

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СОМАТИН

(SOMATIN)

Склад:

діюча речовина: somatropin;

1 флакон препарату містить соматропіну людини рекомбінантного 1,3 мг (4 МО) або 2,6 мг (8 МО);

допоміжні речовини: маніт, гліцин, натрію дигідрофосфат, динатрію фосфат;

розчинник: метакрезол, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат – порошок білого або майже білого кольору; розчинник – прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Гормони передньої частки гіпофіза та їх аналоги. Соматропін і агоністи соматропіну. Соматропін. Код АТХ H01A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Соматропін – сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. До соматропіну особливо чутлива вісцеральна жирова тканина. Крім стимуляції ліполізу, соматропін зменшує надходження тригліцеридів у жирові депо. Концентрації ІФР-1 (інсуліноподібного фактора росту, тип 1) і ІФРЗБ-3 (зв'язуючого білка інсуліноподібного фактора росту, тип 3) у сироватці крові підвищуються під впливом соматропіну.

Метаболізм ліпідів. Соматропін стимулює рецептори холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у печінці та впливає на профіль ліпідів та ліпопротеїнів у сироватці

крові. Загалом застосування соматропіну у пацієнтів із дефіцитом гормону росту призводить до зниження концентрації ЛПНЩ та аполіпопротеїну В. Також можливе зниження рівня загального холестерину.

Метаболізм вуглеводів. Соматропін підвищує рівень інсуліну, проте рівень глюкози натще зазвичай не змінюється. У дітей з гіпопітуїтаризмом може відзначатися гіпоглікемія натще. Соматропін інвертує цей стан.

Водно-сольовий обмін. Дефіцит гормону росту пов'язаний зі зниженням об'ємів плазми крові та тканинної рідини. Обидва ці показники швидко зростають після лікування соматропіном. Соматропін сприяє затримці в організмі натрію, калію та фосфору.

Кістковий метаболізм. Соматропін стимулює оновлення кісткової тканини скелета. У пацієнтів з дефіцитом гормону росту та остеопорозом тривале лікування соматропіном призводить до підвищення мінерального складу та щільності кісток на опорних ділянках.

Фізична працездатність. Тривале лікування соматропіном підвищує силу м'язів і фізичну витривалість. Соматропін також збільшує серцевий викид, проте механізм цього ефекту ще не з'ясований. Певну роль у цьому може відігравати зменшення периферичного судинного опору.

Дані щодо безпеки довготривалого застосування препарату досі обмежені.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Біодоступність соматропіну, введеного підшкірно, становить приблизно 80 %. Максимальна концентрація в крові досягається через 3–6 годин.

Виведення. Після підшкірного застосування час напіввиведення може становити до 2-3 годин.

Субпопуляції. Абсолютна біодоступність соматропіну при підшкірному введенні є однаковою в осіб чоловічої та жіночої статі.

Інформація щодо фармакокінетики соматропіну в пацієнтів літнього віку, дітей, пацієнтів різних рас та пацієнтів з порушенням функцій нирок і печінки або серцевою недостатністю відсутня або неповна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Діти.

- Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту (дефіцит гормону росту).
- Порушення росту, пов'язане із синдромом Шерешевського-Тернера або хронічною нирковою недостатністю.
- Порушення росту (величина стандартного відхилення (BCV) поточного зросту менше -2,5 і величина стандартного відхилення генетично зумовленого зросту менше -1) у дітей низького росту, які народилися меншими за норму для свого гестаційного віку, зі стандартним відхиленням у масі та/або довжині тіла менше -2 і не змогли досягти вікової норми росту

(величина стандартного відхилення швидкості росту менше 0 протягом останнього року) до досягнення ними 4 років і більше.

· Порушення росту при синдромі Прадера-Віллі з метою покращення росту і будови тіла. Діагноз синдрому Прадера-Віллі слід підтвердити відповідними генетичними тестами.

Дорослі.

· Замісна терапія для дорослих з вираженим дефіцитом гормону росту.

· Виникнення дефіциту гормону росту в дорослому віці. Пацієнти з дефіцитом гормону росту важкого ступеня, пов'язаним із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, а також пацієнти, які мають дефіцит хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. Цим пацієнтам слід провести відповідний динамічний тест для встановлення наявності чи відсутності дефіциту гормону росту.

· Для пацієнтів з дефіцитом гормону росту, який виник у дитячому віці (внаслідок спадкових, генетичних, набутих або невідомих причин), слід провести повторний тест на здатність секреції гормону після закінчення поздовжнього росту. Для пацієнтів з високою імовірністю постійного дефіциту гормону росту (наприклад, через спадкові причини чи вторинний дефіцит гормону росту внаслідок гіпоталамо-гіпофізарного захворювання або інсульту) величина середнього відхилення інсуліноподібного фактора росту, тип 1 (ІФР-1), менше -2 без лікування гормоном росту протягом принаймні 4 тижнів має вважатися достатньою підставою для діагностики дефіциту гормону росту.

Для всіх інших пацієнтів необхідно провести аналіз ІФР-1 та один тест стимуляції гормону росту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Соматропін заборонено призначати при наявності будь-яких ознак активності пухлини. Внутрішньочерепні пухлини повинні бути неактивні, а також перед початком терапії гормоном росту потрібно закінчити протипухлинну терапію. При наявності будь-яких ознак пухлинного росту лікування слід припинити.

СОМАТИН не слід застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту.

Лікування препаратом СОМАТИН протипоказано пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів (інформацію щодо пацієнтів, які отримують замісне лікування, див. у розділі «Особливості застосування»).

Соматропін протипоказаний хворим на активну проліферативну або тяжку непроліферативну діабетичну ретинопатію.

Соматропін протипоказаний дітям із синдромом Прадера-Віллі, які страждають ожирінням важкого ступеня або мають тяжкі порушення з боку дихальних шляхів.

У дітей з хронічним захворюванням нирок лікування соматропіном слід припинити при трансплантації нирок.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування з глюкокортикоїдами може пригнічувати стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту. Тому необхідно ретельно контролювати ріст пацієнтів, які отримують лікування глюкокортикоїдами, щоб мати можливість оцінити потенційний вплив застосування глюкокортикоїдів на ріст.

Гормон росту зменшує перетворення кортизону в кортизол і може виявити раніше не діагностований центральний гіпоадrenalізм або зробити неефективними низькі дози глюкокортикоїдів при замісній терапії.

Соматропін – індуктор активності цитохрому P450 (CYP), що може призвести до зниження концентрації в плазмі крові і, відповідно, до зниження ефективності ліків, які метаболізуються за участю цитохрому CYP3A, наприклад статевих гормонів, кортикостероїдів, циклоспорину і протисудомних засобів. Клінічне значення цього факту невідоме.

Додаткову інформацію щодо цукрового діабету і дисфункції щитовидної залози див. у розділі «Особливості застосування», а щодо пероральної естрогензамісної терапії – у розділі «Спосіб застосування та дози».

Особливості застосування.

Ставити діагноз, розпочинати терапію препаратом СОМАТИН і проводити подальший контроль мають кваліфіковані лікарі, які мають досвід діагностики та лікування пацієнтів відповідно до показань для застосування.

Міозит – дуже рідкісний побічний ефект, що може бути спричинений дією консерванта метакрезолу, що входить до складу препарату. У випадку міалгії або підвищеної болісності в місці ін'єкції слід припускати виникнення міозиту. У разі його підтвердження необхідно застосовувати форму препарату соматропіну, що не містить метакрезолу.

Не слід перевищувати максимальну рекомендовану добову дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Чутливість до інсуліну

Соматропін може знижувати чутливість до інсуліну. Пацієнтам із цукровим діабетом після початку терапії соматропіном може бути потрібна корекція дози інсуліну. Протягом терапії соматропіном слід контролювати стан пацієнтів з цукровим діабетом, непереносимістю глюкози або додатковими факторами ризику розвитку цукрового діабету. Рідко терапія соматропіном може викликати значну непереносимість глюкози, що відповідає діагностичним критеріям цукрового діабету 2-го типу.

Ризик розвитку цукрового діабету під час лікування соматропіном вищий у пацієнтів з іншими факторами ризику виникнення цукрового діабету 2-го типу, такими як ожиріння, цукровий

діабет у сімейному анамнезі, лікування стероїдами або попередньо ослаблена переносимість глюкози. Пацієнтам з існуючим цукровим діабетом може бути потрібне коригування протидіабетичної терапії після призначення лікування соматропіном.

