П N015447/01 от 03.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Нордитропин®

Регистрационный номер: П N015447/01

Торговое наименование: Нордитропин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: соматропин

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав:

В 1 мл препарата содержится:

действующее вещество: соматропин (генно-инженерный человеческий гормон роста) 6,7 мг (10 мг/1,5 мл);

вспомогательные вещества: маннитол, гистидин, полоксамер 188, фенол, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид (для коррекции pH), вода для инъекций.

1 мг соматропина соответствует 3 МЕ (Международные Единицы) соматропина.

Описание

Бесцветный прозрачный или слегка опалесцирующий раствор.

Фармакотерапевтическая группа: соматотропный гормон.

Код АТХ: H01AC01.

Фармакологические свойства

Препарат Нордитропин® содержит в своем составе соматропин - человеческий гормон роста (ГР), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты).

Соматропин - анаболический пептид, состоящий из 191 аминокислоты, стабилизированный двумя дисульфидными мостиками, с молекулярной массой приблизительно 22000 Да.

Фармакодинамика

Препарат Нордитропин® стимулирует скелетный и соматический рост, а также оказывает выраженное влияние на метаболические процессы.

Соматропин, восполняя дефицит эндогенного ГР, способствует нормализации структуры тела посредством увеличения мышечной массы тела и снижения жировой массы тела.

Большинство эффектов соматропина реализуется через инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), вырабатывающийся во всех тканях организма (преимущественно в печени).

Более 90% ИФР-1 связано с белками (ИФРСБ), из которых наибольшее значение имеет ИФРСБ-3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Недостаточность липолитического и протеинсберегающего эффекта гормона становится особенно важной во время стресса.

Соматропин также усиливает перестройку костной ткани, что проявляется увеличением активности биохимических костных маркеров в плазме. У взрослых в первые месяцы лечения вследствие более выраженной резорбции костной ткани наблюдается снижение ее массы, однако при продолжении лечения масса костной ткани возрастает.

Фармакокинетика

Внутривенные инфузии препарата Нордитропин® (33 нг/кг/мин в течение 3 часов) 9 пациентам с дефицитом ГР дали описанные ниже результаты.

Метаболизм

Скорость метаболического клиренса препарата составила 2,33±0,58 мл/кг/мин.

Распределение

Объем распределения препарата составил 67,6±14,6 мл/кг.

Выведение

Период полувыведения препарата из сыворотки крови составил 21,1±1,7 мин.

Показания к применению

Дети:

- задержка роста вследствие недостаточности ГР;
- выраженный дефицит ГР, сохраняющийся у подростков после окончания роста (переходный период), подтвержденный следующим образом:

- При высокой вероятности наличия стойкого дефицита ГР, т.е. тяжелого дефицита ГР, развившегося в детстве с наличием или отсутствием дефицитов двух или трех других гормонов, который может быть обусловлен генетическими причинами; при тяжелом дефиците ГР, связанном со структурными гипоталамо-гипофизарными нарушениями, опухолями центральной нервной системы или у пациентов, получавших лучевую терапию области черепа; наличие определенных генетических причин или дефицита ГР, вторичного по отношению к заболеванию гипофиза/гипоталамуса или инсульту, считается достаточным доказательством глубокого дефицита ГР, если коэффициент стандартного отклонения (КСО) уровня ИФР-1 составляет < -2 при лечении ГР на протяжении не менее 4 недель. Если уровень ИФР-1 составляет > -2 КСО, необходимо выполнить провокационную пробу с ГР.
- Для всех остальных пациентов (низкая вероятность, в том числе, идиопатический, изолированный дефицит ГР или дефицит одного дополнительного гормона) требуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

количественное определение ИФР-1 и проведение одной провокационной пробы ГР. Диагноз дефицита ГР подтверждается в случае, если результаты, полученные при количественном определении и провокационном тесте, оказались низкими.

- Низкий ответ (уровень ГР) на стимуляцию (пик ГР < 6 мкг/л при проведении инсулин-толерантного теста (ИТТ), и пик ГР < 16,5 мкг/л при проведении теста с соматокринином (ГР-РГ) + аргинин) подтверждает диагноз дефицита ГР;
- задержка роста у девочек с дисгенезией гонад (синдром Шерешевского-Тернера);
- задержка роста у детей в препубертатный период, обусловленная хронической почечной недостаточностью (ХПН);
- низкорослость у детей (КСО текущего роста < -2,5, КСО скорректированного (в зависимости от роста родителей) роста < -1), имевших пренатальную задержку роста и веса при рождении ниже -2 стандартных отклонений (СО), и не достигших возрастной нормы роста к 4 годам или позже (КСО скорости роста (СР) < 0 в течение последнего года);
- задержка роста у детей с синдромом Нунан.

Взрослые:

Подтвержденная во время переходного периода недостаточность ГР, наблюдавшаяся в детском возрасте.

Недостаточность и дефицит ГР, развившиеся во взрослом возрасте.

Выраженный дефицит ГР при установленном заболевании гипоталамо-гипофизарной области, при лучевой терапии области черепа и черепно-мозговой травме (недостаточность еще одного гормона, кроме пролактина), подтвержденный в ходе одного провокационного теста после начала адекватной заместительной терапии по поводу дефицита любого другого гормона.

Для взрослых провокационным тестом выбора является ИТТ, уровень патологических значений: пик ГР < 3 мкг/л. Если ИТТ противопоказан, следует использовать альтернативный провокационный тест. Рекомендуется использовать комбинированный тест с использованием аргинина и ГР-РГ. Также можно рассмотреть возможность использования аргининового или глюкагонового тестов, однако их диагностическая значимость ниже, чем у ИТТ.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к соматропину или любому из вспомогательных веществ препарата.

