МИНЗДРАВ РОССИИ
П №015447/01- 150213
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нордитропин® НордиЛет®

раствор для подкожного введения 5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл

Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: П №015447/01 от 16.03.2009

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 150213 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Нордитропин® НордиЛет® стимулирует скелетный и соматический рост, а также оказывает выраженное влияние на метаболические процессы. Соматропин, восполняя дефицит эндогенного гормона роста, способствует нормализации структуры тела посредством увеличения мышечной массы тела и снижения жировой массы тела. Большинство эффектов соматропина реализуется через инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I), вырабатывающийся во всех клетках организма (преимущественно клетками печени). Более	**Фармакологические свойства** Нордитропин® содержит в своем составе соматропин - человеческий гормон роста, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК. Соматропин – анаболический пептид, состоящий из 191 аминокислоты, стабилизированный двумя дисульфидными мостиками, с молекулярной массой приблизительно 22,000 Да. Нордитропин® НордиЛет® стимулирует скелетный и соматический рост, а также оказывает выраженное влияние на метаболические процессы. Соматропин, восполняя дефицит

Старая редакция	Новая редакция
90% ИФР-I связано с белками (ИФРСБ), из которых наибольшее значение имеет ИФРСБ-3. Соматропин 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 соматропина (33 нг/кг/мин в течение 3 часов) 9 пациентам с дефицитом гормона роста дали следующие результаты: период полувыведения из сыворотки крови составил 21,1±1,7 мин, скорость метаболического клиренса составила 2,33±0,58 мл/кг/мин, и объем распределения составил 67,6 ± 14,6 мл/кг.	эндогенного гормона роста, способствует нормализации структуры тела посредством увеличения мышечной массы тела и снижения жировой массы тела. Большинство эффектов соматропина реализуется через инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I), вырабатывающийся во всех клетках организма (преимущественно клетками печени). Более 90% ИФР-I связано с белками (ИФРСБ), из которых наибольшее значение имеет ИФРСБ-3. Недостаточность липолитического и протеинсберегающего эффекта гормона роста становится особенно важной во время стресса. Соматропин 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 соматропина (33 нг/кг/мин в течение 3 часов) 9 пациентам с дефицитом гормона роста дали следующие результаты: период полувыведения из сыворотки крови составил 21,1±1,7 мин, скорость метаболического клиренса составила 2,33±0,58 мл/кг/мин, объем распределения

Старая редакция	Новая редакция
	составил 67,6 ± 14,6 мл/кг.
Показания к применению ***Дети:*** – задержка роста вследствие недостаточности гормона роста; – 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, имевших пренатальную задержку роста. ***Взрослые:*** Подтвержденный врожденный или приобретенный дефицит гормона роста (в качестве заместительной терапии). Взрослым препарат назначается при недостаточности гормона роста, развившейся в детстве и подтвержденной вновь в ходе двух провокационных тестов, а также при значительном снижении выработки гормона роста при установленном заболевании гипоталамо-гипофизарной области (недостаточность еще одного гормона, кроме пролактина), подтвержденном в ходе одного провокационного теста после начала адекватной заместительной терапии по поводу дефицита любого другого гормона.	**Показания к применению** ***Дети:*** – задержка роста вследствие недостаточности гормона роста; – выраженный дефицит гормона роста (ДГР), сохраняющийся у подростков после окончания роста (переходный период) подтвержденный следующим образом: • При высокой вероятности наличия стойкого ДГР, т.е. тяжелого ДГР, развившегося в детстве с или без двух или трех дефицитов других гормонов, который может быть обусловлен генетическими причинами; при тяжелом ДГР, связанном со структурными гипоталамо-гипофизарными нарушениями, опухолями центральной нервной системы или у пациентов, получавших лучевую терапию области черепа, наличие определенных генетических причин или ДГР, вторичного по отношению к заболеванию гипофиза/гипоталамуса или инсульт, считается достаточным доказательством глубокого ДГР, если КСО уровня ИФР-I составляет <-2 при лечении гормоном роста на протяжении не менее 4 недель. Если ИФР-I составляет >-2 КСО, необходимо выполнить