Функція щитовидної залози

Гормон росту прискорює периферичне перетворення T_4 в T_3 , що може спричинити зниження сироваткової концентрації T_4 та зростання сироваткової концентрації T_3 . Тоді як периферичні концентрації гормонів щитовидної залози залишаються в нормі у більшості здорових добровольців, теоретично можливий розвиток гіпотиреозу в пацієнтів із субклінічною формою гіпотиреозу. Отже, у всіх пацієнтів слід контролювати функції щитовидної залози.

Гіпоадrenalізм

Лікування соматропіном може призвести до інгібування 11β HSD-1 та зниження концентрації кортизолу в сироватці крові. У пацієнтів, які отримували соматропін, раніше не діагностований центральний (вторинний) гіпоадrenalізм може бути виявлений, і їм може бути потрібна заміна глюкокортикоїду. Крім того, пацієнти, які отримували глюкокортикоїди, як замісну терапію раніше діагностованого гіпоадrenalізму, можуть потребувати збільшення підтримуючих або ударних доз після початку лікування соматропіном.

Застосування з пероральними естрогенами

Якщо жінка, яка приймає соматропін, починає пероральну терапію естрогеном, то, можливо, потрібно буде збільшити дозу соматропіну, щоб підтримувати рівні сироватки IGF-1 у межах вікової норми. І навпаки, якщо жінка, яка приймає соматропін, припиняє терапію пероральним естрогеном, то, можливо, потрібно буде зменшити дозу соматропіну, щоб уникнути надлишку гормону росту та/або побічних ефектів.

У разі вторинного дефіциту гормону росту внаслідок лікування злоякісних захворювань рекомендується звертати увагу на ознаки рецидиву злоякісного новоутворення. Щодо осіб з перенесеним злоякісним новоутворенням у дитинстві відомо про підвищений ризик розвитку вторинного новоутворення в пацієнтів, які отримували лікування соматропіном після первинного новоутворення. Частіше за все такими вторинними новоутвореннями у пацієнтів, які отримували променеве лікування в області голови при первинному новоутворенні, були внутрішньочерепні пухлини, зокрема менінгіоми.

У пацієнтів з ендокринними розладами, зокрема з дефіцитом гормону росту, можуть виникати вивихи голівки стегна частіше, ніж у популяції загалом. Діти, які кульгають під час терапії соматропіном, мають бути клінічно обстежені.

Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія

У разі важкого або частого головного болю, порушень зору, нудоти та/або блювання рекомендується провести офтальмоскопію щодо виявлення набряку диска зорового нерва. Якщо наявність набряку диска зорового нерва підтверджується, слід розглянути діагноз доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії і при необхідності припинити лікування гормоном росту. На даний час недостатньо відомостей, на підставі яких можна сформулювати рекомендації щодо продовження терапії гормоном росту для пацієнтів після усунення внутрішньочерепної гіпертензії. Після поновлення терапії гормоном росту потрібно проводити ретельний контроль щодо виникнення симптомів внутрішньочерепної гіпертензії.

Лейкемія

Відомо про випадки лейкемії у невеликої кількості пацієнтів з дефіцитом гормону росту, деякі з яких отримували терапію соматропіном. Проте відсутні докази підвищення частоти розвитку лейкемії у пацієнтів, які отримують гормон росту та не мають схильності до цього захворювання.

Антитіла

У невеликої частини пацієнтів можуть утворюватися антитіла до препарату СОМАТИН. Ці антитіла характеризуються слабкою зв'язуючою здатністю та не впливають на швидкість росту. У будь-якого пацієнта з недостатньою відповіддю на лікування (яку неможливо пояснити іншими причинами) слід провести тест на наявність антитіл до соматропіну.

Пацієнти літнього віку

Досвід застосування пацієнтам у віці від 80 років обмежений. Пацієнти літнього віку можуть бути чутливішими до дії препарату СОМАТИН, а отже, більш схильними до розвитку побічних реакцій.

Гострі критичні стани

Оскільки відсутня інформація щодо безпеки проведення замісної терапії гормоном росту пацієнтам з гострими критичними станами, для даної ситуації слід зважити користь від продовження лікування та пов'язані ризики.

Для всіх пацієнтів, у яких виник інший або подібний гострий критичний стан, необхідно зважити очікувану користь лікування препаратом СОМАТИН і потенційний ризик.

Панкреатит

Відомо про поодинокі випадки виникнення панкреатиту у дітей та дорослих, які отримують лікування соматропіном, з деякими доказами більш високого ризику у дітей порівняно з дорослими. Існують дані, що дівчата з синдромом Шерешевського – Тернера схильні до більшого ризику, ніж інші діти, яких лікували соматропіном. У будь-якого пацієнта, який проходить лікування соматропіном, особливо у дітей з прогресуючим стійким сильним болем у животі, необхідно розглядати можливість виникнення панкреатиту.

Синдром Прадера-Віллі

Лікування пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід завжди поєднувати з низькокалорійною дієтою.

Відомо про летальні наслідки, пов'язані із застосуванням гормону росту дітям із синдромом Прадера-Віллі, які мали один або більше факторів ризику: тяжке ожиріння (пацієнти зі співвідношенням маси тіла до зросту, яке перевищує 200 %), наявність в анамнезі дихальної недостатності або апное під час сну чи неідентифікована респіраторна інфекція. Пацієнти з одним або декількома наведеними факторами можуть належати до групи підвищеного ризику.

Перед початком лікування соматропіном пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі необхідно перевірити на наявність ознаки обструкції верхніх дихальних шляхів, апное під час сну або респіраторних інфекцій.

Якщо під час оцінки прохідності верхніх дихальних шляхів одержано дані про наявність патології, дитину потрібно направити до отоларинголога на лікування та усунення

респіраторного розладу до початку лікування гормоном росту.

Наявність апное під час сну слід перевірити до початку терапії гормоном росту за допомогою стандартних методів полісомнографії або нічної оксиметрії та контролювати у разі можливості його розвитку.

Якщо протягом лікування соматропіном у пацієнтів виникають симптоми обструкції верхніх дихальних шляхів (зокрема поява та збільшення хропіння), лікування слід перервати та провести нове обстеження ЛОР-органів.

У разі можливості розвитку апное під час сну слід контролювати усіх пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі.

Пацієнтів слід перевіряти щодо ознак респіраторних інфекцій, які необхідно діагностувати якомога раніше та активно лікувати.

У всіх пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід також ретельно контролювати масу тіла до початку та протягом лікування гормоном росту.

У пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі часто виникає сколіоз. У деяких дітей у зв'язку зі швидким ростом сколіоз може прогресувати. Під час лікування слід контролювати ознаки сколіозу.

Досвід тривалого застосування гормону росту для лікування дорослих і пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі обмежений.

Діти, які народились з малим зростом для свого гестаційного віку

Перед початком лікування дітей, які народилися з малим зростом для свого гестаційного віку, слід виключити можливість впливу інших медичних причин або засобів лікування на порушення росту.

Перед початком лікування дітей, які народилися з малим зростом для свого гестаційного віку, рекомендується визначити рівні інсуліну та глюкози в крові натще та щороку повторювати це дослідження. Пацієнтам з високим ризиком виникнення цукрового діабету (наприклад, при наявності в родинному анамнезі цукрового діабету, ожиріння, вираженої резистентності до інсуліну, чорного акантозу) слід провести пероральний тест переносимості глюкози. Якщо діагностується наявність цукрового діабету, то гормон росту не слід застосовувати.

Перед початком лікування у дітей, які народилися з малим зростом для свого гестаційного віку, рекомендується виміряти рівні ІФР-1 та двічі на рік повторювати це дослідження. Якщо після повторного вимірювання стандартне відхилення рівнів ІФР-1 перевищує 2 ВСВ порівняно з віковою нормою та статевим дозріванням, то для вирішення питання про необхідність корекції дози слід враховувати співвідношення ІФР-1/ІФРЗБ-3.

Досвід лікування безпосередньо перед початком статевого дозрівання дітей, які народилися малою масою тіла для свого гестаційного віку, обмежений. Тому не рекомендується розпочинати лікування безпосередньо перед початком статевого дозрівання. Досвід лікування пацієнтів із синдромом Сільвера-Расселла обмежений.

Успіхи, отримані в ході лікування дітей, які народилися з малим зростом для свого гестаційного віку, гормоном росту, можуть бути втраченими, якщо лікування припинити до досягнення ними остаточного зросту.