- Признаки активного злокачественного новообразования (к началу лечения внутричерепная опухоль должна быть в неактивном состоянии, и противоопухолевая терапия завершена). Лечение должно быть прекращено, если появились признаки роста опухоли.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

- Стимуляция продольного роста у детей с закрывшимися эпифизарными зонами роста.
- Ургентные состояния (в т.ч. состояния после оперативных вмешательств на сердце, брюшной полости, множественные травмы в результате несчастных случаев, острая дыхательная недостаточность или аналогичные состояния (см. раздел «Особые указания»);
- Синдром Прадера-Вилли при наличии одного или нескольких факторов риска: тяжелая форма ожирения, обструкция верхних дыхательных путей или апноэ во сне в анамнезе, или не идентифицированная респираторная инфекция.
- Беременность.

У детей с ХПН лечение препаратом Нордитропин® должно быть прервано во время трансплантации почек.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях:

- гипотиреоз;
- сахарный диабет (СД);
- период грудного вскармливания;
- синдром Прадера-Вилли;
- сопутствующая терапия глюкокортикостероидами (ГКС);
- внутричерепная гипертензия в стадии компенсации.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Применение соматропина в период беременности противопоказано. Клинический опыт применения соматропина у беременных ограничен. При нормальном течении беременности концентрация гипофизарного ГР заметно снижается после 20 недели, замещаясь почти полностью плацентарным к 30 неделе беременности. В этой связи необходимость продолжения заместительной терапии соматропином в третьем триместре беременности представляется маловероятной.

Достоверные сведения о возможности проникновения соматропина в грудное молоко отсутствуют, однако, в любом случае, всасывание интактного белка в желудочно-кишечном тракте ребенка крайне маловероятно. Тем не менее, в период грудного вскармливания применять соматропин следует с осторожностью.

Способ применения и дозы

Соматропин может быть назначен только врачом, который обладает специальными знаниями в области показаний к применению лекарственного препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Режим дозирования

Доза подбирается индивидуально на основании индивидуального клинического и биохимического ответа на терапию.

Стандартные рекомендуемые дозы:

Дети:

Недостаточность ГР:

0,025 - 0,035 мг/кг/сутки или 0,7 - 1,0 мг/м^2/сутки.

При наличии дефицита ГР после прекращения роста у пациентов терапия ГР должна продолжаться до достижения полного соматического взрослого развития, включая безжировую массу тела и минеральный прирост костной ткани (см. подраздел «***Взрослые:*** *Заместительная терапия*»).

Синдром Шерешевского-Тернера:

0,045-0,067 мг/кг/сутки или 1,3-2,0 мг/м^2/сутки.

ХПН:

0,050 мг/кг/сутки или 1,4 мг/м^2/сутки (см. раздел «Особые указания»).

Низкорослость у детей, имевших пренатальную задержку роста:

0,035 мг/кг/сутки или 1,0 мг/м^2/сутки

Доза 0,035 мг/кг/сутки обычно рекомендуется до достижения окончательного роста.

Лечение следует прекратить после первого года терапии, если КСО скорости роста составляет менее +1.

Лечение следует прекратить, если скорость роста < 2 см/год и, если требуется подтверждение, к моменту закрытия эпифизарных зон роста (костный возраст > 14 лет для девочек или > 16 лет для мальчиков).

Синдром Нунан:

Рекомендуемая доза составляет 0,066 мг/кг/сутки, однако в некоторых случаях дозы 0,033 мг/кг/сутки может быть достаточно.

Лечение следует прекратить ко времени закрытия эпифизарных зон роста (см. раздел «Особые указания»).

Взрослые:

Заместительная терапия:

Доза назначается, исходя из индивидуальных потребностей пациента.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

У пациентов с недостаточностью ГР в детском возрасте рекомендуемая доза для возобновления терапии составляет 0,2 - 0,5 мг/сутки с последующей коррекцией дозы на основании определения концентрации ИФР-1.

Взрослым пациентам с недостаточностью ГР рекомендуется начинать лечение с применения низких доз препарата: 0,1 - 0,3 мг/сутки и постепенно увеличивать дозу каждый месяц на основании клинического ответа и переносимости препарата. В качестве контрольного показателя при титровании дозы может быть использована концентрация ИФР-1 в сыворотке крови. Женщинам может потребоваться бóльшая доза препарата, чем мужчинам, поскольку у мужчин со временем отмечается повышенная чувствительность к ИФР-1. Это означает, что у женщин (особенно тех, которые получают пероральную заместительную гормональную терапию препаратами эстрогенов) существует риск применения заниженных доз препарата, а у мужчин - завышенных.

С увеличением возраста пациента потребность в ГР снижается. Поддерживающая доза препарата подбирается индивидуально, однако редко превышает 1,0 мг/сутки.

Способ введения

Препарат Нордитропин® следует вводить подкожно 1 раз в сутки, предпочтительно перед сном. Для предотвращения развития липоатрофии необходимо менять места инъекций. Для проведения процедуры инъекции см. «Руководство по применению препарата».

Общие рекомендации по дозированию препарата представлены ниже.

Рекомендации по применению препарата Нордитропин® в шприц-ручке НордиФлекс®

Препарат Нордитропин® в предварительно заполненных шприц-ручках НордиФлекс® разработан для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® длиной до 8 мм.

