannustamise kõrvaltoimed olla võivad muu hulgas peavalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kui teil peaksid olema südame rütmihäired, tehakse EKG-uuring.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**



Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Sagedad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kibe või metallimaitse (düsgeusia),
- väsimus,
- peavalu,
- iiveldus,
- pearinglus,
- kõhulahtisus,
- kuumatunne,

Need kõrvaltoimed on enamasti kerged, ei kesta kaua ja tavaliselt kaovad kiiresti, ilma ravita.

**Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhuvalu,
- külmatunne,
- nälg,
- südamepekslemine,
- tavalisest aeglasem südametöö (siinusbradükardia),
- unisus,
- janu,
- treemor,
- peapööritus.

**Teadmata esinemissagedus** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- muutused elektrokardiogrammis (EKG)

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välisel karbil ja kotikesel pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C – 8°C).

### Avamata kotike

Kõlblikkusaeg kotikeses 4 aastat.

### Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon

Suspensioon tuleb sisse võtta 30 minuti jooksul pärast selle valmistamist.

Kogu ülejäänud suspensiooni peab hävitama teie arst või meditsiiniõde vastavalt kohalikele eeskirjadele.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Macimorelin Aeterna Zentaris sisaldab

- Toimeaine on matsimoreliin. Üks kotike sisaldab 60 mg matsimoreliini (atsetaadina). 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 500 µg matsimoreliini.
- Teised koostisained on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2, „Macimorelin Aeterna Zentaris sisaldab laktoosi“), kolloidne veevaba ränidioksiid, A-tüüpi krospovidoon, naatriumsahhariindihüdraat ja naatriumstearüülfumaraat (vt lõik 2, „Macimorelin Aeterna Zentaris sisaldab naatriumi“).

### Kuidas Macimorelin Aeterna Zentaris välja näeb ja pakendi sisu

Ravimit Macimorelin Aeterna Zentaris turustatakse valgete kuni valkjate suukaudse suspensiooni graanulitena. Üks kotike sisaldab 1817 mg graanuleid. Igas kartongkarbis on 1 kotike.

### Müügiloa hoidja ja tootja

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

### Infoleht on viimati uuendatud

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

## VALMISTAMIS- JA KASUTUSJUHISED

### Suspensiooni peab valmistama ja manustama tervishoiutöötaja.

Vajalikud tarbed: Macimorelin Aeterna Zentaris kotike, kannuga kraanivesi, mõõteklaas või läbipaistev plastanum, segamisvahend, ilma nõelata 50 ml mõõtesüstal, joogiklaas

#### 1. etapp

Kaaluge patsienti.

#### 2. etapp

Selgitage välja, mitu Macimorelin Aeterna Zentaris kotikest on kehamassi kohta vaja: kuni 120 kg kaaluva patsiendi puhul on vaja üht kotikest, kui patsient kaalub üle 120 kg, on vaja kaht kotikest.

#### 3. etapp

Lisage mõõteklaasi või läbipaistvasse plastnõusse vajalikul hulgal vett. Lahustage kogu kotikese sisu: ühe kotikese jaoks 120 ml vees, kahe kotikese jaoks vastavalt 240 ml vees.

Segage suspensiooni õrnalt 2 minutit (väike hulk osakesi jääb lahustumata, mille tulemusel on suspensioon veidi hägune). Suspensiooni tuleb segada, kuni see on veidi hägune ja anuma põhjas pole osakesi. Kui anuma põhja settivad mõned osakesed, näiteks kui suspensioon jäetakse mõneks ajaks seisma, tuleks suspensiooni uuesti segada.

#### 4. etapp

Selgitage välja soovitatava matsimoreliiniannuse 0,5 mg/kg saamiseks vajalik suspensioonikogus. Suspensiooni kogus milliliitrites võrdub patsiendi kehamassiga kilogrammides. Näiteks 70 kg patsient vajab 70 ml matsimoreliinisuspensiooni.

Mõõtke vajalik kogus 50 ml mõõtesüstlaga, millel pole nõela.

Pange mõõdetud kogus joogiklaasi.

5. etapp

Paluge patsiendil kogu joogiklaasi sisu 30 sekundi jooksul ära juua.

Suspensioon tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast selle valmistamist. Järelejäänud suspensiooni ei tohi alles hoida ja see tuleb kõrvaldada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb kõrvaldada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. etapp

Võtke 45, 60 ja 90 minutit pärast manustamist veenivere proovid kasvuhormooni kindlaksmääramiseks.

7. etapp

Valmistage plasma- või seerumiproovid ja saatke need kasvuhormooni kindlaksmääramiseks laborisse.