Хронічна ниркова недостатність

У разі хронічної ниркової недостатності функція нирок до початку лікування має бути нижча 50 % від норми. Для підтвердження ознак порушень росту слід відстежувати зріст протягом року до початку терапії. Під час цього періоду потрібно розпочати консервативне лікування порушень функцій нирок (що включає контроль ацидозу, гіперпаратиреоїдизму та харчування) і проводити його протягом терапії гормоном росту. Лікування слід припинити у разі трансплантації нирки.

На даний час відсутні дані щодо досягнення остаточної росту пацієнтами з хронічними порушеннями функцій нирок, для лікування яких застосовували соматропін.

Новоутворення

Пацієнти з існуючими пухлинами або дефіцитом гормону росту, що виникли внаслідок внутрішньочерепних уражень, повинні регулярно обстежуватись щодо прогресування або рецидиву основного патологічного процесу. У дітей не виявлено жодного зв'язку між замісною терапією соматропіном та рецидивом пухлин центральної нервової системи (ЦНС) або виникненням нових екстракраніальних пухлин. Однак серед дітей з раком, які вижили, відомо про збільшений ризик виникнення другого новоутворення у пацієнтів, які отримували соматропін після лікування першого новоутворення. Внутрішньочерепні пухлини, зокрема менінгіоми, є найпоширенішими вторинними новоутвореннями у пацієнтів, які проходили курс лікування опроміненням голови протягом терапії першого новоутворення.

Невідомо, чи є зв'язок між замісною терапією соматропіном і рецидивом пухлин ЦНС у дорослих пацієнтів.

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо виникнення будь-якої злоякісної трансформації шкірних уражень.

Гіпопітуїтаризм

Замісну терапію слід ретельно контролювати у пацієнтів з гіпопітуїтаризмом під час лікування соматропіном.

Вивих голівки стегнової кістки у дітей

Вивих голівки стегнової кістки частіше виникає у пацієнтів з ендокринними розладами (у тому числі дефіцит гормону росту і синдром Шерешевського-Тернера) або у швидкозростаючих пацієнтів. Будь-який педіатричний пацієнт, який почав кульгати або скаржитись на тазостегновий або колінний біль під час терапії соматропіном, повинен бути ретельно обстежений.

Отит і кардіоваскулярні порушення у пацієнтів із синдромом Шерешевського-Тернера

Стан пацієнтів із синдромом Шерешевського-Тернера слід ретельно оцінити щодо виникнення середнього отиту та інших захворювань вуха, оскільки ці пацієнти мають підвищений ризик розвитку таких захворювань та розладів слуху. Лікування соматропіном може призвести до збільшення ризику виникнення середнього отиту у пацієнтів із синдромом Шерешевського-Тернера. Крім того, у пацієнтів із синдромом Шерешевського-Тернера потрібно ретельно контролювати стан серцево-судинної системи, оскільки такі пацієнти мають

підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань, таких як інсульт, аневризма/розшарування аорти, гіпертонія.

Системні та місцеві реакції

Може виникнути атрофія тканин при введенні соматропіну підшкірно в одне й те ж саме місце протягом тривалого часу.

Як і з будь-яким білком, можуть виникати місцеві або системні алергічні реакції. Пацієнти або їх батьки повинні бути проінформовані, що такі реакції можливі і що в разі виникнення алергічних реакцій необхідне швидке медичне втручання.

Зміни лабораторних показників

У сироватці крові може збільшитися рівень неорганічного фосфору, лужної фосфатази, паратиреоїдного гормону (ПТГ) та інсуліноподібного фактора росту (ІФР-I) під час терапії соматропіном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дослідження щодо застосування препаратів соматропіну у період вагітності відсутні. Тому препарати, що містять соматропін, не рекомендується призначати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують засоби контрацепції.

Клінічні дослідження щодо застосування препаратів соматропіну жінкам, які годують груддю, не проводились. Невідомо, чи проникає соматропін у грудне молоко людини, але абсорбція інтактного білка зі шлунково-кишкового тракту немовляти є надзвичайно мало ймовірною. Препарати соматропіну слід застосовувати з обережністю жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

СОМАТИН не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або на роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Ставити діагноз, розпочинати терапію препаратом СОМАТИН і проводити подальший контроль мають кваліфіковані лікарі, які мають досвід діагностики та лікування пацієнтів відповідно до показань для застосування.

Дозування та режим застосування слід підбирати індивідуально, з урахуванням вираженості дефіциту гормону росту, маси або площі поверхні тіла пацієнта, ефективності терапії.

Ін'єкцію слід виконувати підшкірно, повільно, як правило, ввечері та змінювати місце введення

для запобігання ліпоатрофії.

Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту в дітей. Зазвичай рекомендується доза 0,025–0,035 мг/кг маси тіла (0,07–0,1 МО/кг) на добу, або 0,7–1,0 мг/м² площі поверхні тіла (2,1–3,0 МО/м²) на добу.

Якщо дефіцит гормону росту виник у дитячому віці та зберігається в підлітковому віці, слід продовжити лікування до досягнення повного соматичного розвитку (тобто будови тіла, маси кісток). Для контролю досягнення нормального піка маси кісток визначається як $T > -1$ (стандартизація до середнього піка маси кісток дорослого, виміряного за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії з урахуванням статі та етнічної приналежності), що є однією з терапевтичних цілей протягом перехідного періоду.

Синдром Прадера-Віллі, з метою покращення росту і будови тіла в дітей. Зазвичай призначають по 0,035 мг/кг маси тіла на добу або 1,0 мг/м² площі поверхні тіла. Добову дозу 2,7 мг не слід перевищувати. Соматин не слід застосовувати дітям зі швидкістю росту менше 1 см на рік і у віці, коли починається закриття епіфізарних зон росту.

Затримка росту через синдром Шерешевського-Тернера. Рекомендована доза становить 0,045–0,05 мг/кг маси тіла (0,14 МО/кг) або 1,4 мг/м² (4,3 МО/м²) площі поверхні тіла на добу.

Затримка росту у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Рекомендована доза – 0,045–0,05 мг/кг маси тіла (0,14 МО/кг) або 1,4 мг/м² (4,3 МО/м²) площі поверхні тіла на добу. Недостатня швидкість росту може вимагати призначення вищої дози. Корекція дози може бути необхідною через 6 місяців лікування.

Затримка росту в дітей, які народилися з малим зростом для свого гестаційного віку. Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м² площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточного зросту.

Лікування слід припинити після першого року, якщо величина стандартного відхилення швидкості росту становить менше 1. Лікування слід припинити, якщо швидкість росту менше 2 см на рік і (при необхідності підтвердження) кістковий вік становить більше 14 років для дівчаток або більше 16 років для хлопчиків, що відповідає віку закриття росткових зон у епіфізах кісток.

Рекомендації щодо дозування дітям

Показання	добова доза мг/кг маси тіла	добова доза мг/м ² площі поверхні тіла
Дефіцит гормону росту	0,025–0,035	0,7–1,0
Синдром Прадера-Віллі	0,035	1,0
Синдром Шерешевського-Тернера	0,045–0,050	1,4
Хронічна ниркова недостатність	0,045–0,050	1,4
Затримка росту в дітей, які народилися з малим зростом для свого гестаційного віку	0,035	1,0

Дорослі пацієнти з дефіцитом гормону росту. Для пацієнтів, які продовжують терапію гормоном росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза

становить 0,2-0,5 мг на добу. Дозу потрібно поступово збільшувати або зменшувати залежно від індивідуальних потреб пацієнта, що визначається концентрацією ІФР-1.

Для пацієнтів, у яких дефіцит гормону росту виник у дорослому віці, терапію слід розпочинати з низької дози: 0,15-0,3 мг на добу. Дозу слід поступово збільшувати залежно від індивідуальних потреб пацієнта, що визначається концентрацією ІФР-1.

У обох випадках метою лікування є досягнення концентрації ІФР-1 у межах величини стандартного відхилення від середньої вікової норми, що становить 2. Пацієнтам з концентрацією ІФР-1 у межах норми на початку курсу лікування слід застосовувати гормон росту в дозі, потрібній для збільшення концентрації ІФР-1 до верхніх меж норми, але не більше величини стандартного відхилення, що становить 2. Підбираючи дозу, також необхідно брати до уваги клінічний ефект і побічні реакції. Відомо, що в деяких пацієнтів з дефіцитом гормону росту, незважаючи на гарну клінічну відповідь, не нормалізуються рівні ІФР-1; таким пацієнтам не потрібно підвищувати дозу.