Шприц-ручка НордиФлекс®, предварительно заполненная препаратом Нордитропин® 10 мг/1,5 мл, позволяет ввести максимум 3 мг соматропина в одной дозе с шагом 0,05 мг соматропина.

Перед первой инъекцией необходимо проверить готовность шприц-ручки к работе (удалить воздух) для того, чтобы гарантировать правильное дозирование и избежать введения воздуха при инъекции. Доза выбирается поворотом селектора дозы до тех пор, пока необходимая доза не появится в окошке индикатора дозы. Если доза была установлена неправильно, поворачивайте селектор дозы вперед или назад, пока не будет установлена правильная доза. Для введения дозы необходимо нажать пусковую кнопку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Пациентам следует напомнить о необходимости тщательно мыть руки с мылом и/или дезинфицирующим средством перед любым контактом со шприц-ручкой НордиФлекс®. Шприц-ручку НордиФлекс® нельзя интенсивно встряхивать.

Руководство по применению препарата Нордитропин® в шприц-ручке НордиФлекс® прилагается. Пациентам необходимо рекомендовать внимательно его изучить.

Препарат Нордитропин® в шприц-ручке НордиФлекс® нельзя применять, если он мутный, т.е. перестал быть прозрачным и бесцветным. Проверить это можно, перевернув шприц-ручку вверх-вниз один или два раза.

Препарат Нордитропин® в шприц-ручке НордиФлекс® нельзя применять, если на конце иглы не появляется капля раствора гормона роста.

Побочное действие

У пациентов с недостаточностью ГР часто встречается дефицит межклеточного объема. С началом лечения соматропином данный дефицит корректируется. Чаще задержка жидкости в виде периферических отеков встречается у взрослых людей. Также могут возникать нетяжелая артралгия, миалгия и парестезия, которые обычно не требуют дополнительного лечения. Симптомы носят преходящий характер, зависят от дозы и могут требовать временного уменьшения дозы.

Нежелательные реакции у детей встречаются нечасто или редко.

Данные, полученные в ходе клинических исследований:

Класс системы органов	Очень часто ≥ 1/10	Часто ≥ 1/100; < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000; < 1/100	Редко ≥ 1/10000; < 1/1000
Нарушения метаболизма и питания			У взрослых - сахарный диабет 2 типа (см. данные, полученные в пострегистрационном периоде)	
Нарушения со стороны нервной системы		У взрослых - головная боль и парестезия	У взрослых - туннельный синдром. У детей - головная боль	
Нарушения со стороны кожи			У взрослых - зуд	У детей - неуточненная сыпь

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

и подкожных тканей				
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		У взрослых - артралгия, скованность суставов и миалгия	У взрослых - ригидность мышц	У детей - артралгия и миалгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			У взрослых и детей - гинекомастия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	У взрослых - периферические отеки (см. описание выше)		У взрослых и детей - боль в месте введения. У детей - неуточненная реакция в месте введения	У детей - периферические отеки

Сообщалось об увеличении размеров верхних и нижних конечностей у детей с синдромом Шерешевского-Тернера во время лечения ГР.

В двух клинических исследованиях наблюдалась тенденция к развитию отитов среднего уха и наружного уха у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера, получавших высокие дозы препарата Нордитропин®. Однако воспалительные заболевания уха не приводили к бóльшему количеству медицинских манипуляций, по сравнению с группой пациентов, получавших более низкие дозы препарата.

Данные, полученные в пострегистрационном периоде:

Редко (меньше чем 1 на 1000) сообщалось о реакциях генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. анафилактические реакции). В дополнение к перечисленным выше нежелательным реакциям, ниже приведены нежелательные реакции на основании спонтанных сообщений, которые рассматриваются как возможно имеющие отношение к применению препарата Нордитропин®.

Нарушения со стороны иммунной системы

Гиперчувствительность. При лечении препаратом Нордитропин® образование антител к соматропину наблюдалось редко. Титры и связывающая способность данных антител были очень низкими и не влияли на ростовой ответ при применении препарата Нордитропин®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Нарушения со стороны эндокринной системы

Гипотиреоз. Уменьшение концентрации тироксина (Т4) в сыворотке крови.

Очень редко сообщалось об уменьшении концентрации тироксина (Т4) в сыворотке крови в ходе лечения препаратом Нордитропин®.

Нарушения метаболизма и питания

Гипергликемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Средний отит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Эпифизеолиз головки бедренной кости.

Болезнь Легга-Кальве-Пертеса. Болезнь Легга-Кальве-Пертеса может чаще возникать у пациентов с низкорослостью.

Лабораторные и инструментальные данные

Увеличение активности щелочной фосфатазы в плазме крови.

Передозировка

Острая передозировка соматропина может привести к гипогликемии и затем к гипергликемии. Продолжительная передозировка может привести к развитию признаков и симптомов гигантизма и/или акромегалии, что соответствует известным эффектам избытка ГР.

Лечение: отмена препарата соматропина, симптоматическая терапия.

Далее рекомендуется проводить контроль функции щитовидной железы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сопутствующая ГКС терапия может подавлять рост и, таким образом, препятствовать ростовому эффекту препарата Нордитропин®. Необходим тщательный подбор ГКС заместительной терапии пациентам с дефицитом адренокортикотропного гормона (АКТГ), чтобы избежать нейтрализации действия соматропина.

Гормон роста уменьшает превращение кортизона в кортизол и способствует проявлению симптомов ранее не диагностированного гипоадренализма или делает неэффективными низкие дозы заместительной терапии ГКС (см. раздел «Особые указания»).