Старая редакция	Новая редакция
Для взрослых провокационным тестом выбора является тест на толерантность к инсулину. Если тест на толерантность к инсулину противопоказан, следует использовать альтернативный провокационный тест. Рекомендуется использовать комбинированный тест с использованием аргинина и соматокринина (ГР-РГ). Также можно рассмотреть возможность использования аргининового или глюкагонового тестов, однако их диагностическая значимость ниже, чем у теста на толерантность к инсулину.	провокационную пробу с гормоном роста. • Для всех остальных пациентов (низкая вероятность, в том числе, идиопатический, изолированный ДГР или дефицит одного дополнительного гормона) требуется количественное определение ИФР-I и проведение одной провокационной пробы с гормоном роста. Диагноз ДГР подтверждается в случае, если результаты, полученные при количественном определении и провокационном тесте, оказались низкими. • Низкий ответ (уровень гормона роста) на стимуляцию (пик ГР < 6 мкг/л при проведении инсулин-толерантного теста (ИТТ), и пик ГР < 16,5 мкг/л при проведении теста с ГР-РГ + аргинин) подтверждает диагноз ДГР. - 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 (коэффициент стандартного отклонения (КСО) текущего роста < -2,5, КСО скорректированного (в зависимости от роста родителей) роста <-1), имевших

Старая редакция	Новая редакция
	пренатальную задержку роста и веса при рождении ниже -2 СО. и не достигших возрастной нормы роста к 4 годам или позже (КСО скорости роста (СР) < 0 в течение последнего года). ***Взрослые:*** Подтвержденная во время переходного периода недостаточность гормона роста, наблюдавшаяся в детском возрасте. Недостаточность и дефицит гормона роста развившиеся во взрослом возрасте. Выраженный дефицит гормона роста 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 тест на толерантность к инсулину, уровень патологических значений: пик гормона роста < 3 мкг/л. Если тест на толерантность к инсулину противопоказан, следует использовать альтернативный провокационный тест. Рекомендуется использовать комбинированный тест с использованием аргинина и соматокринина (ГР-РГ). Также можно рассмотреть возможность использования аргининового или

Старая редакция	Новая редакция
	глюкагонового тестов, однако их диагностическая значимость ниже, чем у теста на толерантность к инсулину.
Противопоказания - Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. - Признаки активного злокачественного новообразования (к началу лечения внутричерепная опухоль должна быть в неактивном состоянии и противоопухолевая терапия завершена). - Ургентные состояния (в т.ч. состояния после операций на сердце, брюшной полости, острая дыхательная недостаточность, множественные травмы в результате несчастных случаев). - Пролиферативная и препролиферативная диабетическая ретинопатия. - Синдром Вилли-Прадера в случае выраженного ожирения и нарушений дыхания. - Беременность и лактация. У детей с хронической почечной недостаточностью лечение препаратом Нордитропин® НордиЛет® должно быть прервано во время трансплантации почек. ***С осторожностью:*** сахарный диабет, черепно-мозговая гипертензия, гипотиреоз.	**Противопоказания** - Повышенная чувствительность к любому из компонентов 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. - Ургентные состояния (в т.ч. состояния после оперативных вмешательств на сердце, брюшной полости, острая дыхательная недостаточность, множественные травмы в результате несчастных случаев). - Синдром Вилли-Прадера в случае выраженного ожирения и нарушений дыхания. - Стимуляция продольного роста у детей с закрывшимися эпифизарными зонами роста. У детей с хронической почечной недостаточностью лечение препаратом Нордитропин® НордиЛет® должно быть прервано во время трансплантации почек. ***С осторожностью:*** гипотиреоз, сахарный диабет, период грудного вскармливания.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период грудного вскармливания. В настоящее время имеется недостаточно данных о безопасности применения соматропина при беременности, в связи с чем применять Нордитропин® НордиЛет® во время беременности не рекомендуется. Имеются данные о возможной секреции соматропина с грудным молоком. При необходимости применения препарата Нордитропин® НордиЛет® в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** В настоящее время имеется ограниченный опыт применения соматропина при беременности. Не исключается возможная секреция соматропина с грудным молоком. Не рекомендуется применять препарат в период беременности. В период грудного вскармливания препарат следует применять с осторожностью.
Способ применения и дозы Нордитропин® НордиЛет® представляет собой раствор для подкожных инъекций, находящийся в картриджах в мультидозовой, одноразовой, предварительно заполненной шприц-ручке для многократных инъекций, предназначенной для использования с иглами НовоФайн®. Доза устанавливается по щелчкам. Нордитропин® НордиЛет® позволяет проделать от 1 до 29 щелчков установки дозы для проведения каждой инъекции, которая также сопровождается щелчком. Доза препарата на каждый щелчок составляет 0,0667 мг (5 мг/1,5 мл); 0,1333 (10 мг/1,5 мл); 0,2 мг (15 мг/1,5 мл). В упаковку вложена инструкция, содержащая таблицу перевода дозы (мг) в соответствующее число щелчков.	**Способ применения и дозы** Соматропин может быть назначен только врачом, который обладает специальными знаниями в области показаний к применению лекарственного препарата. Доза подбирается индивидуально на основании индивидуального клинического и биохимического ответа на терапию. Обычно рекомендуется делать одну подкожную инъекцию препарата на ночь. Для предотвращения развития липоатрофии необходимо менять места инъекций. **Дети:** ***Недостаточность гормона роста:*** 25-35 мкг/кг/сутки или 0,7-1,0 мг/м^2/сутки. Соответствует: 0,07 – 0,1 МЕ/кг/сутки (2 – 3 МЕ/м^2/сутки) ***Выраженный дефицит гормона роста, сохраняющийся у подростков после окончания роста (переходный период)***

