

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Омнитроп, 3,3 мг/мл, раствор для подкожного введения

Омнитроп, 6,7 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: соматропин.

Омнитроп, 3,3 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 3,3 мг (10 МЕ) соматропина*.

Каждый картридж объемом 1,5 мл содержит 5 мг (15 МЕ) соматропина*.

* полученным с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт, натрий (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Омнитроп, 6,7 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 6,7 мг (20 МЕ) соматропина*.

Каждый картридж объемом 1,5 мл содержит 10 мг (30 МЕ) соматропина*.

* полученным с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Омнитроп показан к применению у взрослых и детей.

Дети

Задержка роста:

- вследствие недостаточной секреции гормона роста (дефицит гормона роста – ДГР);

- при синдроме Шерешевского–Тернера;
- при синдроме Прадера–Вилли; диагноз синдром Прадера–Вилли должен быть подтвержден соответствующими генетическими тестами;
- при хронической почечной недостаточности (ХПН) при снижении функции почек более чем на 50 %;
- у детей, рожденных с низкими для данного гестационного возраста показателями роста. Нарушение роста [текущий коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста $< -2,5$ и SDS роста, скорректированный по родителям, < -1] у низкорослых детей, рожденных с малым ростом / массой тела для гестационного возраста (МГВ), с массой тела и (или) ростом при рождении ниже -2 стандартных отклонений (SD), у которых не удалось догнать отставания в росте [SDS скорости роста (CP) < 0 в течение последнего года] к 4 годам или позднее.

Взрослые

Заместительная терапия у взрослых при подтвержденном выраженном врожденном или приобретенном ДГР.

ДГР, развившийся во взрослом возрасте: пациенты с тяжелым дефицитом гормона роста, связанным с множественным дефицитом гормонов в результате известной патологии гипоталамуса или гипофиза, у которых зафиксирован хотя бы один известный дефицит гормона гипофиза, за исключением пролактина. Этим пациентам необходимо пройти соответствующий динамический тест с целью диагностики или исключения дефицита гормона роста.

ДГР, развившийся в детском возрасте: пациенты с дефицитом гормона роста, развившимся в детстве в результате врожденных, генетических, приобретенных или идиопатических причин. Пациенты с ДГР, развившимся в детском возрасте, должны пройти повторную оценку на способность секретировать гормон роста после завершения роста тела в длину. У пациентов с высокой вероятностью стойкого ДГР, т. е. врожденной причиной или дефицитом гормона роста, вызванным заболеванием или инсультом гипофиза / гипоталамуса, SDS инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) < -2 при лечении гормоном роста в течение как минимум 4 недель следует считать достаточным доказательством выраженного ДГР.

Всем остальным пациентам необходимо провести анализ на ИФР-1 и одно тестирование стимуляции гормона роста.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Диагностика заболевания и терапия соматропином должна проводиться и контролироваться врачом, имеющим соответствующую квалификацию и опыт в отношении диагностики и ведения пациентов с ДГР.

Режим дозирования

Дозы препарата следует подбирать индивидуально, с учетом выраженности ДГР, массы или площади поверхности тела, а также корректировать в зависимости от эффективности в процессе терапии.

Дети

При недостаточной секреции ГР рекомендуется доза 0,025 – 0,035 мг/кг/сут или

0,7 – 1,0 мг/м²/сут. Лечение начинают как можно в более раннем возрасте и продолжают до полового созревания и/или до закрытия зон роста костей. Возможно прекращение лечения при достижении желаемого результата.

В тех случаях, когда ДГР, развившийся в детском возрасте, сохраняется и в подростковом возрасте, лечение следует продолжать до достижения полноценного соматического развития (т.е. состава тела, костной массы). При мониторинге достижение нормальной пиковой костной массы, определяемой как показатель $T > -1$ (т.е. стандартизированный по средней пиковой костной массе взрослого человека, измеренной методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с учетом пола и этнической принадлежности), является одной из терапевтических целей в переходный период. Рекомендации по выбору доз см. «Взрослые с ДГР» раздела 4.2.

При синдроме Шерешевского–Тернера рекомендуется доза 0,045 – 0,050 мг/кг/сут или 1,4 мг/м²/сут.

При синдроме Прадера–Вилли для увеличения роста и улучшения композиции тела у детей, рекомендуемая доза составляет 0,035 мг/кг/сут или 1,0 мг/м²/сут. Суточная доза препарата не должна превышать 2,7 мг. Лечение не должно назначаться детям, имеющим прибавку в росте менее 1 см в год, и с практически закрытыми эпифизарными зонами роста костей.