Щоденна підтримуюча доза лише зрідка перевищує 1,0 мг на добу. Для жінок може бути потрібне застосування вищих доз, ніж для чоловіків, оскільки в чоловіків з часом відзначається вища чутливість до ІФР-1. Це означає, що для жінок, особливо тих, хто отримує пероральну естрогензамісну терапію, існує ризик розвитку недостатнього клінічного ефекту, а для чоловіків – надлишкового. Тому корекцію дози СоматинУ слід проводити кожні 6 місяців. Оскільки з віком відбувається фізіологічне зменшення продукування гормону росту, може бути необхідним зменшення дози СоматинУ. При цьому слід застосовувати мінімальну ефективну дозу.

У пацієнтів віком понад 60 років терапія повинна розпочинатися з дози 0,1-0,2 мг на добу, дозу слід повільно підвищувати відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Потрібно застосовувати мінімальні ефективні дози. Добова підтримуюча доза для цих пацієнтів рідко перевищує 0,5 мг.

Приготування розчину препарату

Розчинити вміст флакона з активністю 4 МО (1,3 мг) в 1 мл розчинника, з активністю 8 МО (2,6 мг) – у 2 мл, розчинника, що додається, залежно від з розрахованої дози. Для цього відібрати розчинник шприцом та повільно ввести у флакон з препаратом через пробку, обережно погойдуючи до повного розчинення вмісту флакона. **Різне струшування при цьому неприпустиме.** Це може призвести до денатурації активних компонентів.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Гостре передозування може призвести до гіпоглікемії з подальшим розвитком гіперглікемії. Довготривале передозування може призвести до симптомів, що відповідають відомим ефектам надлишку гормону росту людини. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Для пацієнтів з дефіцитом гормону росту характерний дефіцит позаклітинної рідини. Після початку лікування соматропіном відбувається швидка компенсація цього дефіциту рідини. У пацієнтів часто виникають побічні реакції, які пов'язані із затримкою рідини: периферичні набряки, скутість кінцівок, артралгія, міалгія та парестезії. Загалом, ці побічні реакції бувають слабкими або помірними, виникають протягом перших місяців лікування і зникають спонтанно або після зниження дози.

Частота цих побічних ефектів залежить від дози препарату, віку пацієнта і, можливо, обернено пропорційна віку, в якому виникла недостатність гормону росту. У дітей такі побічні ефекти виникають нечасто.

Найбільш серйозні та/або найчастіші побічні реакції під час лікування соматропіном:

- внутрішньочерепні пухлини, зокрема менінгіоми, у підлітків/молодих пацієнтів, які в дитинстві проходили курс лікування опроміненням злоякісних пухлин голови одночасно з терапією соматропіном;
- раптовий летальний наслідок у дітей із синдромом Прадера-Віллі з такими факторами ризику, як ожиріння тяжкого ступеня, обструкція верхніх дихальних шляхів або апное уві сні та неідентифіковані респіраторні інфекції в анамнезі;
- порушення толерантності до глюкози, в тому числі порушена глікемія натще, а також явний цукровий діабет;
- виражена діабетична ретинопатія;
- прогресування сколіозу у дітей;
- виявлення латентного центрального гіпотиреозу;
- ліпоатрофія (а також рідкі генералізовані реакції гіперчутливості);
- панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

Соматропін спричиняє утворення антитіл у приблизно 1 % пацієнтів. Ці антитіла характеризуються слабкою зв'язуючою здатністю, а їх утворення не призводить до будь-яких клінічних змін.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

З боку нервової системи: внутрішньочерепні пухлини, зокрема менінгіоми, у підлітків/молодих пацієнтів, які в дитинстві проходили курс лікування опроміненням злоякісних пухлин голови одночасно з терапією соматропіном; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; кистьовий тунельний синдром, вертиго, головний біль, парестезія, безсоння, ністагм, невропатія, сонливість, розлади особистості.

З боку опорно-рухового апарату: епіфізеоліз, прогресування сколіозу у дітей, атрофія м'язів, міалгія, артралгія, біль у кістках.

З боку ендокринної системи: зниження функції щитовидної залози, зниження рівня

кортизолу у сироватці крові, порушення толерантності до глюкози, у тому числі глікемії натще, гіперглікемія, гіпоглікемія, гіперфосфатемія, цукровий діабет 2-го типу, діабетична ретинопатія.

Зміни в місці ін'єкції: реакції в місці ін'єкції, в тому числі висипання, ліпоатрофія, периферичний набряк, набряк, астения, слабкість, гіпертрофія, геморагічні реакції в місці ін'єкції.

З боку шкіри: ліподистрофія, атрофія шкіри, ексfolіативний дерматит, кропив'янка, гірсутизм, гіпертрофія шкіри.

З боку травного тракту: панкреатит, метеоризм, діарея, блювання, нудота.

З боку органів кровотворення: анемія, частота виникнення лейкемії не відрізняється від такої у дітей без дефіциту гормону росту.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, гіпертензія.

З боку органів зору: диплопія, папілоедема.

З боку сечостатевої системи: нетримання сечі, гематурія, поліурія, полакіурія, розлади з боку статевих органів, гінекомастія.

Інші: утворення антитіл приблизно у 1% пацієнтів; ці антитіла характеризуються слабкою здатністю до зв'язування, і їх утворення не призводило до будь-яких клінічних змін;

Додатково відомо про такі побічні реакції:

У дітей із дефіцитом гормону росту: реакції в місці ін'єкції, включаючи біль або печіння після ін'єкції, фіброз, висип, нервові вузли, запалення, пігментацію або кровотечу; головний біль, гематурія, гіпотиреоз, гіперглікемія легкого ступеня.

У дітей з синдромом Прадера-Віллі: агресивність, випадання волосся, головні болі. Раптовий летальний наслідок у дітей з синдромом Прадера-Віллі з такими факторами ризику, як ожиріння тяжкого ступеня, обструкція верхніх дихальних шляхів або апное уві сні і неідентифіковані респіраторні інфекції в анамнезі, новоутворення, злоякісні новоутворення.

У дітей з синдромом Шерешевського-Тернера: респіраторні захворювання (тонзиліт, отит, синусит, грип), інфекції сечових шляхів.

У дітей з ідіопатичним малим зростом: тонзиліт, назофарингіт, грип, гастроентерит, головний біль, підвищення апетиту, лихоманка, переломи, зміни настрою.

У дорослих з дефіцитом гормону росту: гіпестезія, головний біль, біль і скутість у кінцівках, біль у спині, слабкість.

Зниження рівнів кортизолу в сироватці крові.

Відомо, що соматропін знижує рівень кортизолу в сироватці крові, можливо, за рахунок впливу на транспортні білки або за рахунок збільшення печінкового кліренсу. Клінічне значення цих даних може бути обмежене. Незважаючи на це, слід оптимізувати

замісну терапію глюкокортикостероїдами до початку терапії соматропіном.

Синдром Прадера-Віллі

Відомі поодинокі випадки раптового летального наслідку серед пацієнтів з синдромом Прадера-Віллі, які отримували лікування соматропіном, але причинний зв'язок з лікуванням не був встановлений.

Лейкемія

Відомі випадки лейкемії (рідко або дуже рідко) у дітей з дефіцитом гормону росту, деякі з яких отримували лікування соматропіном. Немає свідчень підвищення ризику розвитку лейкемії без сприяючих факторів, таких як променеве опромінення мозку або голови.

Епіфізеоліз голівки стегна або хвороба Легга-Кальве-Пертеса

Відомі випадки епіфізеолізу голівки стегна і хвороби Легга-Кальве-Пертеса у дітей, які отримували лікування гормоном росту. Епіфізеоліз голівки стегна найчастіше виникає при ендокринних розладах, а хвороба Легга-Кальве-Пертеса найчастіше спостерігається при низькому зрості. Однак невідомо, чи спостерігаються ці дві патології частіше при лікуванні соматропіном. Можливість цього діагнозу слід розглянути у дитини з дискомфортом або болем у ділянці стегна або коліна.

Інші побічні реакції на лікарський засіб

Інші побічні реакції на лікарський засіб, які можуть вважатися ефектами класу препаратів, до яких належить соматропін, включають, зокрема, можливу гіперглікемію, викликану зниженням чутливості до інсуліну, зниження рівня вільного тироксину і доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію.

Додатково протягом належного застосування соматропіну у дітей спостерігатися гінекомастія.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С.

Приготований розчин може зберігатися у флаконі не більше 15 діб при температурі від 2 до 8 °С.

Не заморожувати!

Упаковка. По 1,3 мг (4 МО) або 2,6 мг (8 МО) препарату у флаконі; відповідно по 1,0 мл або 2,0

мл розчинника в ампулі.