Старая редакция	Новая редакция
Доза подбирается индивидуально. Обычно рекомендуется делать одну подкожную инъекцию препарата на ночь. Для предотвращения развития липоатрофии необходимо менять места инъекций. Процедура проведения инъекции изложена в инструкции для препарата Нордитропин® НордиЛет®. Пациентам следует напомнить о необходимости помыть руки с мылом и/или дезинфицирующим средством перед использованием препарата Нордитропин® НордиЛет®. Никогда не следует сильно встряхивать Нордитропин® НордиЛет®. Рекомендации по дозированию препарата приведены ниже. **Дети:** ***Недостаточность гормона роста:*** 25-35 мкг/кг/сутки или 0,7-1 мг/м^2/сутки. ***Синдром Шерешевского-Тернера:*** 45-67 мкг/кг/сутки или 1,3-2 мг/м^2/сутки. ***Хроническая почечная недостаточность:*** 50 мкг/кг/сутки или 1,4 мг/м^2/сутки. ***Низкорослость у детей, имевших пренатальную задержку роста*** 33-67 мкг/кг/сутки или 1-2 мг/м^2/сутки **Взрослые:** ***Заместительная терапия.*** Рекомендуется начинать лечение с применения низких доз препарата: 0,1-0,3 мг/сутки и постепенно увеличивать дозу каждый месяц до достижения дозы, которая необходима конкретному пациенту. В качестве	При наличии дефицита гормона роста после прекращения роста у пациентов, терапия гормоном роста должна продолжаться до достижения полного соматического взрослого развития, включая безжировую массу тела и минеральный прирост костной ткани (см. раздел «Способ применения», заместительная терапия у взрослых). Пациентам, у которых недостаточность гормона роста возникла в детском возрасте, рекомендуемая доза для возобновления терапии составляет 0,2 – 0,5 мг/сутки с последующим подбором дозы на основании определения концентрации ИФР-I. ***Синдром Шерешевского-Тернера:*** до 67 мкг/кг/сутки или 2,0 мг/м^2/сутки. Соответствует: 0,2 МЕ/кг/сутки (6 МЕ/м^2/сутки) ***Хроническая почечная недостаточность:*** 50 мкг/кг/сутки или 1,4 мг/м^2/сутки. Соответствует: 0,14 МЕ/кг/сутки (4,3 МЕ/м^2/сутки) ***Низкорослость у детей, имевших пренатальную задержку роста*** 33-67 мкг/кг/сутки или 1-2 мг/м^2/сутки. Соответствует: 0,1-0,2 МЕ/кг/сутки (3 – 6 МЕ/м^2/сутки) **Взрослые:** ***Заместительная терапия.*** Доза назначается, исходя из индивидуальных потребностей пациента. Взрослым пациентам с недостаточностью гормона роста рекомендуется начинать