При ХПН, сопровождающейся задержкой роста у детей, рекомендуемая доза составляет 0,045 – 0,050 мг/кг/сут или 1,4 мг/м²/сут. При недостаточной динамике роста могут потребоваться более высокие дозы препарата. Пересмотр оптимальной дозы возможен через 6 месяцев лечения.

При нарушении роста у детей, рожденных с низкими для данного гестационного возраста показателями роста, рекомендуется доза 0,035 мг/кг/сут или 1,0 мг/м²/сут до момента достижения желаемого роста. Лечение должно быть прекращено, если после первого года терапии препаратом увеличение роста не превышает 1 см. Также терапия должна быть прекращена, если прибавка в росте не превышает 2 см в год, если обнаружено, что костный возраст > 14 лет (для девочек) или > 16 лет (для мальчиков) или наблюдаются закрытые зоны роста.

Таблица 1. Дозы препарата, рекомендуемые для детей

Показания	мг/кг массы тела/сут	мг/м ² поверхности тела/сут
ДГР	0,025–0,035	0,7–1,0
Синдром Прадера–Вилли	0,035	1,0
Синдром Шерешевского–Тернера	0,045–0,050	1,4
ХПН	0,045–0,050	1,4
Дети с низким ростом при рождении	0,035	1,0

Взрослые с ДГР

Если пациент продолжает лечение препаратом Омнитроп после лечения в детском возрасте, терапию следует начинать с дозы 0,2–0,5 мг в сутки. Эту дозу следует постепенно увеличивать или уменьшать в зависимости от концентрации ИФР - 1, а также клинического ответа и нежелательных реакций.

При развитии ДГР во взрослом возрасте лечение следует начинать с дозы 0,15 – 0,3 мг/сут с

последующим ее постепенным увеличением в зависимости от концентрации ИФР-1 в сыворотке крови. У пациентов с нормальной исходной концентрацией ИФР-1 доза препарата должна подбираться таким образом, чтобы значения ИФР-1 находились на верхней границе нормы, не выходя за пределы 2-х SD от среднего. Поддерживающая доза подбирается индивидуально, но, как правило, не превышает 1 мг/сут (3 МЕ/сут). Женщинам могут потребоваться более высокие дозы, чем мужчинам, так как у мужчин со временем наблюдается повышение чувствительности к ИФР - 1. В связи с этим у женщин, особенно получающих заместительную гормональную терапию пероральными препаратами эстрогенов, есть риск получать лечение соматропином в недостаточной дозе, в то время как мужчины могут получать лечение соматропином в избыточной дозе. Оптимальность дозы соматропина должна контролироваться каждые 6 месяцев.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам старше 60 лет терапию следует начинать со стартовой дозы 0,1–0,2 мг/сут, а затем медленно увеличивать до индивидуально необходимой. Следует применять минимальную эффективную дозу (редко более 0,5 мг).

Способ применения

Препарат Омнитроп следует вводить подкожно, медленно, 1 раз в сутки, предпочтительно на ночь перед сном. Следует регулярно менять места инъекций для профилактики развития липоатрофии.

Инструкция по применению ручки-инжектора представлена в картонной пачке для ручки-инжектора.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к соматропину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- активные злокачественные новообразования любой локализации (противоопухолевая терапия должна быть завершена до начала лечения соматропином; применение соматропина должно быть прекращено в случае появления признаков роста или рецидива опухоли);
- наличие признаков прогрессирования или рецидива опухоли головного мозга (гипофиза или, реже, других опухолей головного мозга); наличие таких опухолей должно быть исключено до начала терапии соматропином;
- urgentные состояния (в т.ч. в результате осложнений после операций на сердце и брюшной полости, множественных травм, острой дыхательной недостаточности);
- стимуляция роста у пациентов с закрытыми эпифизарными зонами роста;
- период новорожденности (в т.ч. недоношенные дети) в связи с наличием в составе бензилового спирта (только для дозировки 3,3 мг/мл).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Не следует превышать максимально рекомендованную суточную дозу соматропина (см. раздел 4.2).

Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, следует четко фиксировать торговое наименование и номер серии введенного биологического лекарственного препарата.

Острая недостаточность коры надпочечников

Лечение соматропином может привести к подавлению 11 β HSD-1 (11 - бетагидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа) и снижению концентраций кортизола в сыворотке крови. У пациентов, получающих лечение соматропином, может проявиться ранее не диагностированный центральный (вторичный) гипoadrenaлизм, и может потребоваться заместительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС). Кроме того, пациентам, получающим заместительную терапию ГКС по поводу ранее диагностированного гипoadrenaлизма, может потребоваться повышение поддерживающей или стрессовой дозы после начала терапии соматропином (см. раздел 4.5).