У женщин, получающих заместительную терапию пероральным эстрогеном, для достижения цели лечения может потребоваться более высокая доза соматропина (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Данные, полученные в ходе исследования взаимодействия, проведенного у взрослых пациентов с недостаточностью ГР, показали, что применение соматропина может увеличивать клиренс соединений, метаболизм которых осуществляется с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Клиренс соединений, метаболизм которых осуществляется с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 (в т.ч. половые стероидные гормоны, ГКС, противосудорожные препараты и циклоспорин), может сильно увеличиваться, приводя к снижению концентрации этих соединений в плазме. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучено.

У пациентов, получающих инсулин, может потребоваться коррекция дозы после начала лечения соматропином (см. раздел «Особые указания»).

На эффективность препарата (в отношении конечного роста) также может оказывать влияние сопутствующая терапия другими гормонами, например, гонадотропином, анаболическими стероидами, эстрогенами и гормонами щитовидной железы.

Несовместимость

Исследования на совместимость не проводились, поэтому препарат Нордитропин® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Специалист в области патологии роста должен регулярно контролировать состояние детей, получающих соматропин. Начало лечения препаратом Нордитропин® всегда должен осуществлять врач, обладающий специальными знаниями в области недостаточности ГР и ее лечения. Это также относится к лечению задержки роста при синдроме Шерешевского-Тернера, ХПН, низкорослости у детей с пренатальной задержкой роста в анамнезе и синдромом Нунан. Данные об окончательном росте взрослого человека после применения препарата Нордитропин® ограничены для детей с синдромом Нунан и отсутствуют для детей с ХПН.

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

Стимуляция продольного роста может проводиться у детей до закрытия эпифизарных зон роста.

Дефицит ГР у взрослых

Недостаточность ГР у взрослых сохраняется в течение всей жизни и нуждается в соответствующем лечении, однако в настоящее время опыт лечения пациентов старше 60 лет, а также результаты терапии, продолжающейся более 5 лет, ограничены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Панкреатит

Иногда у пациентов, особенно у детей, получающих лечение соматропином, могут возникать боли в животе, что может указывать на панкреатит.

Синдром Шерешевского-Тернера

У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера во время лечения соматропином рекомендуется проводить мониторинг пропорционального роста верхних и нижних конечностей, и при выявлении усиленного роста дозу препарата необходимо снизить до нижней границы диапазона доз.

У девочек с синдромом Шерешевского-Тернера обычно имеется повышенный риск развития среднего отита, в связи с чем должно осуществляться наблюдение оториноларингологом. Осмотр оториноларингологом должен осуществляться не реже одного раза в год.

ХПН

Нарушение роста у детей с ХПН должно быть точно установлено до начала лечения соматропином при помощи мониторинга роста на оптимальной терапии ХПН в течение одного года. Во время терапии соматропином следует продолжать консервативное лечение уремии традиционными лекарственными препаратами и, при необходимости, диализом.

У пациентов с ХПН обычно наблюдается снижение функции почек, что является естественным проявлением данного заболевания. Поэтому, в качестве меры предосторожности, у больных с ХПН во время лечения соматропином следует контролировать функцию почек на предмет ее выраженного снижения или повышения скорости клубочковой фильтрации (что может означать гиперфильтрацию).

Сколиоз

Известно, что сколиоз чаще встречается в некоторых группах пациентов, получавших соматропин, например, у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера и синдромом Нунан. Кроме того, быстрый рост у любого ребенка может вызвать прогрессирование сколиоза. Данных об увеличении на фоне терапии соматропином частоты заболевания или степени тяжести сколиоза нет. Признаки сколиоза должны контролироваться во время лечения.

Опухоли

Нет никаких доказательств увеличения риска возникновения новых первичных злокачественных опухолей у детей или взрослых, получающих лечение соматропином.

У пациентов с полной ремиссией опухолей или онкологического заболевания лечение соматропином не было ассоциировано с повышением частоты рецидивов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

В целом незначительное увеличение вторичных опухолей было обнаружено у пациентов, перенесших рак в детском возрасте и получающих лечение ГР. Наиболее частыми были внутричерепные опухоли, в частности менингиомы. Основным фактором риска для развития вторичных опухолей является, вероятнее всего, предшествующая лучевая терапия. Неизвестно, существует ли какая-либо связь у взрослых пациентов, получающих лечение соматропином, и рецидивом опухоли центральной нервной системы.

Активный злокачественный процесс

Существует риск прогрессирования злокачественного новообразования при лечении соматропином пациентов с наличием злокачественного новообразования. Начало лечения соматропином возможно только, если существовавшая до этого злокачественная опухоль неактивна и ее лечение завершено. После начала лечения соматропином пациенты, достигшие полной ремиссии, пациенты со вторичным дефицитом гормона роста после внутричерепных опухолей должны находиться под тщательным наблюдением на предмет рецидива злокачественных новообразований.

В случае возникновения или рецидива злокачественного новообразования лечение соматропином следует прекратить.

Новое злокачественное новообразование во время лечения соматропином

В связи с тем, что пациенты детского возраста с некоторыми редкими генетическими заболеваниями имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, необходимо тщательно рассмотреть риски и преимущества начала применения препарата Нордитропин® у этих пациентов. Если был назначен препарат Нордитропин®, необходимо тщательно наблюдать за такими пациентами на предмет развития новообразований.

Необходимо также тщательно наблюдать за всеми пациентами, получающими терапию препаратом Нордитропин®, на предмет увеличения роста или потенциальных злокачественных изменений ранее существовавших невусов. Проинформируйте пациента/лиц, осуществляющих уход за пациентом, о необходимости сообщать о заметных изменениях в поведении, появлении головных болей, нарушениях зрения и/или изменениях пигментации кожи или изменениях внешнего вида ранее существовавших невусов.

