

УТВЕРЖДЕНО
Приказом Министерства
здравоохранения Украины
от _____ № _____
Сертификат государственной
регистрации

№ _____ от _____ 20__ г.

ИНСТРУКЦИЯ
по применению медицинского иммунобиологического препарата
СОМАТИН® (Соматропин человека рекомбинантный)
SOMATIN® (Somatropin human recombinant)

Общая характеристика

Международное непатентованное название: somatropin.

Основные свойства: Препарат – порошок белого или почти белого цвета. Растворитель – прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Качественный и количественный состав:

действующее вещество – 1 флакон препарата содержит соматропина человека рекомбинантного – 1,3 мг (4 МЕ), или 2,6 мг (8 МЕ), или 5,3 мг (16 МЕ), или 8,0 мг (24 МЕ); *вспомогательные вещества:* маннит, глицин, натрия дигидрофосфат дигидрат (в пересчете на безводный), динатрия фосфат дигидрат (в пересчете на безводный);

растворитель: метакрезол, маннит, вода для инъекций.

Форма выпуска. Лиофилизат для раствора для инъекций по 1,3 мг (4 МЕ), или 2,6 мг (8 МЕ), или 5,3 мг (16 МЕ), или 8,0 мг (24 МЕ) во флаконах № 1 в комплекте с растворителем (раствор метакрезола 0,3 %) соответственно по 1,0 мл или 2,0 мл, или 3,0 мл, или 5,0 мл во флаконах № 1.

Код АТС. H01AC01. Гормоны передней доли гипофиза и их аналоги. Соматропин.

Имунобиологические и биологические свойства. Соматропин – одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка (гормон роста человека), который продуцируется генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* с помощью технологии рекомбинантных ДНК. Соматропин – метаболический гормон, влияющий на обмен липидов, углеводов и протеинов. У детей с недостаточностью эндогенного гормона роста соматропин ускоряет линейный рост скелета и скорость роста, воздействуя на пластинки эпифиза трубчатых костей, костный метаболизм. У больных с дефицитом гормона роста и остеопорозом заместительная терапия приводит к нормализации минерального состава и плотности костей. Соматропин увеличивает число и размер клеток мышц, печени, вилочковой железы, половых желез, надпочечников, щитовидной железы; стимулирует транспорт аминокислот в клетку и синтез белков; снижает уровень холестерина, влияя на профиль липидов и липопротеидов; подавляет высвобождение инсулина; способствует задержке натрия, калия и фосфора; увеличивает массу тела, мышечную активность и физическую выносливость.

Биодоступность подкожно введенного препарата составляет 80%. Максимальная концентрация в крови достигается через 3-6 часов. Период полувыведения составляет 2-3 часа.

Показания к применению

Дети

- нарушение роста при недостаточной секреции гормона роста (дефицит гормона роста (ДГР));
- нарушение роста при дисгенезии гонад (синдром Шерешевского-Тернера);
- нарушение роста в пубертатном периоде при хронической почечной недостаточности;
- нарушение роста (величина стандартного отклонения (СО) текущего роста < -2,5 и величина стандартного отклонения генетически обусловленного роста < -1) в низких от рождения детей с

ростом ниже возрастной нормы, родившихся с массой и/или длиной тела менее -2 стандартных отклонения, и не смогли достичь возрастной нормы роста (величина стандартного отклонения скорости роста < 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

СОМАТИН® показан как заместительная терапия взрослым с выраженным дефицитом гормона роста, ассоциированным с множественным гормональным дефицитом вследствие известной патологии гипоталамуса или гипофиза, а также тем пациентам, 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, СО инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-I) < -2 без лечения гормоном роста в течение не менее 4 недель, должно считаться достаточным основанием для диагностики ДГР. Для всех остальных пациентов достаточно проведения анализа ИРФ-I и одного теста стимуляции гормона роста.

Способ применения и дозы. СОМАТИН® вводят подкожно, медленно, как правило, вечером. Дозы подбирают индивидуально с учетом выраженности дефицита гормона роста, массы или площади поверхности тела, эффективности в процессе терапии.

Нарушение роста при недостаточной секреции гормона роста у детей. Обычно рекомендуется 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 менее, 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.

В случае, когда ДГР сохраняется в юности, необходимо продолжить лечение до достижения полного соматического развития (построение тела, масса костей). Для контроля, достижение нормального пика массы костей определяется как $T > -1$ (стандартизация к среднему пику массы костей взрослого, измеренного с помощью двуэнергетичной рентгеновской абсорбциометрии с учетом пола и этнической принадлежности), что является одной из терапевтических целей в течение переходного периода.

Нарушение роста при синдроме 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.

Нарушение роста при хронической почечной недостаточности. 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 требовать назначения более высокой дозы. Коррекция дозы может потребоваться через 6 месяцев лечения.