По 1 флакону з препаратом і 1 ампулі з розчинником у блістері. По 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

СОМАТИН

(SOMATIN)

Состав:

действующее вещество: somatropin;

1 флакон препарата содержит соматропина человека рекомбинантного 1,3 мг (4 МЕ)
или
2,6 мг (8 МЕ);

вспомогательные вещества: маннит, глицин, натрия дигидрофосфат, динатрия фосфат;

растворитель: метакрезол, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций в комплекте с растворителем.

Основные физико-химические свойства: препарат – порошок белого или почти белого цвета; растворитель – прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Гормоны передней части гипофиза и их аналоги. Соматропин и агонисты соматропина. Соматропин. Код АТХ Н01А С01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Соматропин – сильный метаболический гормон, который играет важную роль в метаболизме липидов, углеводов и белков. У детей с недостаточностью эндогенного гормона роста соматропин ускоряет линейный рост скелета и скорость роста. Как у взрослых, так и у детей соматропин поддерживает нормальное строение тела благодаря повышению усвоения азота, ускорению роста скелетных мышц и мобилизации жира в организме. К соматропину особенно чувствительна висцеральная жировая ткань. Кроме стимуляции липолиза, соматропин уменьшает поступление триглицеридов в жировые депо. Концентрации ИФР-1 (инсулиноподобного фактора роста, тип 1) и ИФРСБ-3 (связывающего белка инсулиноподобного фактора роста, тип 3) в сыворотке крови повышаются под влиянием соматропина.

Метаболизм липидов. Соматропин стимулирует рецепторы холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в печени и влияет на профиль липидов и липопротеинов в сыворотке крови. В общем применение соматропина у пациентов с дефицитом гормона роста приводит к снижению концентрации ЛПНП и аполипопротеина В. Также возможно снижение уровня общего холестерина.

Метаболизм углеводов. Соматропин повышает уровень инсулина, однако уровень глюкозы натощак обычно не изменяется. У детей с гипопитуитаризмом может отмечаться гипогликемия натощак. Соматропин инвертирует это состояние.

Водно-солевой обмен. Дефицит гормона роста связан со снижением объемов плазмы крови и тканевой жидкости. Оба эти показателя быстро растут после лечения соматропином. Соматропин способствует задержке в организме натрия, калия и фосфора.

Костный метаболизм. Соматропин стимулирует обновление костной ткани скелета. У пациентов с дефицитом гормона роста и остеопорозом длительное лечение соматропином приводит к повышению минерального состава и плотности костей на опорных участках.

Физическая работоспособность. Длительное лечение соматропином повышает силу мышц и физическую выносливость. Соматропин также увеличивает сердечный выброс, однако механизм этого эффекта еще не выяснен. Определенную роль в этом может играть уменьшение периферического сосудистого сопротивления.

Данные по безопасности длительного применения препарата до сих пор ограничены.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Абсолютная биодоступность соматропина, введенного подкожно, составляет примерно 80%. Максимальная концентрация в крови достигается через 3–6 часов.

Выведение. После подкожного применения период полувыведения может составлять до 2–3 часов.

Субпопуляции. Биодоступность соматропину при подкожном введении одинакова у лиц мужского и женского пола.

Информация о фармакокинетике соматропина пациентов пожилого возраста, детей, пациентов различных рас и у пациентов с нарушением функции почек и печени или сердечной недостаточностью отсутствует или неполная.

Клинические характеристики.

Показания.

Дети

- Нарушение роста при недостаточной секреции гормона роста (дефицит гормона роста (ДГР));
- Нарушение роста, связанное с синдромом Шерешевского-Тернера или хронической почечной недостаточностью.
- Нарушение роста (величина стандартного отклонения (BCO) текущего роста меньше $-2,5$ и величина стандартного отклонения генетически обусловленного роста меньше -1) в низких от рождения детей с ростом ниже возрастной нормы, родившихся с массой и/или длиной тела менее -2 стандартных отклонения, которые не смогли достичь возрастной нормы роста (величина стандартного отклонения скорости роста меньше 0 в течение последнего года) до достижения ими 4 лет и более.
- Нарушение роста при синдроме Прадера-Вилли, с целью улучшения роста и строения тела. Диагноз синдрома Прадера-Вилли следует подтвердить соответствующими генетическими тестами.

Взрослые

- Заместительная терапия для взрослых с выраженным дефицитом гормона роста.
- Возникновение дефицита гормона роста во взрослом возрасте. Пациенты с дефицитом гормона роста тяжелой степени ассоциированным с множественным гормональным дефицитом вследствие известной патологии гипоталамуса или гипофиза, а также пациенты, которые имеют дефицит хотя бы одного из гормонов гипофиза, за исключением пролактина. Таким пациентам следует провести соответствующий динамический тест для установления наличия или отсутствия дефицита гормона роста.
- Для пациентов, у которых дефицит фактора роста возник еще в детстве (как результат врожденных, генетических, приобретенных или идиопатических причин), следует повторно оценить возможность продуцировать гормон роста после окончания продольного роста. Для пациентов с высокой вероятностью постоянного ДГР, например при врожденном или вторичном ДГР вследствие гипоталамо-гипофизарного заболевания или инсульта, BCO инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-I) < -2 без лечения гормоном роста в течение не менее 4 недель должна считаться достаточным основанием для диагностики ДГР. Для всех остальных пациентов достаточно проведения анализа

ИРФ-I и одного теста стимуляции гормона роста.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу.

Соматропин запрещено назначать при наличии каких-либо признаков активности опухоли. Внутричерепные опухоли должны быть неактивны, а также перед началом терапии гормоном роста нужно закончить противоопухолевую терапию. При наличии каких-либо признаков опухолевого роста лечение следует прекратить.

СОМАТИН не следует применять для стимуляции роста детям с закрытыми эпифизарными зонами роста.

Лечение препаратом СОМАТИН противопоказано пациентам, которые находятся в остром критическом состоянии в результате осложнения операции на открытом сердце, на брюшной полости, в результате множественной травмы, острой дыхательной недостаточности или других подобных состояний (информацию о пациентах, получающих заместительное лечение см. в разделе «Особенности применения»).

Соматропин противопоказан больным с активной пролиферативной или тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией.

Соматропин противопоказан детям с синдромом Прадера-Вилли, страдающим ожирением тяжелой степени или имеющим тяжелые нарушения со стороны дыхательных путей.

У детей с хроническим заболеванием почек лечение соматропином следует прекратить при трансплантации почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Одновременное применение с глюкокортикостероидами (ГКС) может подавлять стимулирующее влияние препаратов соматропина на скорость роста. Поэтому необходимо тщательно контролировать рост пациентов, получающих лечение ГКС, чтобы иметь возможность оценить потенциальное влияние применения глюкокортикоидов на рост.

Гормон роста уменьшает преобразование кортизона в кортизол и может выявить ранее не диагностированный центральный гипoadренализм или сделать неэффективными низкие дозы глюкокортикоидов при заместительной терапии.

Соматропин - индуктор активности цитохрома P450 (CYP), который может привести к снижению концентрации в плазме крови и, соответственно, к снижению эффективности лекарств, которые метаболизируются при участии цитохрома CYP3A, например половых гормонов, кортикостероидов, циклоспорина и противосудорожных средств.

Дополнительную информацию относительно сахарного диабета и дисфункции щитовидной железы см. в разделе «Особенности применения», а относительно оральной эстрогензаместительной терапии – в разделе «Способ применения и дозы».

Особенности применения.

Ставить диагноз, начать терапию препаратом СОМАТИН и проводить последующий контроль должны квалифицированные врачи, имеющие опыт в диагностике и лечении пациентов в соответствии с показаниями для применения.

Миозит – очень редкий побочный эффект, который может быть вызван действием консерванта метакрезола, входящего в состав препарата. В случае миалгии или повышенной болезненности в месте инъекции следует предполагать возникновение миозита. При его подтверждении следует применять форму препарата соматропина не содержащую метакрезол.

Не следует превышать максимальную рекомендованную суточную дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Чувствительность к инсулину

Соматропин может снижать чувствительность к инсулину. Для пациентов с сахарным диабетом после начала терапии соматропином может потребоваться коррекция дозы инсулина. Во время терапии соматропином следует контролировать состояние пациентов с сахарным диабетом, непереносимостью глюкозы или дополнительными факторами риска развития сахарным диабетом. В редких случаях терапия соматропином может вызвать значительную непереносимость глюкозы, которая соответствует диагностическим критериям сахарного диабета 2-го типа.