Лейкоз

Сообщалось о немногочисленных случаях лейкоза у пациентов с дефицитом ГР, при этом некоторые из них получали лечение соматропином. Однако не доказано, что частота заболевания лейкозом у пациентов без предрасполагающих факторов возрастает при лечении соматропином.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Сообщалось о доброкачественной внутричерепной гипертензии с отеком диска зрительного нерва, нарушением зрения, головной болью, тошнотой и/или рвотой у небольшого числа пациентов, получавших терапию соматропином. Симптомы обычно возникали в течение первых восьми недель после начала терапии соматропином. Во всех зарегистрированных случаях признаки и симптомы, связанные с доброкачественной внутричерепной гипертензией, быстро исчезли после прекращения терапии или уменьшения дозы соматропина. Перед началом применения препарата Нордитропин® следует проводить рутинное обследование глазного дна, чтобы исключить уже существовавший отек диска зрительного нерва, а также необходимо проводить обследование периодически после этого. Если во время лечения соматропином при исследовании глазного дна обнаружен отек диска зрительного нерва, терапию соматропином следует прекратить. Если диагностирована доброкачественная внутричерепная гипертензия, терапию препаратом Нордитропин® можно возобновить с более низкой дозы после исчезновения признаков и симптомов, связанных с доброкачественной внутричерепной гипертензией. Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера могут иметь повышенный риск развития доброкачественной внутричерепной гипертензии.

Функция щитовидной железы

В результате лечения соматропином активизируется переход гормона Т4 (тироксина) в Т3 (трийодтиронин), с помощью чего можно обнаружить гипотиреоз в начальной стадии. В связи с этим мониторинг функции щитовидной железы должен проводиться у всех пациентов. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами с гипопитуитаризмом при назначении терапии соматропином.

У пациентов с прогрессирующим заболеванием гипофиза может развиться гипотиреоз. Недиагностированный/нелеченый гипотиреоз может помешать оптимальному ответу на терапию препаратом Нордитропин®, в частности, ростовому ответу у пациентов детского возраста.

Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера имеют повышенный риск развития первичного гипотиреоза, ассоциированного с антитиреоидными антителами.

У пациентов с дефицитом ГР центральный (вторичный) гипотиреоз может впервые проявиться или усугубиться во время лечения соматропином.

Таким образом, пациенты должны регулярно проходить обследование функции щитовидной железы. Если гипотиреоз диагностирован, должна быть назначена или скорректирована заместительная терапия гормонами щитовидной железы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Антитела

При лечении препаратами, содержащими соматропин, у небольшой доли пациентов могут образовываться антитела к соматропину. Связывающая способность этих антител невысока, и они не влияют на скорость роста. Пациентам, не отвечающим на терапию, следует провести обследование на наличие антител к соматропину.

Острая недостаточность коры надпочечников

Начало терапии соматропином может привести к подавлению 11βHSD-1 (11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа) и снижению концентраций кортизола в сыворотке крови. У пациентов, получающих лечение соматропином, может проявиться ранее не диагностированный центральный (вторичный) гипоадренализм, и может потребоваться заместительная терапия ГКС. Кроме того, пациентам, получающим заместительную терапию ГКС по поводу ранее диагностированного гипоадренализма, может потребоваться повышение поддерживающей или стрессовой дозы после начала терапии соматропином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение совместно с пероральным приемом эстрогена

Если женщина, получающая лечение соматропином, начинает терапию эстрогенами для приема внутрь, может потребоваться увеличение дозы соматропина для поддержания концентрации ИФР-1 в сыворотке крови в пределах нормального возрастного диапазона. И наоборот, если женщина, получающая лечение соматропином, прекращает терапию эстрогенами для приема внутрь, возможно, потребуется уменьшить дозу соматропина, чтобы избежать избытка гормона роста и/или нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Эпифизеолиз головки бедренной кости

У пациентов с эндокринными нарушениями, в том числе с дефицитом ГР, смещение эпифиза в области тазобедренного сустава может происходить чаще, чем в общей популяции. Пациент, получающий лечение соматропином, у которого развивается хромота, или появляются жалобы на боль в тазобедренном или коленном суставе, должен быть обследован врачом.

Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет

Терапия соматропином снижает чувствительность к инсулину, особенно в больших дозах у пациентов с высокой чувствительностью, что может вызвать развитие гипергликемии у пациентов с неадекватной секрецией инсулина.

В результате, во время терапии соматропином могут быть обнаружены ранее не диагностированные нарушение толерантности к глюкозе и СД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Поэтому у всех пациентов, получающих соматропин, необходим периодический мониторинг концентрации глюкозы, особенно у пациентов с высоким риском возникновения СД: у пациентов с ожирением, синдромом Шерешевского-Тернера или с СД в семейном анамнезе. Пациентам с диагностированным СД 1 или 2 типа или с нарушением толерантности к глюкозе в ходе лечения соматропином необходим более тщательный мониторинг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У таких пациентов следует оценить необходимость коррекции дозы гипогликемических препаратов (инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов) при назначении соматропина.

ИФР-1

У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера и детей, имевших пренатальную задержку роста, рекомендуется проводить измерение концентрации сывороточного ИФР-1 до начала терапии соматропином и затем 2 раза в год. В случае подтверждения при повторных измерениях превышения стандартной для возраста и пубертатного статуса концентрации сывороточного ИФР-1 на +2 СО требуется снижение дозы препарата для достижения концентрации ИФР-1 в пределах диапазона нормальных значений.