Старая редакция	Новая редакция
контрольного показателя при титровании дозы может быть использована концентрация ИФР-I в сыворотке крови. С увеличением возраста пациента потребность в гормоне роста снижается. Поддерживающая доза препарата подбирается индивидуально, однако редко превышает 1 мг/сутки (что соответствует 3 МЕ/сутки).	лечение с применения низких доз препарата: 0,1-0,3 мг/сутки (0,3 – 0,9 МЕ/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-I в сыворотке крови. Женщинам может потребоваться большая доза препарата, чем мужчинам, поскольку у мужчин со временем отмечается повышенная чувствительность к ИФР-I. Это означает, что у женщин (особенно тех, которые получают пероральную эстроген-заместительную терапию) существует риск применения заниженных доз препарата, а у мужчин – завышенных. С увеличением возраста пациента потребность в гормоне роста снижается. Поддерживающая доза препарата подбирается индивидуально, однако редко превышает 1,0 мг/сутки (что соответствует 3 МЕ/сутки).
Побочное действие Нечасто (≥ 1/1000; <1/100) или редко (≥ 1/10000; <1/1000) встречаются следующие побочные реакции у детей: - Гиперемия, зуд и боль в месте инъекции - Головная боль - Мышечная и суставная боль - Периферические отеки рук и ног из-за задержки жидкости - Кожная сыпь	**Побочное действие** У пациентов с недостаточностью гормона роста 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 парестезии, которые обычно не требуют

Старая редакция

У детей с синдромом Шерешевского-Тернера во время лечения препаратом Нордитропин® сообщалось об увеличении размеров верхних и нижних конечностей.

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

У взрослых могут наблюдаться следующие побочные реакции:

Очень часто (≥1/10)

- Периферические отеки рук и ног из-за задержки жидкости,

Часто (≥1/100; <1/10)

- Головная боль
- Ригидность суставов
- Мышечная и суставная боль

Нечасто (≥1/1000; <1/100)

- Туннельный синдром (покалывание, онемение или, возможно, боль, преимущественно в пальцах вследствие сдавления нервных окончаний)
- Зуд и боль в месте инъекции
- Ригидность мышц
- Нарушение толерантности к глюкозе (сахарный диабет 2 типа или гипергликемия)

Новая редакция

дополнительного лечения. Симптомы носят преходящий характер, зависят от дозы и могут требовать временного уменьшения дозы.

Побочные 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 ≥1/1,000; <1/100	Редко ≥1/10,000; <1/1,000
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			У взрослых - сахарный диабет 2 типа (см. данные, полученные в постмаркетинговом периоде)	
Нарушения со стороны нервной системы		У взрослых - головная боль и парестезии	У взрослых – туннельный синдром. У детей – головная боль	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			У взрослых - зуд	У детей – неуточненная сыпь
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		У взрослых – артралгия, скованность суставов и миалгия	У взрослых – ригидность мышц	У детей – артралгия и миалгия
Общие расстройства и нарушения 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

Старая редакция	Новая редакция
В очень редких случаях (<1/10000) у детей и взрослых могут наблюдаться следующие побочные реакции: - Повышение внутричерепного давления, - Реакции гиперчувствительности - Формирование антител к соматропину *Внимание!* Следующие побочные эффекты описаны в литературе при применении препарата соматропин, однако, на сегодняшний день они не наблюдались при применении препарата Нордитропин® НордиЛет®: слабость, усталость, эпифизеолиз головки бедренной кости, гинекомастия, отек диска зрительного нерва (обычно наблюдается в течение первых 8 недель лечения, наиболее часто бывают у больных с синдромом Шерешевского-Тернера), панкреатит (абдоминальные боли, тошнота, рвота), нарушение слуха, подвывих бедра у детей (прихрамывание, боль в бедре и колене), лейкемоидные реакции, ускорение роста существовавшего ранее невуса (возможна малигнизация), прогрессирование сколиоза (у больных с чрезмерно быстрым ростом), повышение содержания в крови неорганического фосфата и паратиреоидного гормона.	*Панкреатит* Сообщалось о редких случаях панкреатита у взрослых и детей, получающих лечение соматропином; некоторые данные подтверждают, что дети подвержены большему риску развития данной побочной реакции, чем взрослые. Опубликованные литературные данные свидетельствуют о том, что девочки с синдромом Шерешевского-Тернера подвержены большему риску развития данной побочной реакции по сравнению с другими детьми, получающими лечение соматропином. Необходимо принимать во внимание возможность развития панкреатита у всех пациентов, получающих лечение соматропином, особенно у детей с жалобами на постоянную сильную боль в абдоминальной области. Сообщалось об увеличении размеров верхних и нижних конечностей у детей с синдромом Шерешевского-Тернера во время лечения гормоном роста. 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 большему количеству медицинских манипуляций, по сравнению с группой пациентов, получавших более низкие дозы препарата.