Риск развития сахарного диабета во время лечения соматропином выше у пациентов с другими факторами риска возникновения сахарного диабета 2-го типа, такими как ожирение, сахарный диабет в семейном анамнезе, лечение стероидами или предварительно сниженная переносимость глюкозы. У пациентов с существующим сахарным диабетом дозировка противодиабетической терапии может требовать коррекции после назначения терапии соматропином.

Функция щитовидной железы

Гормон роста ускоряет периферическое превращение T_4 в T_3 , что может привести к снижению концентрации в сыворотке крови T_4 и росту концентрации в сыворотке крови T_3 . В то время как периферические концентрации гормонов щитовидной железы остаются в норме у большинства здоровых добровольцев, теоретически возможно развитие гипотиреоза у пациентов с субклинической формой гипотиреоза. Поэтому у всех пациентов следует контролировать функции щитовидной железы. У пациентов с гипопитуитаризмом, которые получают стандартную заместительную терапию, необходимо тщательно контролировать возможное влияние терапии гормоном роста на функцию щитовидной железы.

В случае вторичного дефицита гормона роста вследствие лечения злокачественных заболеваний рекомендуется обращать внимание на признаки рецидива злокачественного новообразования. В отношении лиц с перенесенным злокачественным новообразованием в детстве сообщалось о повышенном риске развития вторичного новообразования у пациентов,

получавших лечение соматропином после первичного новообразования. Чаще всего такими вторичными новообразованиями у пациентов, получавших лучевое лечение в области головы по поводу первичного новообразования, были внутричерепные опухоли, в частности менингиомы.

У пациентов с эндокринными расстройствами, в частности с дефицитом гормона роста, могут возникать вывихи головки бедра чаще, чем у популяции в целом. Дети, хромающие во время терапии соматропином, должны быть клинически обследованы.

Гипоадrenaлизм

Лечение соматропином может привести к ингибированию 11 β HSD-1 и снижению концентрации кортизола в сыворотке крови. У пациентов, получавших соматропин, ранее не диагностированный центральный (вторичный) гипоадrenaлизм может быть обнаружен, и им может потребоваться замена ГКС. Кроме того, пациенты, получавшие глюкокортикоиды в качестве заместительной терапии ранее диагностированного гипоадrenaлизма, могут требовать увеличения поддерживающих или ударных доз после начала лечения соматропином.

Применение с пероральными эстрогенами

Если женщина, которая принимает соматропин, начинает терапию пероральными эстрогенами, то, возможно, потребуется увеличить дозу соматропина, чтобы поддерживать уровень IGF-1 в сыворотке в пределах возрастной нормы. И наоборот, если женщина принимающая соматропин, прекращает терапию пероральным эстрогеном, то, возможно, потребуется уменьшить дозу соматропина, чтобы избежать избытка гормона роста и/или побочных эффектов.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

В случае тяжелой или частой головной боли, нарушений зрения, тошноты и/или рвоты рекомендуется провести офтальмоскопию для выявления отека диска зрительного нерва. Если наличие отека диска зрительного нерва подтверждается, следует рассмотреть диагноз доброкачественной внутричерепной гипертензии и при необходимости прекратить лечение гормоном роста. В настоящее время недостаточно сведений, на основании которых можно сформулировать рекомендации относительно продолжения терапии гормоном роста для пациентов после устранения внутричерепной гипертензии. После возобновления терапии гормоном роста нужно проводить тщательный контроль на предмет появления симптомов внутричерепной гипертензии.

Лейкемия

Сообщалось о случаях лейкемии у небольшого количества пациентов с дефицитом гормона роста, некоторые из которых получали терапию соматропином. Однако отсутствуют доказательства повышения частоты развития лейкемии у пациентов, получающих гормон роста и не имеющих склонности к этому заболеванию.

Антитела

У небольшой части пациентов могут образовываться антитела к препарату СОМАТИН. Эти антитела характеризуются слабой связывающей способностью и не влияют на скорость роста. У любого пациента с недостаточным ответом на лечение (который невозможно объяснить другими причинами) следует провести тест на наличие антител к соматропину.

Пациенты пожилого возраста

Опыт применения пациентам в возрасте от 80 лет ограничен. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к действию препарата, а следовательно, более склонны к развитию побочных реакций.

Острые критические состояния

Поскольку отсутствует информация о безопасности проведения заместительной терапии гормоном роста пациентам с острыми критическими состояниями, для данной ситуации следует сопоставить пользу от продолжения лечения и потенциальные риски.

Для всех пациентов, у которых возникло иное или подобное острое критическое состояние, необходимо сопоставить предполагаемую пользу лечения препаратом СОМАТИН и потенциальный риск.

Панкреатит

Известны единичные случаи возникновения панкреатита у детей и взрослых, получающих лечение соматропином, с некоторыми доказательствами более высокого риска у детей по сравнению со взрослыми. Существуют данные, что девушки с синдромом Шерешевского-Тернера подвержены большему риску, чем другие дети, которых лечили соматропином. У любого пациента, который проходит лечение соматропином, особенно у детей с прогрессирующей устойчивой сильной болью в животе, необходимо рассматривать возможность возникновения панкреатита.

Синдром Прадера-Вилли

У пациентов с синдромом Прадера-Вилли лечение следует всегда сочетать с низкокалорийной диетой.

Сообщалось о летальных последствиях, связанных с применением гормона роста детям с синдромом Прадера-Вилли, которые имели один или более факторов риска: тяжелое ожирение (пациенты с соотношением массы тела к росту, которое превышает 200 %), наличие в анамнезе дыхательной недостаточности или апноэ во время сна или неидентифицированная респираторная инфекция. Пациенты с одним или несколькими приведенными факторами могут относиться к группе повышенного риска.

Перед началом лечения соматропином пациентов с синдромом Прадера-Вилли необходимо проверять на наличие признаков обструкции верхних дыхательных путей, апноэ во время сна или респираторных инфекций.

Если при оценке проходимости верхних дыхательных путей получены данные о наличии патологии, ребенка нужно направить к отоларингологу на лечение и устранение респираторного расстройства до начала лечения гормоном роста.

Наличие апноэ во время сна следует проверить до начала терапии гормоном роста с помощью стандартных методов полисомнографии или ночной оксиметрии и контролировать в случае возможности его развития.

Если во время лечения соматропином у пациентов возникают симптомы обструкции верхних дыхательных путей (в том числе появление и увеличение храпа), лечение следует прервать и провести новое обследование ЛОР-органов.

В случае возможности развития апноэ во время сна следует контролировать всех пациентов с синдромом Прадера-Вилли.

У пациентов следует выявлять признаки респираторных инфекций, которые необходимо диагностировать как можно раньше и активно лечить.

У всех пациентов с синдромом Прадера-Вилли следует также тщательно контролировать массу тела до начала и во время лечения гормоном роста.

У пациентов с синдромом Прадера-Вилли часто возникает сколиоз. У некоторых детей в связи с быстрым ростом сколиоз может прогрессировать. Во время лечения следует контролировать признаки сколиоза.

Опыт длительного применения гормона роста для лечения взрослых и пациентов с синдромом Прадера-Вилли ограничен.

Низкие от рождения дети

Перед началом лечения низких от рождения детей, родившихся с ростом меньше нормы для своего гестационного возраста, следует исключить возможность влияния других медицинских причин или средств лечения на нарушение роста.

Перед началом лечения низких от рождения детей, родившихся с ростом меньше нормы для своего гестационного возраста, рекомендуется определить уровни инсулина и глюкозы в крови натощак и ежегодно повторять это исследование. Пациентам с высоким риском возникновения сахарного диабета (например, при наличии в семейном анамнезе сахарного диабета, ожирения, выраженной резистентности к инсулину, черного акантоза) следует провести пероральный тест переносимости глюкозы. Если диагностируется наличие сахарного диабета, то гормон роста не следует применять.

Перед началом лечения у низких от рождения детей, родившихся с ростом меньше нормы для своего гестационного возраста, рекомендуется измерить уровни ИФР-1 и два раза в год повторять это исследование. Если после повторного измерения стандартное отклонение уровней ИФР-1 превышает 2 ВСО по сравнению с возрастной нормой и половым созреванием, то для решения вопроса о необходимости коррекции дозы следует учитывать соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3.

Опыт лечения непосредственно перед началом полового созревания низких от рождения детей, родившихся с малой массой тела, ограничен. Поэтому не рекомендуется начинать лечение непосредственно перед началом полового созревания. Опыт лечения пациентов с синдромом Сильвера-Рассела ограничен.