Нарушение роста у низких от рождения детей с ростом ниже возрастной нормы

Обычно рекомендуется доза 0,035 мг/кг массы тела в сутки (1 мг/м² площади поверхности тела в сутки) до достижения окончательного роста. После первого года лечение следует прекратить, если СО скорости роста менее +1. Лечение следует прекратить, если скорость роста менее 2 см/год и костный возраст старше 14 лет для девочек или 16 лет для мальчиков (определяют при необходимости), что соответствует возрасту закрытия ростковых зон в эпифизах костей.

Нарушение роста при синдроме Прадера-Вилли с целью улучшения роста и строения тела. 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 ростковых зон в эпифизах костей.

Взрослые с дефицитом гормона роста. У пациентов, которые продлевают терапию гормоном роста после ДГР в детстве, рекомендуемая доза составляет 0,2-0,5 мг/сутки. Доза должна постепенно увеличиваться или уменьшаться в зависимости от потребностей пациента, что определяется концентрацией ИРФ-I.

Если ДГР возник у взрослого, лечение рекомендуется начинать с низкой дозы 0,15-0,3 мг в сутки, постепенно повышая дозу с учетом клинического эффекта, который определяется концентрацией ИРФ-I.

В обоих случаях целью лечения является достижение концентрации ИРФ-I в пределах 2 СО от возрастной нормы. Пациентам с концентрацией ИРФ-I в пределах нормы в начале курса лечения следует подбирать такую дозу СОМАТИНа[®], чтобы достичь увеличения концентрации ИРФ-I до верхних границ нормы, но не более 2 СО. При подборе дозы также следует учитывать клинический эффект и нежелательные реакции. Доказано, что некоторые пациенты с ДГР, несмотря на хороший клинический ответ, не нормализуют уровни ИРФ-I, таким пациентам повышение дозы не требуется.

Ежедневная поддерживающая доза лишь изредка может превышать 1,0 мг в сутки. Для женщин может быть необходимым применение более высоких доз, чем для мужчин, поскольку у мужчин со временем отмечается высокая чувствительность к ИРФ-I. Это означает, что для женщин, особенно тех, которые получают пероральную эстроген-заместительную терапию, существует риск развития недостаточного клинического эффекта, а для мужчин – избыточного. Коррекцию дозы СОМАТИНа[®] следует проводить каждые 6 месяцев. Поскольку с возрастом происходит физиологическое уменьшение выработки гормона роста, может потребоваться снижение дозы СОМАТИНа[®]. При этом следует применять минимальную эффективную дозу. У пациентов старше 60 лет терапия должна начинаться с дозы 0,1-0,2 мг в сутки, дозу следует медленно повышать согласно индивидуальным потребностям пациента. Нужно применять минимально эффективные дозы. Суточная поддерживающая доза у 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, с активностью 16 МЕ (5,3 мг) – в 3 мл, с активностью 24 МЕ (8 мг) – в 5 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.

Побочное действие. У взрослых пациентов характерны побочные эффекты, обусловленные задержкой жидкости, а именно периферические отеки, пастозность нижних конечностей, артралгии, миалгии и парестезии. Эти явления, конечно, слабо или умеренно выражены, проявляются в течение первых месяцев лечения и исчезают сами или после уменьшения дозы препарата. Частота этих побочных эффектов зависит от дозы соматропина, возраста пациентов и, возможно, обратно пропорциональна возрасту, в котором возникла недостаточность гормона роста. У детей данные побочные эффекты возникают редко.

При применении соматропина возможны единичные случаи сахарного диабета II типа. У взрослых иногда может наблюдаться кистевой туннельный синдром. Также возможно снижение уровня кортизола в сыворотке, что, возможно, связано с действием соматропина на транспортные белки.

Частота возникновения лейкемии не отличается от таковой у детей без дефицита гормона роста. Изредка развивается доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Возможно снижение функции щитовидной железы, гипергликемия, эпифизеолиз, панкреатит. Во время лечения целесообразно проводить контроль титра антител к гормону роста в крови, щитовидной и надпочечных желез.

Реакция в месте введения, повышенная чувствительность к растворителю, что может привести к миозиту.

Противопоказания. Соматропин не следует назначать при наличии признаков опухолевого роста. Противоопухолевая терапия должна быть завершена до начала лечения соматропином. Соматропин не назначается в качестве стимулятора роста детям с закрытыми зонами роста эпифизов трубчатых костей. Лечение соматропином противопоказано пациентам, находящимся в критическом состоянии, остро развившимся как следствие операции на открытом сердце или брюшной полости, множественной травмы и острой дыхательной недостаточности.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к активной субстанции или другим компонентам, входящим в его состав.

Передозировка. Острая передозировка может привести к гипогликемии с последующим развитием гипергликемии. Терапия симптоматическая. Длительная передозировка может привести к гигантизму, акромегалии (избыточный рост).

Особенности применения. Инъекции СОМАТИНа® делают подкожно, в те участки, где есть подкожно-жировая клетчатка: в живот, переднюю поверхность бедер, заднебоковую поверхность плеч, верхнюю часть ягодиц.