Старая редакция	Новая редакция
	Данные, полученные в постмаркетинговом периоде: Редко (меньше чем 1 на 1000) сообщалось о реакциях генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. анафилактические реакции). См. раздел «Противопоказания». В дополнение к перечисленным выше побочным реакциям, ниже приведены спонтанно сообщаемые побочные реакции, которые рассматриваются как возможно имеющие отношение к применению препарата Нордитропин®. **Нарушения со стороны иммунной системы** Гиперчувствительность, см. раздел «Противопоказания». В течение лечения препаратом Нордитропин® образование антител к соматропину наблюдалось редко. Титры и связывающая способность данных антител были очень низкими и не влияли на ответ роста при применении препарата Нордитропин®. **Нарушения со стороны эндокринной системы** Гипотиреоз. Уменьшение концентрации тироксина (Т4) в сыворотке крови, см. раздел «Особые указания». Очень редко сообщалось об уменьшении концентрации тироксина (Т4) в сыворотке крови в ходе лечения препаратом Нордитропин®.

Старая редакция	Новая редакция
	Нарушения со стороны обмена веществ и питания Гипергликемия, см. раздел «Особые указания». **Нарушения со стороны нервной системы** Доброкачественная внутричерепная гипертензия, см. раздел «Особые указания». **Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения** Средний отит, см. раздел «Особые указания». **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани** Эпифизеолиз головки бедра, см. раздел «Особые указания». Болезнь Легга-Кальве-Пертеса, см. раздел «Особые указания». **Исследования** Увеличение концентрации щелочной фосфатазы в крови.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Сопутствующая глюкокортикостероидная терапия может подавлять рост и, таким образом, препятствовать ростовому эффекту препарата Нордитропин® НордиЛет®. На эффективность препарата (в отношении конечного роста) также может оказывать влияние сопутствующая терапия другими гормонами, например, гонадотропином, анаболическими стероидами, эстрогенами и гормонами щитовидной железы.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Сопутствующая глюкокортикостероидная терапия может подавлять рост и, таким образом, препятствовать ростовому эффекту препаратов соматропина. Необходим тщательный подбор глюкокортикостероидной заместительной терапии пациентам с дефицитом АКТГ, чтобы избежать нейтрализации действия соматропина. Данные, полученные в ходе исследования взаимодействия, проведенного у взрослых

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов с недостаточностью гормона роста, показали, что применение соматропина может увеличивать клиренс соединений, метаболизирующихся изоферментами цитохрома Р450. Клиренс соединений, способных метаболизироваться цитохромом Р450 3А4 (в т.ч. половые стероидные гормоны, глюкокортикостероиды, 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® НордиЛет® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания Препарат Нордитропин® НордиЛет® нельзя применять, если раствор гормона роста в предварительно заполненной шприц-ручке перестал быть бесцветным и прозрачным. Пригодность препарата можно проверить, 1-2 раза перевернув шприц-ручку вверх дном. Для того чтобы убедиться, что Вы вводите правильную дозу препарата и не вводите воздух, проверьте поступление препарата перед первой инъекцией с использованием новой шприц-ручки Нордитропин® НордиЛет®. Не используйте шприц-ручку, если перед первой инъекцией капля гормона роста так и не появилась на конце иглы. Специалист в области патологии роста должен регулярно контролировать состояние детей, получающих Нордитропин® НордиЛет®. Начало лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® всегда должен осуществлять врач, обладающий специальными знаниями в области недостаточности гормона роста и ее лечения. Это также относится к лечению задержки роста при синдроме Шерешевского-Тернера, ХПН и низкорослости у детей с пренатальной задержкой роста в анамнезе. Нарушение роста у детей с ХПН должно быть точно установлено до начала лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® при помощи мониторинга роста на оптимальной	**Особые указания** Специалист в области патологии роста должен регулярно контролировать состояние детей, получающих Нордитропин® НордиЛет®. Начало лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® всегда должен осуществлять врач, обладающий специальными знаниями в области недостаточности гормона роста и ее лечения. Это также относится к лечению задержки роста при синдроме Шерешевского-Тернера, ХПН и низкорослости у детей с пренатальной задержкой роста в анамнезе. 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. Недостаточность гормона роста 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 10 лет, ограничены. *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