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 ГР и/или нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Чувствительность к инсулину

Соматропин может снижать чувствительность к инсулину. Пациентам с сахарным диабетом может потребоваться корректировка дозы инсулина после начала терапии соматропином. Состояние пациентов с сахарным диабетом, непереносимостью глюкозы или дополнительными факторами риска развития сахарного диабета следует тщательно контролировать во время терапии соматропином.

Функция щитовидной железы

В результате лечения соматропином активизируется переход гормона Т4 (тироксина) в Т3 (трийодтиронин) вне щитовидной железы, что может привести к снижению уровня Т4 и повышению концентрации Т3 в сыворотке крови. В то время как у большинства здоровых людей уровень периферических тиреоидных гормонов остается в пределах нормы, у пациентов с субклиническим гипотиреозом может развиваться гипотиреоз. В связи с этим мониторинг функции щитовидной железы должен проводиться у всех пациентов. Если гипотиреоз диагностирован, должна быть назначена или скорректирована заместительная терапия гормонами щитовидной железы. У пациентов с гипопитуитаризмом, получающих стандартную заместительную терапию, необходимо тщательно контролировать потенциальное влияние терапии гормоном роста на функцию щитовидной железы.

Опухоли

При ДГР, вызванном лечением злокачественного новообразования, рекомендуется обращать внимание на признаки рецидива злокачественного образования.

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 между лечением соматропином и рецидивом опухоли центральной нервной системы у взрослых пациентов.

Эпифизеолиз головки бедренной кости

У пациентов с эндокринными нарушениями, в том числе с ДГР, 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.

Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Сообщалось о доброкачественной внутричерепной гипертензии с отеком диска зрительного нерва у пациентов, получавших терапию соматропином. В случае сильной или повторяющейся головной боли, проблем со зрением, тошноты и/или рвоты рекомендуется оценка глазного дна с целью выявления отека диска зрительного нерва. Если отек зрительного нерва подтверждается, следует рассмотреть диагноз доброкачественной внутричерепной гипертензии и, при необходимости, прекратить лечение гормоном роста. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы дать конкретные рекомендации по продолжению лечения гормоном роста у пациентов с диагнозом «доброкачественная внутричерепная гипертензия» в анамнезе. Если лечение гормоном роста возобновляется, необходимо тщательно контролировать симптомы внутричерепной гипертензии.

Лейкоз

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

Антитела

У небольшой доли пациентов могут образовываться антитела к лекарственному препарату Омнитроп. Омнитроп вызывает образование антител примерно у 1 % пациентов. 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.

Панкреатит

У пациентов, получающих лечение соматропином, повышен риск развития панкреатита. Несмотря на то, что данное осложнение встречается редко, следует исключать панкреатит у пациентов с болями в животе, в особенности у пациентов детского возраста.

Острые критические состояния

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/сут) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (42 % и 19 % соответственно). Не установлена безопасность продолжения заместительной терапии соматропином в рамках зарегистрированных показаний у пациентов с перечисленными состояниями. Соответственно, соотношение потенциального риска и пользы продолжения лечения соматропином у пациентов в ургентном

состоянии должно быть тщательно оценено.

Лица пожилого возраста

Опыт применения у пациентов старше 80 лет ограничен. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к действию соматропина, и, следовательно, могут быть более склонны к развитию нежелательных реакций.

Лечение ДГР у пациентов с синдромом Прадера–Вилли

Пациентам с синдромом Прадера–Вилли необходимо сочетать лечение соматропином с диетой с ограничением калорий.

Сообщалось о случаях внезапного летального исхода во время лечения соматропином у детей 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 с одним или несколькими из указанных факторов риска могут подвергаться более высокому риску.

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 соматропином 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 соматропином, также должны контролировать свой вес и наблюдаться на предмет появления признаков респираторной инфекции, которую следует диагностировать как можно раньше и интенсивно лечить (см. раздел 4.3).

Опыт длительного лечения взрослых и пациентов с синдромом Прадера–Вилли ограничен.

Сколиоз

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

Рост ниже возрастной нормы

Перед началом лечения пациентов, имевших пренатальную задержку роста, следует исключить другие медицинские причины и методы лечения, которые могут объяснить нарушение роста.

У детей и подростков с ростом ниже возрастной нормы рекомендуется измерять уровень инсулина и глюкозы в крови натощак перед началом лечения, при дальнейшем лечении - ежегодно. У пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета (например, пациенты с соответствующим анамнезом, с ожирением, с тяжелой инсулинорезистентностью, акантоз нигриканс) следует проводить пероральную пробу с глюкозой (ПГТТ). При манифестном сахарном диабете не следует назначать соматропин.