Успехи, полученные в ходе лечения низких от рождения детей гормоном роста, могут быть утрачены, если лечение прекратить до достижения ими окончательного роста.

Хроническая почечная недостаточность

В случае хронической почечной недостаточности функция почек до начала лечения должна быть ниже 50% от нормы. Для подтверждения признаков нарушений роста следует отслеживать рост на протяжении года до начала терапии. Во время этого периода следует начать консервативное лечение нарушений функции почек (в том числе контроль ацидоза, гиперпаратиреозидизма и питания) и проводить его в течение терапии гормоном роста. Лечение следует прекратить в случае трансплантации почки.

На сегодня отсутствуют данные относительно достижения окончательного роста пациентами с хроническими нарушениями функции почек, для лечения которых применяли соматропин.

Новообразования

Пациенты с существующими опухолями или дефицитом гормона роста, возникшими вследствие внутричерепных поражений, должны регулярно обследоваться на предмет прогрессирования или рецидива основного патологического процесса. У детей не выявлено какой-либо связи между заместительной терапией соматропином и рецидивом опухоли центральной нервной системы (ЦНС) или возникновением новых экстракраниальных опухолей. Однако среди выживших детей с раком сообщалось о повышенном риске возникновения второго новообразования у пациентов, получавших соматропин после лечения первого новообразования. Внутричерепные опухоли, в частности менингиомы, являются самыми распространенными вторичными новообразованиями у пациентов, проходивших курс лечения облучением головы во время терапии первого новообразования.

Неизвестно, есть ли связь между заместительной терапией соматропином и рецидивом опухоли ЦНС у взрослых пациентов.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения какой-либо злокачественной трансформации кожных поражений.

Гипопитуитаризм

Заместительную терапию следует тщательно контролировать у пациентов с гипопитуитаризмом при лечении соматропином.

Вывих головки бедренной кости у детей

Вывих головки бедренной кости чаще возникает у пациентов с эндокринными расстройствами (в том числе ДГР и синдром Шерешевского-Тернера) или у быстрорастущих пациентов. Любой педиатрический пациент, который начал хромать или жаловаться на боль в тазобедренном или коленном суставе во время терапии соматропином, должен быть тщательно обследован.

Отит и кардиоваскулярные нарушения у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера

Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера должны быть тщательно оценены на предмет возникновения среднего отита и других заболеваний уха, поскольку эти пациенты имеют повышенный риск развития таких заболеваний и расстройств слуха. Лечение соматропином может привести к увеличению риска возникновения среднего отита у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера. Кроме того, у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера нужно тщательно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку такие пациенты имеют повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, аневризма/расслоение аорты, гипертония.

Системные и местные реакции

При введении соматропина подкожно в одно и то же место в течение длительного времени может возникнуть атрофия тканей.

Как и с любым белком, могут возникать местные или системные аллергические реакции. Родители/пациенты должны быть проинформированы, что такие реакции возможны и в случае возникновения аллергических реакций необходимо быстрое медицинское вмешательство.

Изменения лабораторных показателей

При терапии соматропином в сыворотке крови может увеличиться уровень неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона (ПТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-I).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Клинические исследования применения препаратов соматропина в период беременности отсутствуют. Поэтому препараты, содержащие соматропин, не рекомендуется назначать беременным и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют средства контрацепции.

Клинические исследования применения препаратов соматропина в период кормления грудью не проводились. Неизвестно, проникает ли соматропин в грудное молоко, но абсорбция интактного белка из желудочно-кишечного тракта младенца чрезвычайно маловероятна. Препараты соматропина следует применять с осторожностью женщинам, кормящим грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

СОМАТИН не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Ставить диагноз, начинать терапию препаратом СОМАТИН и проводить последующий контроль должны квалифицированные врачи, имеющие опыт диагностики и лечения пациентов в соответствии с показаниями для применения.

Дозировку и режим применения следует подбирать индивидуально, с учетом выраженности дефицита гормона роста, массы или площади поверхности тела пациента, эффективности в процессе терапии.

Инъекцию следует выполнять подкожно, медленно, как правило, вечером и менять место введения для предотвращения липоатрофии.

Задержка роста из-за недостаточной секреции гормона роста у детей. Обычно рекомендуемая доза – 0,025–0,035 мг/кг массы тела (0,07–0,1 МЕ/кг) в сутки или 0,7–1,0 мг/м² площади поверхности тела (2,1–3,0 МЕ/м²) в сутки. Лечение начинают как можно в более раннем возрасте и продолжают до снижения скорости роста при лечении до 2 см/год и меньше, до закрытия зон роста, достижения социально допустимого роста (у девочек 155–160 см, у мальчиков – 165–170 см) или достижения костного возраста у девочек 14–15 лет, у мальчиков – 16–17 лет.

Если дефицит гормона роста возник в детском возрасте и сохраняется в подростковом возрасте, следует продолжить лечение до достижения полного соматического развития (то есть строения тела, массы костей). Для контроля достижения нормального пика массы костей определяется как $T > -1$ (стандартизация к среднему пику массы костей взрослого, измеренного с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с учетом пола и этнической принадлежности), что является одной из терапевтических целей в течение переходного периода.

Синдром Прадера-Вилли, с целью улучшения роста и телосложения у детей. Обычно назначают по 0,035 мг/кг массы тела в сутки или 1,0 мг/м² площади поверхности тела. Суточную дозу 2,7 мг не следует превышать. СОМАТИН не следует применять у детей со скоростью роста менее 1 см в год и в возрасте, когда начинается закрытие эпифизарных зон роста.

Задержка роста из-за синдрома Шерешевского-Тернера. Рекомендуемая доза составляет 0,045-0,05 мг/кг массы тела (0,14 МЕ/кг) или 1,4 мг/м² (4,3 МЕ/м²) площади поверхности тела в сутки.

Задержка роста у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Рекомендуемая доза - 0,045-0,05 мг/кг массы тела (0,14 МЕ/кг) или 1,4 мг/м² (4,3 МЕ/м²) площади поверхности тела в сутки. Недостаточная скорость роста может потребовать назначения более высокой дозы. Коррекция дозы может потребоваться через 6 месяцев лечения.

Задержка роста в низких от рождения детей. Обычно рекомендуемая доза 0,035 мг/кг массы тела в сутки (1 мг/м² поверхности тела в сутки) до достижения окончательного роста.

Лечение следует прекратить после первого года, если величина стандартного отклонения скорости роста составляет менее 1. Лечение следует прекратить, если скорость роста менее 2 см в год и (при необходимости подтверждения) костный возраст составляет более 14 лет для девочек или более 16 лет для мальчиков, соответствует возрасту закрытия ростковых зон в эпифизах костей.

Рекомендации по дозировке детям

Показания	суточная доза мг/кг массы тела	суточная доза мг/м ² площади поверхности тела
Дефицит гормона роста	0,025-0,035	0,7-1,0
Синдром Прадера-Вилли	0,035	1,0
Синдром Шерешевского-Тернера	0,045-0,050	1,4
Хроническая почечная недостаточность	0,045-0,050	1,4
Задержка роста у низких от рождения детей	0,035	1,0

Взрослые пациенты с дефицитом гормона роста. Для пациентов, которые продолжают терапию гормоном роста после возникновения дефицита гормона роста в детском возрасте, рекомендуемая доза составляет 0,2-0,5 мг в сутки. Дозу нужно постепенно увеличивать или уменьшать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, определяется концентрацией ИФР-1.

Для пациентов, у которых дефицит гормона роста возник во взрослом возрасте, терапию следует начинать с низкой дозы: 0,15–0,3 мг в сутки. Дозу следует постепенно увеличивать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, что определяется концентрацией ИФР-1.

В обоих случаях целью лечения является достижение концентрации ИФР-1 в пределах величины стандартного отклонения от средней возрастной нормы, что составляет 2. Пациентам с концентрацией ИФР-1 в пределах нормы в начале курса лечения следует применять гормон роста в дозе, нужной для увеличения концентрации ИФР-1 до верхних границ нормы, но не более величины стандартного отклонения, что составляет 2. Подбирая дозу, также необходимо принимать во внимание клинический эффект и побочные реакции. Известно, что у некоторых пациентов с дефицитом гормона роста, несмотря на хороший клинический ответ, не нормализуются уровни ИФР-1; таким пациентам не нужно повышать дозу. Ежедневная поддерживающая доза редко превышает 1,0 мг в сутки. Для женщин может потребоваться применение более высоких доз, чем для мужчин, поскольку у мужчин со временем отмечается высокая чувствительность к ИФР-1. Это означает, что для женщин, особенно тех, кто получает перорально эстрогензаместительную терапию, существует риск развития недостаточного клинического эффекта, а для мужчин - избыточного. Поэтому коррекцию дозы СОМАТИНА следует проводить каждые 6 месяцев. Поскольку с возрастом происходит физиологическое снижение выработки гормона роста, может потребоваться уменьшение дозы СОМАТИНА. При этом следует применять минимальную эффективную дозу.