Старая редакция	Новая редакция
терапии ХПН в течение одного года. Во время терапии препаратом Нордитропин® НордиЛет® следует продолжать консервативное лечение уремии традиционными лекарственными препаратами и, при необходимости, диализом. У пациентов, страдающих ХПН, обычно наблюдается снижение функции почек, что является естественным проявлением данного заболевания. Поэтому, в качестве меры предосторожности, у больных с ХПН во время лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® должна контролироваться функция почек на предмет ее выраженного снижения или повышения скорости клубочковой фильтрации (что может означать гиперфильтрацию). Соматропин снижает чувствительность к инсулину, что может вызвать развитие гипергликемии у пациентов с неадекватной секрецией инсулина. Поэтому пациенты должны обследоваться на предмет нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом следует оценить необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов и регулярно проводить гликемический контроль. При продолжительном лечении препаратом Нордитропин® чувствительность к инсулину может повыситься в связи с изменением соотношения жировой и	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. *Хроническая почечная недостаточность* Нарушение роста у детей с ХПН должно быть точно установлено до начала лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® при помощи мониторинга роста на оптимальной терапии ХПН в течение одного года. Во время терапии препаратом Нордитропин® НордиЛет® 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 препаратом Нордитропин® НордиЛет® следует контролировать функцию почек на предмет ее выраженного снижения или повышения скорости клубочковой фильтрации (что может означать гиперфильтрацию). *Опухоли* Нет никаких доказательств увеличения

Старая редакция	Новая редакция
мышечной массы, вызванным лечением, что проявляется в виде уменьшения потребности в гипогликемической терапии. У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера и у детей с низкорослостью, с пренатальной задержкой роста в анамнезе, рекомендуется проводить измерение концентрации глюкозы крови натощак до начала лечения соматропином и затем ежегодно. При лечении соматропином пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета (то есть наличие случаев сахарного диабета в семье, ожирение, тяжёлая форма инсулинорезистентности, акантокератодермия), должны учитываться результаты перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). При выявлении сахарного диабета не следует назначать соматропин. У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера и у детей с низкорослостью, имевших пренатальную задержку роста, рекомендуется проводить измерение концентрации сывороточного ИФР-I до начала терапии соматропином и затем регулярно. В случае подтвержденного повторными измерениями превышения стандартной для возраста и пубертатного периода концентрации сывороточного ИФР-I на два стандартных отклонения достижение концентрации ИФР-I в пределах диапазона нормальных значений потребует снижения дозы препарата.	риска возникновения злокачественных опухолей у детей или взрослых, получающих лечение соматропином. Нет никаких доказательств увеличения риска возникновения повторных злокачественных опухолей у детей или взрослых, получающих лечение соматропином. В целом незначительное увеличение вторичных опухолей было обнаружено у детей, получающих лечение соматропином, наиболее частыми были внутричерепные опухоли. Основным фактором риска для развития вторичных опухолей является, вероятнее всего, предшествующая лучевая терапия. Пациенты, имеющие в анамнезе злокачественные новообразования, должны быть тщательно обследованы на предмет их рецидива. В случае возникновения или рецидива злокачественного новообразования лечение соматропином следует прекратить. *Доброкачественная внутричерепная гипертензия* Очень редко сообщалось о случаях возникновения доброкачественной внутричерепной гипертензии. При наличии выраженных или повторяющихся головных болей, нарушении зрения, тошноте и/или рвоте рекомендуется провести осмотр глазного дна (фундоскопию) для выявления отека