Некоторое увеличение роста, достигнутое при лечении соматропином детей, имевших пренатальную задержку роста, может быть потеряно в случае прекращения лечения до достижения конечного роста.

Лечение дефицита гормона роста у пациентов с синдромом Прадера-Вилли

Сообщалось о случаях внезапного летального исхода во время лечения соматропином пациентов с синдромом Прадера-Вилли, имевших один или несколько факторов риска, таких как: тяжелая форма ожирения, наличие в анамнезе случаев обструкции верхних дыхательных путей, апноэ во сне или не идентифицированные респираторные инфекции. Пациенты мужского пола с одним или несколькими из указанных факторов риска могут подвергаться большему риску, чем женщины. Пациенты с синдромом Прадера-Вилли должны быть обследованы на предмет наличия признаков обструкции верхних дыхательных путей или апноэ во сне до начала лечения соматропином. Если во время лечения препаратом Нордитропин® у пациентов появляются признаки обструкции верхних дыхательных путей (включая появление или усиление храпа) и/или признаки начала апноэ во сне, лечение следует прекратить. Пациенты с синдромом Прадера-Вилли, получающие терапию препаратом Нордитропин®, также должны контролировать свой вес и наблюдаться на предмет появления признаков респираторной инфекции, которую следует диагностировать как можно раньше и интенсивно лечить (см. раздел «Противопоказания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Гиперчувствительность тяжелой степени

Сообщалось о серьезных системных реакциях гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и ангионевротический отек, в пострегистрационном периоде применения препарата. Необходимо проинформировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за пациентом, о том, что такие реакции возможны, и что при возникновении аллергической реакции следует немедленно обратиться за медицинской помощью (см. раздел «Противопоказания»).

Липоатрофия

Подкожное введение препарата Нордитропин® в одно и то же место в течение длительного периода времени может привести к атрофии тканей. Необходимо менять места инъекции, чтобы снизить этот риск.

Лабораторные анализы

После терапии препаратом Нордитропин® могут увеличиваться уровни неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона (ПТГ) и ИФР-1 в сыворотке крови.

Данные, полученные в ходе клинических исследований

Два плацебо-контролируемых клинических исследования с участием 522 взрослых пациентов в отделении интенсивной терапии, находящихся в критическом состоянии из-за осложнений после оперативного вмешательства на открытом сердце, в брюшной полости, множественных травм в результате несчастных случаев или острой дыхательной недостаточности, продемонстрировали увеличение смертности пациентов, получавших высокие дозы соматропина (5,3 - 8 мг/сутки) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (41,9% и 19,3% соответственно). Не установлена безопасность продолжения заместительной терапии соматропином в рамках зарегистрированных показаний у пациентов с перечисленными заболеваниями. Соответственно, соотношение потенциального риска и пользы продолжения лечения соматропином у пациентов в ургентном состоянии должно быть тщательно оценено.

Контроль применения препарата

Для улучшения контроля применения биологического лекарственного препарата следует четко указывать название и номер серии примененного препарата.

Вспомогательные вещества

Препарат Нордитропин® содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) на 1,5 мл. То есть, по сути, не содержит натрий.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

Препарат не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 10 мг/1,5 мл.

По 1,5 мл в картриджи из стекла, укупоренные колпачками с дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из бромбутиловой резины с другой.

Картридж запаян в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций (предварительно заполненную шприц-ручку) НордиФлекс®.

По 1 предварительно заполненной шприц-ручке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте

Хранить при температуре 2°С-8°С (в холодильнике).

Хранить шприц-ручку в картонной пачке для защиты от света.

Не хранить рядом с охлаждающими элементами. Не замораживать

Для шприц-ручки, находящейся в использовании: хранить в течение 4 недель при температуре 2°С-8°С (в холодильнике) или в течение 3 недель при температуре не выше 25°С.

Не хранить рядом с охлаждающими элементами. Не замораживать

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

www.novonordisk.com

Производитель, осуществляющий одну или несколько стадий:

Ново Нордиск А/С, Хагедорнсвей 1, DK-2820 Гентофте, Дания

Ново Нордиск А/С, Халлас Алле, DK-4400 Калундборг, Дания

Ново Нордиск А/С, Кирке Верлосевей 30, DK-3500 Верлосе, Дания

Ново Нордиск А/С, Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

Организация, принимающая претензии потребителей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

ООО «Ново Нордиск»
121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел.: (495) 956-11-32, факс: (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru

Нордитропин® и НордиФлекс® - зарегистрированные торговые марки, принадлежащие компании Novo Nordisk Health Care AG, Швейцария
НовоФайн® - зарегистрированная торговая марка, принадлежащая компании Ново Нордиск А/С, Дания

© 20XX
Ново Нордиск А/С

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» Гуржиева А.Г.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