У пациентов в возрасте более 60 лет терапия должна начинаться с дозы 0,1–0,2 мг в сутки, дозу следует медленно повышать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Нужно применять минимальные эффективные дозы. Суточная поддерживающая доза для этих пациентов редко превышает 0,5 мг.

Приготовление раствора препарата

Растворить содержимое флакона с активностью 4 МЕ (1,3 мг) в 1 мл растворителя, с активностью 8 МЕ (2,6 мг) – в 2 мл, прилагаемого растворителя, исходя из рассчитанной дозы. Для этого отобрать растворитель шприцем и медленно ввести во флакон с препаратом через пробку, осторожно покачивая до полного растворения содержимого флакона. **Резкое встряхивание при этом недопустимо.** Это может привести к денатурации активных компонентов.

Дети.

Препарат применяют в педиатрической практике (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Передозировка.

Острая передозировка может привести к гипогликемии с последующим развитием гипергликемии. Длительная передозировка может привести к симптомам, соответствующим известным эффектам избытка гормона роста человека. Терапия симптоматическая.

Побочные реакции.

Для пациентов с дефицитом гормона роста характерен дефицит внеклеточной жидкости. После начала лечения соматропином происходит быстрая компенсация этого дефицита жидкости. У пациентов часто возникают побочные реакции, связанные с задержкой жидкости: периферические отеки, скованность конечностей, артралгия, миалгия и парестезии. В целом, эти побочные реакции слабо или умеренно выражены, возникают в течение первых месяцев лечения и исчезают спонтанно или после снижения дозы.

Частота этих побочных эффектов зависит от дозы препарата, возраста пациента и, возможно, обратно пропорциональна возрасту, в котором возникла недостаточность гормона роста. У детей такие побочные эффекты возникают не часто.

Наиболее серьезные и/или частые побочные реакции при лечении соматропином:

- внутричерепные опухоли, в частности менингиомы, у подростков/молодых пациентов, которые в детстве проходили курс лечения облучением злокачественных опухолей головы одновременно с терапией соматропином;
- внезапный летальный исход у детей с синдромом Прадера-Вилли с такими факторами риска, как ожирение тяжелой степени, обструкция верхних дыхательных путей или апноэ во сне и неидентифицированные респираторные инфекции в анамнезе;
- нарушение толерантности к глюкозе, в том числе нарушенная гликемия натощак, а также явный сахарный диабет;
- выраженная диабетическая ретинопатия;
- прогрессирование сколиоза у детей;
- выявление латентного центрального гипотиреоза;
- липоатрофия (а также редкие генерализованные реакции гиперчувствительности)
- панкреатит (см. раздел «Особенности применения»).

Соматропин вызывает образование антител в примерно 1% пациентов. Эти антитела характеризуются слабой связывающей способностью, а их образование не приводит к каким-либо клиническим изменений.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: внутричерепные опухоли, в частности менингиомы, у подростков/молодых пациентов, которые в детстве проходили курс лечения облучением злокачественных опухолей головы одновременно с терапией соматропином; доброкачественная внутричерепная гипертензия, кистевой туннельный синдром, вертиго, головная боль, парестезии, бессонница, нистагм, невропатия, сонливость, расстройства личности.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: эпифизеолиз, прогрессирование сколиоза у детей, атрофия мышц, миалгия, артралгия, боль в костях.

Со стороны эндокринной системы: снижение функции щитовидной железы, снижение уровня кортизола в сыворотке крови, нарушение толерантности к глюкозе, в том числе гликемии натощак, гипергликемия, гипогликемия, гиперфосфатемия, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая ретинопатия.

Изменения в месте инъекции: реакции в месте инъекции, в том числе высыпания, липоатрофия, периферический отек, отек, астения, слабость, гипертрофия, геморрагические реакции в месте инъекции.

Со стороны кожи: липодистрофия, атрофия кожи, эксфолиативный дерматит, крапивница, гирсутизм, гипертрофия кожи.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, метеоризм, диарея, рвота, тошнота.

Со стороны органов кроветворения: анемия, частота возникновения лейкемии не отличается от таковой у детей без дефицита гормона роста.

Со стороны сердечно - сосудистой системы: тахикардия, гипертензия.

Со стороны органов зрения: диплопия, папиллоэдема.

Со стороны мочеполовой системы: недержание мочи, гематурия, полиурия, поллакиурия, нарушение со стороны половых органов, гинекомастия.

Прочее: образование антител у пациентов примерно 1%, эти антитела характеризуются слабой связывающей способностью, а их образование не приводило к каким-либо клиническим изменениям.

Дополнительно известно о следующих побочных реакциях:

У детей с дефицитом гормона роста: реакции в месте инъекции, включая боль или жжение после инъекции, фиброз, сыпь, нервные узлы, воспаление, пигментацию или кровотечение, головная боль, гематурия, гипотиреоз, гипергликемия легкой степени тяжести.

У детей с синдромом Прадера-Вилли: агрессивность, выпадение волос, головные боли. Внезапный летальный исход у детей с синдромом Прадера-Вилли с такими факторами риска как ожирение тяжелой степени, обструкция верхних дыхательных путей или апноэ во сне и неидентифицированные респираторные инфекции в анамнезе.

У детей с синдромом Шерешевского-Тернера: респираторные заболевания (тонзиллит, отит, синусит, грипп), инфекции мочевых путей.

У детей с идиопатическим малым ростом: тонзиллит, назофарингит, грипп, гастроэнтерит, головная боль, повышение аппетита, лихорадка, переломы, изменения настроения.

У взрослых с дефицитом гормона роста: гипестезия, головная боль, боль и скованность в конечностях, боль в спине, слабость.

Снижение уровней кортизола в сыворотке крови

Сообщалось, что соматропин снижает уровень кортизола в сыворотке крови, возможно, за счет

влияния на транспортные белки или за счет увеличения печеночного клиренса. Клиническое значение этих полученных данных может быть ограничено. Несмотря на это, следует оптимизировать заместительную терапию ГКС до начала терапии соматропином.

Синдром Прадера-Вилли

Известно о единичных случаях внезапного летального исхода среди пациентов с синдромом Прадера-Вилли, получавших лечение соматропином, но причинная связь с лечением не была продемонстрирована.

Лейкемия

У детей с дефицитом гормона роста, некоторые из которых получали лечение соматропином, сообщалось о случаях лейкемии (редко или очень редко). Однако нет свидетельств повышения риска развития лейкемии без способствующих факторов, таких как лучевое облучение мозга или головы.

Эпифизеолиз головки бедра или болезнь Легга-Кальве-Пертеса

Сообщалось о эпифизеолиз головки бедра и болезни Легга-Кальве-Пертеса у детей, получавших лечение гормоном роста. Эпифизеолиз головки бедра чаще всего возникает при эндокринных расстройствах, а болезнь Легга-Кальве-Пертеса чаще всего наблюдается при низком росте. Однако неизвестно, наблюдаются ли эти две патологии чаще при лечении соматропином. Возможность этого диагноза следует рассмотреть у ребенка с дискомфортом или болью в области бедра или колена.

Другие побочные реакции на лекарственное средство

Другие побочные реакции на лекарственное средство, которые могут считаться эффектами класса препаратов, к которым относится соматропин, включают, в частности, возможную гипергликемию, вызванную снижением чувствительности к инсулину, снижение уровня свободного тироксина и доброкачественную внутричерепную гипертензию.

Дополнительно в течение надлежащего применения соматропина у детей наблюдалась гинекомастия.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света при температуре от 2 до 8 °C.

Приготовленный раствор может храниться во флаконе не более 15 суток при температуре от 2 до 8 °C.

Не замораживать!

Упаковка. По 1,3 мг (4 МЕ), или 2,6 мг (8 МЕ) препарата во флаконе; соответственно по 1,0 мл или 2,0 мл растворителя в ампуле.

По 1 флакону с препаратом и 1 ампуле с растворителем в блистере. По 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 09100, Киевская область, г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37.