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов, получающих лечение инсулином, при назначении препарата Нордитропин® НордиЛет® может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина. При лечении препаратом Нордитропин® НордиЛет® может снижаться концентрация сывороточного тироксина вследствие повышенного дейодирования в периферических тканях Т4 (тироксина) в Т3 (трийодтиронин). У пациентов с прогрессирующей патологией гипофиза может развиваться гипотиреоз. Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера имеют повышенный риск развития первичного гипотиреоза, ассоциированного с антитиреоидными антителами. Так как гипотиреоз является препятствием адекватному ростовому эффекту при лечении препаратом Нордитропин® НордиЛет®, у пациентов, получающих данную терапию, необходимо регулярно обследовать функцию щитовидной железы и проводить заместительную терапию тиреоидными гормонами при выявлении ее снижения. 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	диска зрительного нерва. Если отек подтвержден, следует предположить наличие доброкачественной внутричерепной гипертензии и, при подтверждении диагноза, лечение соматропином следует прекратить. В настоящее время нет достаточных данных для принятия клинических решений у пациентов с внутричерепной гипертензией в стадии разрешения. При возобновлении лечения соматропином необходим тщательный мониторинг симптомов внутричерепной гипертензии. При вторичной недостаточности гормона роста, обусловленной наличием внутричерепного повреждения, следует регулярно проводить обследования пациентов для выявления признаков прогрессирования или рецидива первичного заболевания. *Функция щитовидной железы* В результате лечения соматропином активизируется переход гормона Т4 (тироксина) в Т3 (трийодтиронин), с помощью чего можно обнаружить гипотиреоз в начальной стадии. Так как гипотиреоз препятствует адекватному ростовому эффекту при лечении препаратом Нордитропин® НордиЛет®, у пациентов, получающих данную терапию, необходимо регулярно обследовать функцию щитовидной железы и проводить заместительную терапию тиреоидными

Старая редакция	Новая редакция
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. При вторичном дефиците гормона роста, обусловленном наличием внутричерепного новообразования (в т.ч. в анамнезе), следует регулярно проводить обследования пациентов для выявления признаков прогрессирования или рецидива первичного заболевания. Сообщалось о случаях летального исхода во время лечения соматропином детей с синдромом Прадера-Вилли, не входящим в одобренные показания для препарата Нордитропин®, осложнённого присутствием одного или нескольких факторов риска, таких как тяжёлая форма ожирения, наличие в семье случаев обструкции верхних дыхательных путей или апноэ во сне, или не идентифицированные респираторные инфекции. Мальчики с одним или несколькими перечисленными факторами риска могут иметь более высокий, по сравнению с девочками, риск смерти. Перед началом лечения соматропином пациенты с синдромом Прадера-Вилли должны быть обследованы на предмет выявления признаков обструкции верхних	гормонами при выявлении ее снижения. Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера имеют повышенный риск развития первичного гипотиреоза, ассоциированного с антитиреоидными антителами. *Сколиоз* У некоторых детей в период чрезмерно быстрого роста (особенно часто у детей с синдромом Прадера-Вилли) может наблюдаться прогрессирование сколиоза. В течение всего периода лечения соматропином должен проводиться мониторинг для выявления признаков сколиоза. Однако, имеющиеся данные говорят о том, что лечение соматропином не влияет на частоту или тяжесть развития сколиоза. У пациентов с эндокринными заболеваниями может более часто встречаться подвывих бедра, а у пациентов невысокого роста чаще может развиваться болезнь Легга-Кальве-Пертеса. *Углеводный обмен* Соматропин снижает чувствительность к инсулину, особенно в больших дозах у пациентов с высокой чувствительностью, что может вызвать развитие гипергликемии у пациентов с неадекватной секрецией инсулина. Таким образом, могут быть обнаружены ранее не диагностированное нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет.