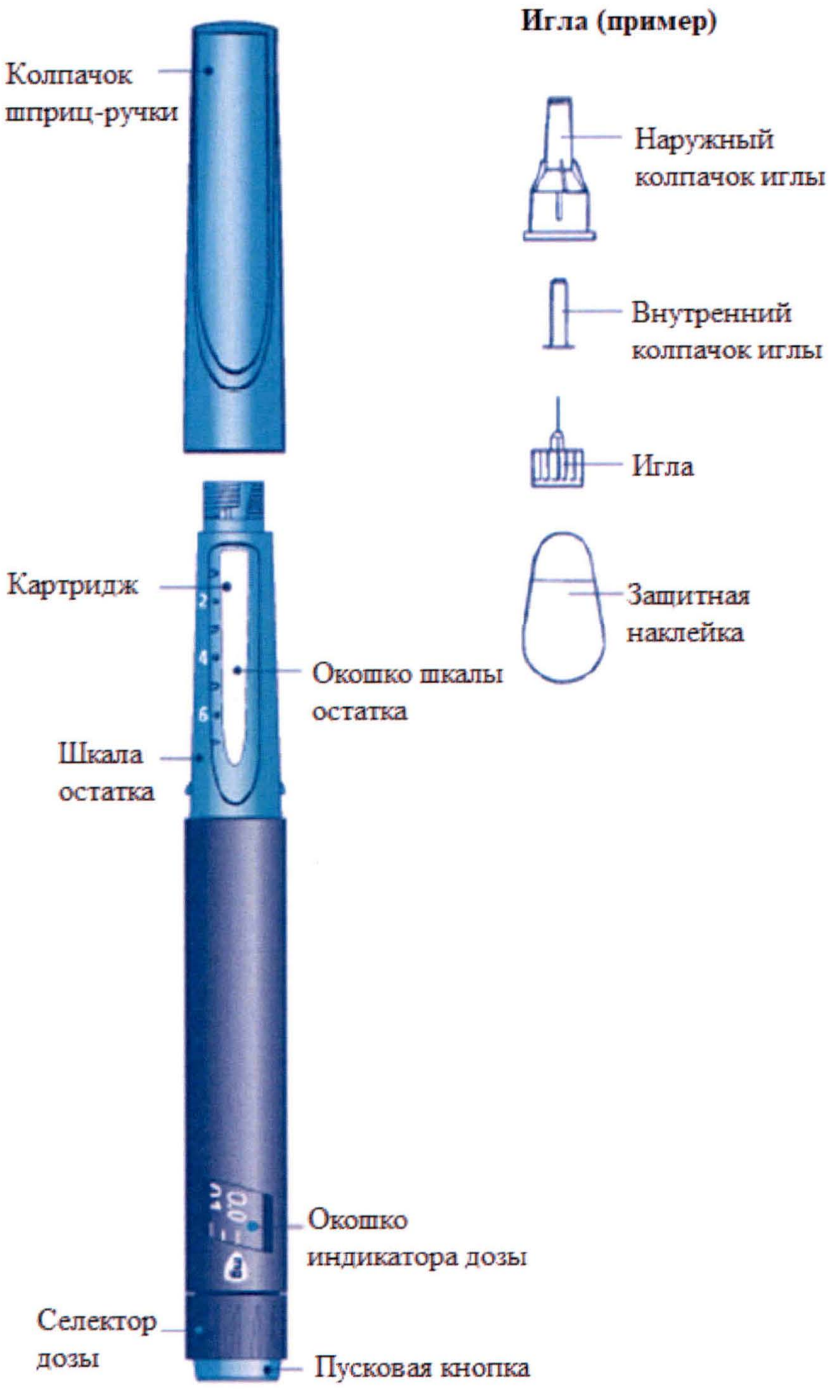
Руководство по применению препарата Нордитропин® в шприц-ручке НордиФлекс® 10 мг/1,5 мл

Как использовать шприц-ручку НордиФлекс®, предварительно заполненную препаратом Нордитропин®

Внимательно прочтите эту инструкцию перед тем, как начать пользоваться шприц-ручкой НордиФлекс®.

- Шприц-ручка НордиФлекс® представляет собой мультидозовую одноразовую предварительно заполненную шприц-ручку для многократных инъекций, содержащую раствор человеческого гормона роста для подкожного введения.
- Для выбора дозы от 0,05 до 3 мг с шагом в 0,05 мг используйте селектор дозы. Необходимую Вам дозу гормона роста определит врач.
- Шприц-ручка НордиФлекс®, предварительно заполненная препаратом Нордитропин®, разработана для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® длиной до 8 мм.
- Проверьте название и дозировку на этикетке шприц-ручки препарата, чтобы убедиться, что в ней содержится гормон роста необходимой Вам дозировки.
- Можно применять препарат только если раствор в картридже прозрачный и бесцветный.
- Для каждой инъекции используйте новую иглу.
- Всегда проверяйте поступление препарата перед началом использования новой ручки - см. раздел 3.
- Никогда не передавайте свою шприц-ручку или иглы другим лицам. Это может привести к перекрестному инфицированию.
- Всегда храните шприц-ручку и иглы в недоступном для детей месте.
- Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы избежать случайных уколов и перекрестного инфицирования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

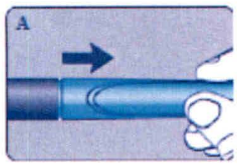


1. **Проверка шприц-ручки**

   - **Проверьте название и дозировку на этикетке шприц-ручки НордиФлекс®, чтобы убедиться, что в ней содержится гормон роста необходимой Вам дозировки.**
   - Снимите колпачок шприц-ручки **[A]**.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

- Убедитесь, что раствор в картридже шприц-ручки прозрачный и бесцветный, перевернув ее вверх и вниз один-два раза.
- Вводите препарат, только если раствор в картридже прозрачный и бесцветный.

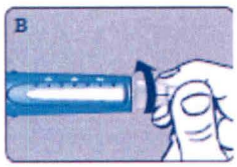


2. Присоединение иглы

- **Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции.** Это уменьшит риск загрязнения, инфицирования, вытекания раствора препарата, закупорки иглы и введения неправильной дозы препарата. Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу.
- Удалите защитную наклейку с иглы.
- Навинтите иглу на шприц-ручку [**B**]. Убедитесь, что игла навинчена плотно.