Необходимо менять места подкожных инъекций в связи с возможностью развития липодистрофий.

Соматропин у некоторых пациентов может вызвать резистентность к инсулину и гипергликемию, в связи с чем пациенты должны быть обследованы относительно снижения толерантности к глюкозе.

На фоне лечения СОМАТИНОм® возможно потребуется коррекция доз препаратов, снижающих сахар, у больных сахарным диабетом может произойти манифестация гипотиреоза, латентно протекающего, а у пациентов, получающих тироксин, могут появиться признаки гипертиреоза. В связи с этим рекомендуется провести исследование функции щитовидной железы после начала лечения соматропином и после изменения дозы приема.

Во время лечения необходимо контролировать состояние глазного дна, особенно, при симптомах внутричерепной гипертензии. Отек зрительного нерва требует отмены препарата. Выявление хромоты на фоне терапии СОМАТИНОм® требует тщательного наблюдения.

У пациентов с синдромом Прадера-Вилли применение препарата всегда следует сочетать с малокалорийной диетой.

До начала лечения соматропином у пациентов с синдромом Прадера-Вилли необходимо выявить симптомы обструкции верхних дыхательных путей, апноэ во время сна или наличие респираторных инфекций. Если обнаружены эти патологии, ребенок должен быть направлен к отоларингологу для лечения и устранения респираторных расстройств до начала лечения.

Если на протяжении лечения пациентов соматропином возникают симптомы обструкции верхних дыхательных путей (включая появление и увеличение храпа), лечение необходимо прервать и вновь проконсультироваться у отоларинголога. Всех пациентов с синдромом Прадера-Вилли следует контролировать при вероятности апноэ во время сна. У пациентов необходимо проверять симптомы респираторных инфекций, которые должны диагностироваться как можно раньше и активно лечиться.

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

При применении препарата следует контролировать признаки сколиоза.

При определении показаний для лечения низких от рождения детей с ростом ниже возрастной нормы причины низкого роста следует установить еще до начала лечения. Таким детям до начала лечения следует определить уровень инсулина и глюкозы в крови натощак и ежегодно повторять это исследование.

Пациентам с высоким риском возникновения сахарного диабета следует назначать препарат с осторожностью и выполнить пероральный тест толерантности к глюкозе.

Препарат с осторожностью назначают больным с почечной недостаточностью.

Перед введением флакон достать из холодильника и выдержать при комнатной температуре не менее 30 минут.

Применение в период беременности и кормления грудью. Клинический опыт применения препарата в период беременности отсутствует. В течение физиологической беременности уровни гипоталамического гормона роста значительно снижаются после 20 недели и практически полностью замещаются плацентарным гормоном роста на 30 неделе. Исходя из этого, маловероятно, что продолжение заместительной терапии гормоном роста будет необходимо у женщин с дефицитом в III триместре беременности.

Достоверные сведения о возможности экскреции пептидных гормонов с грудным молоком отсутствуют, однако в любом случае всасывание интактного белка в пищеварительном тракте ребенка является маловероятным.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Глюкокортикостероиды могут замедлять терапевтический эффект соматропина. При необходимости проведения заместительной терапии глюкокортикоидами следует проводить тщательный мониторинг дозирования и комплаенса с целью предотвращения развития недостаточности надпочечников или угнетение эффектов стимуляции роста. Соматропин – индуктор активности цитохрома P450 (CYP), что может привести к снижению концентрации в плазме крови и соответственно к снижению эффективности лекарств, которые метаболизируются при участии цитохрома CYP3A, например половых гормонов, кортикостероидов, циклосерина и противосудорожных средств.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Не

наблюдалось никаких проявлений влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Несовместимость. Не исследовалась.

Условия хранения. Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Перед разведением препарат может храниться при комнатной температуре (не выше 25 °С).

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

Не замораживать!

Условия отпуска. По рецепту.

Срок годности. 2 года.

Упаковка. По 1,3 мг (4 МЕ), или 2,6 мг (8 МЕ), или 5,3 мг (16 МЕ), или 8,0 мг (24 МЕ) препарата во флаконе; соответственно по 1,0 мл или 2,0 мл, или 3,0 мл, или 5,0 мл растворителя во флаконе. По 1 флакону с препаратом и 1 флакону с растворителем в картонной коробке.

Производитель. ЧАО «БИОФАРМА», Украина.

Адрес. Украина, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 9, тел. (044) 275-16-04, (044) 275-91-50, (044)521-15-39.

В случае побочного действия (осложнения) после применения МИБП необходимо направить срочное сообщение в:

Управление лекарственных средств и медицинской продукции МЗ Украины (01021, г. Киев, ул. Грушевского, 7, тел: (044) 253-61-94);

Государственное предприятие "Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины" (03151, г. Киев, ул. Ушинского, 40, тел. (044) 393-75-86) и по адресу предприятия-производителя.