Старая редакция	Новая редакция
дыхательных путей и апноэ во сне. Если во время лечения соматропином у пациентов наблюдаются признаки обструкции верхних дыхательных путей (в том числе начало храпа или усиленное храпение) и/или начало апноэ во сне, лечение следует прекратить. У всех пациентов с синдромом Прадера-Вилли, получающих лечение соматропином, должен осуществляться эффективный контроль массы тела и проводиться мониторинг признаков респираторных инфекций. Лечение соматропином эффективно с целью увеличения мышечной массы и снижения жировой массы, а также увеличения роста пациентов с синдромом Прадера-Вилли. У некоторых детей в период чрезмерно быстрого роста может наблюдаться прогрессирование сколиоза. В течение всего периода лечения соматропином должен проводиться мониторинг для выявления признаков сколиоза. Однако имеющиеся данные говорят о том, что лечение соматропином не влияет на частоту или тяжесть развития сколиоза. У небольшого числа пациентов с дефицитом гормона роста, некоторые из которых лечились соматропином, сообщалось о развитии лейкоза. На основании текущих данных, представляется маловероятным, что именно лечение соматропином явилось этому причиной. У пациентов с полной ремиссией опухолей	У всех пациентов, получающих соматропин необходим периодический мониторинг уровня глюкозы; особенно у пациентов с высоким риском возникновения сахарного диабета: у пациентов с ожирением, синдромом Шерешевского-Тернера или с сахарным диабетом в семейном анамнезе. В ходе лечения соматропином более тщательный мониторинг необходим пациентам с диагностированным сахарным диабетом 1 или 2 типа или с нарушением толерантности к глюкозе (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). У таких пациентов следует оценить необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов при назначении соматропина. ИФР-I Рекомендуется проводить измерение концентрации сывороточного ИФР-I до начала терапии соматропином и затем регулярно. Сообщалось о случаях летального исхода во время лечения соматропином детей с синдромом Прадера-Вилли, не входящим в одобренные показания для препарата Нордитропин® НордиЛет®. Эти случаи наблюдались у пациентов, имевших один или несколько факторов риска, таких как: тяжёлая форма ожирения, наличие в семье случаев обструкции верхних дыхательных путей или апноэ во сне, или не идентифицированные респираторные

Старая редакция	Новая редакция
или злокачественных заболеваний терапия соматропином не ассоциировалась с повышенной частотой рецидивов. Тем не менее, после начала лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет®, пациенты, достигшие полной ремиссии злокачественных заболеваний, должны тщательно контролироваться на предмет их рецидива. У пациентов с эндокринными заболеваниями может более часто встречаться подвывих бедра, а у пациентов невысокого роста чаще может развиваться болезнь Легга-Кальве-Пертеса. Данные заболевания могут проявляться хромотой или болями в бедре или колене. Врачи и родители пациентов должны быть предупреждены об этом. При наличии выраженных или повторяющихся головных болей, нарушений зрения, тошноте и/или рвоте рекомендуется провести осмотр глазного дна (фундоскопию) для выявления отека диска зрительного нерва. Если отек подтвержден, следует предположить наличие доброкачественной внутричерепной гипертензии и, при подтверждении диагноза, лечение соматропином следует прекратить. В настоящее время имеется недостаточно данных, чтобы руководствоваться лишь клиническими критериями для принятия решения относительно пациентов с	инфекции. *Данные, полученные в ходе клинических исследований* Два плацебо-контролируемых клинических исследования, включающих пациентов отделений интенсивной терапии, продемонстрировали увеличение смертности среди пациентов, находящихся в остром состоянии после оперативных вмешательств на открытом сердце, брюшной полости, имеющих острую дыхательную недостаточность, множественные травмы в результате несчастных случаев и получающих лечение соматропином в высоких дозах (5,3 – 8 мг/сутки). Не изучена безопасность продолжения лечения соматропином в заместительных дозах 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. ***Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.*** Препарат не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.

Старая редакция	Новая редакция
внутричерепной гипертензией в стадии разрешения. При возобновлении лечения соматропином необходим тщательный мониторинг симптомов внутричерепной гипертензии. Взрослые с недостаточностью гормона роста, которым проводится заместительная терапия препаратом Нордитропин® НордиЛет®, должны находиться под наблюдением эндокринолога, имеющего опыт лечения заболеваний гипофиза. Недостаточность гормона роста 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, недостаточны. ***Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.*** Препарат не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.	

Руководитель отдела регистрации
медицинской продукции и качества
Представительства Ново Нордиск А/С,
Дания в РФ

Моргунова Н.Г.