Игла закрыта двумя колпачками. Нужно снять оба:

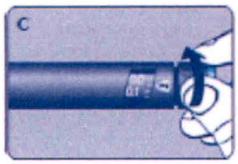
- Снимите наружный колпачок иглы и сохраните его, чтобы правильно снять иглу после инъекции.
- Снимите внутренний колпачок иглы, потянув за выступ в центральной части, и выбросьте его.



3. Проверка поступления препарата

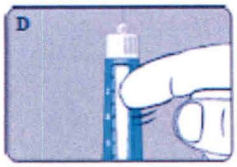
- **Перед первой инъекцией с использованием новой шприц-ручки проверьте поступление препарата**, для обеспечения введения правильной дозы препарата и предотвращения попадания пузырьков воздуха:

  Выберите 0,05 мг **[C]**. Это следующий щелчок после 0,0 на селекторе дозы, расположенном на конце шприц-ручки.

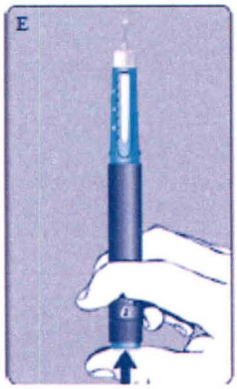


- Держа шприц-ручку иглой вверх, несколько раз постучите по шприц-ручке, чтобы пузырьки воздуха переместились вверх [**D**].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)



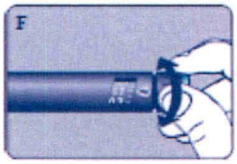
- Держа шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку, расположенную на конце шприц-ручки, до упора [**E**]. На конце иглы появится капля раствора.
- Если капля раствора не появилась, повторите операции **C** - **E** не более 6 раз пока не появится капля раствора. Если капля так и не появилась, замените иглу на новую и повторите операции **C - E** еще раз.
- **Не используйте шприц-ручку, если капля раствора препарата не появилась.** Используйте новую шприц-ручку.
- Всегда проверяйте поступление препарата, прежде чем начать использовать новую шприц-ручку. Проверяйте поступление препарата, если шприц-ручка падала или ударялась о твердую поверхность, или если у Вас появились сомнения в ее полной исправности.



4. Установка дозы

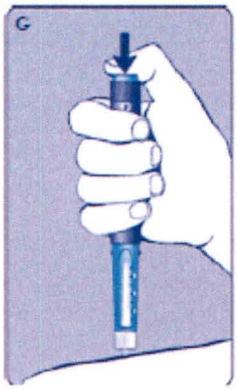
- Проверьте, что селектор дозы установлен на 0,0. Выберите то количество мг препарата, которое назначил Вам врач **[F]**.
- Дозу можно увеличить или уменьшить вращением селектора дозы вперед или назад. Поворачивая селектор дозы в обратном направлении, будьте осторожны, чтобы не нажать на пусковую кнопку, так как в этом случае произойдет вытекание раствора. Вы не можете установить дозу, превышающую количество мг препарата, оставшихся в шприц-ручке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)



5. Введение препарата

- Используйте технику инъекции, рекомендованную Вашим врачом или медсестрой.
- Меняйте места инъекций, чтобы не повредить кожу.
- Введите иглу под кожу. Введите дозу, нажав на пусковую кнопку до упора. Будьте осторожны, во время инъекции нажимайте только на пусковую кнопку **[G]**.
- **Держите пусковую кнопку полностью нажатой и оставьте иглу под кожей не менее 6 секунд.** Это обеспечит введение полной дозы.



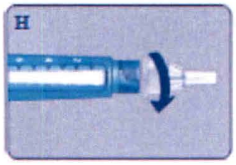
6. Удаление иглы

- Осторожно наденьте наружный колпачок на иглу, не прикасаясь к ней. Отвинтите иглу и, соблюдая осторожность, выбросьте ее в соответствии с рекомендациями Вашего врача или медсестры **[H]**.

  Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу. Вы можете уколоться.
- После каждого использования надевайте на шприц-ручку колпачок.
- **Удаляйте и выбрасывайте иглу после каждой инъекции и храните шприц-ручку с отсоединенной иглой.** Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания препарата соматропина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.
- Выбрасывайте использованную шприц-ручку с отсоединенной иглой в соответствии с рекомендациями, данными врачом, медсестрой или в соответствии с местными требованиями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2023 № 1878
(Входящий МЗ №4225724)

- **Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы уменьшить риск уколов и перекрестного инфицирования.**



7. Хранение и уход

- Аккуратно обращайтесь со шприц-ручкой НордиФлекс®.
- Нельзя ронять или ударять шприц-ручку о твердую поверхность. Если Вы уронили шприц-ручку или сомневаетесь в ее исправности, перед инъекцией присоедините новую иглу и проверьте поступление препарата.
- Не допускается повторное заполнение предварительно заполненной шприц-ручки.
- Не пытайтесь самостоятельно починить шприц-ручку или разобрать ее на части.
- Защищайте шприц-ручку от пыли, грязи, замораживания и прямого солнечного света.
- Не мойте шприц-ручку, не погружайте ее в жидкость и не смазывайте ее. При необходимости, шприц-ручку можно очищать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством.
- Не замораживайте шприц-ручку и при хранении в холодильнике не храните ее рядом с охлаждающими элементами.
- Соблюдайте условия хранения, указанные на картонной пачке и в разделе «Условия хранения» данной инструкции.

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» Гуржиева А.Г.