У детей, имевших пренатальную задержку роста, рекомендуется проводить измерение концентрации сывороточного ИФР-1 до начала терапии соматропином и затем 2 раза в год. Если при повторных измерениях концентрации сывороточного ИФР-1 превышает +2 СО по сравнению с референсными значениями, соответствующими возрасту и пубертатному статусу, при

рассмотрении возможности корректировки дозы следует учитывать соотношение ИФР- 1/ИФРСБ-3.

Опыт начала лечения пациентов с ростом ниже возрастной нормы в период приближающегося полового созревания ограничен. Поэтому не рекомендуется начинать лечение в период приближающегося полового созревания. Опыт лечения пациентов с синдромом Сильвера–Рассела ограничен.

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

ХПН

При ХПН почечная функция должна быть ниже 50 % от нормы до начала терапии. 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 ХПН (включающее контроль ацидоза, гиперпаратиреоза и контроль питания), которое необходимо поддерживать во время лечения. При трансплантации почки лечение следует прекратить.

На сегодняшний день нет данных о конечном росте у пациентов с ХПН, получавших препараты соматропина.

Липоатрофия

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

Вспомогательные вещества

Омнитроп, 3,3 мг/мл, раствор для подкожного введения

Препарат содержит бензиловый спирт

Препарат Омнитроп содержит 13,50 мг бензинового спирта на 1,5 мл. Не рекомендуется к применению у новорожденных, в т. ч. у недоношенных детей. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Следует проинформировать пациента, что препарат не следует применять больше недели у маленьких детей (в возрасте менее 3 лет) в связи с возможным развитием токсических и аллергических реакций.

Беременных и кормящих грудью пациенток, пациентов с заболеваниями печени или почек следует проинформировать о том, что большие количества бензинового спирта могут накапливаться в организме и вызывать нежелательную реакцию, называемую «метаболическим ацидозом».

Препарат содержит натрий

Препарат Омнитроп содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1,5 мл, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Омнитроп, 6,7 мг/мл, раствор для подкожного введения

Препарат содержит натрий

Препарат Омнитроп содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1,5 мл, то есть, по сути,

«не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

ГКС ингибируют стимулирующее действие соматропина на процессы роста. У пациентов с дефицитом адренокортикотропного гормона (АКТГ) следует тщательно подбирать заместительную терапию ГКС, чтобы избежать ингибирующего влияния на рост.

ГР снижает превращение кортизона в кортизол, что может проявиться ранее не диагностированный центральный первичный гипoadренализм или привести к неэффективности малых доз ГКС при заместительной терапии.

Результаты исследования лекарственного взаимодействия у взрослых пациентов с недостаточностью ГР предполагают, что применение соматропина увеличивает клиренс лекарственных средств, метаболизируемых микросомальными изоферментами цитохрома P450 в печени, особенно тех, метаболизм которых осуществляется с помощью изофермента CYP3A4 – половых гормонов, ГКС, противосудорожных средств и циклоспорина, что может приводить к снижению их концентрации в плазме. Клиническая значимость этого воздействия пока не определена.

На эффективность препарата (в отношении конечного роста) также может оказывать влияние сопутствующая терапия другими гормонами, например, гонадотропином, анаболическими стероидами, эстрогенами и гормонами щитовидной железы (см. раздел 4.4).

У женщин, получающих пероральную заместительную терапию эстрогенами, для достижения цели лечения может потребоваться более высокая доза соматропина (раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении соматропина у беременных отсутствуют или очень ограничены. Клинических исследований безопасности применения соматропина у беременных не проводилось, в связи с чем не рекомендуется применение соматропина во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, не применяющих контрацепцию.

Лактация

Достоверных сведений о проникновении соматропина в грудное молоко человека нет. Всасывание интактного белка в желудочно-кишечном тракте ребенка крайне маловероятно. Тем не менее, применение соматропина в период грудного вскармливания требует соблюдения мер предосторожности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Особенностью пациентов с недостаточностью ГР является дефицит объема внеклеточной жидкости. При применении соматропина этот дефицит быстро устраняется. У взрослых пациентов часто наблюдаются нежелательные реакции (НР), связанные с задержкой жидкости, такие как периферические отеки, отек лица, ригидность конечностей, артралгия, миалгия и парестезия. Как правило, указанные НР от легкой до средней степени тяжести развиваются в течение первых месяцев терапии и проходят спонтанно или при снижении дозы соматропина. Вероятность этих реакций зависит от дозы препарата, возраста пациента и, вероятно, необратимо связана с возрастом при появлении недостаточности ГР. У детей эти НР наблюдаются нечасто.

Терапия соматропином приводила к повышению образования антител приблизительно у 1 % пациентов. Связывающая способность этих антител была низкой и не приводила к каким-либо клиническим проявлениям (см. раздел 4.4).

Резюме нежелательных реакций в форме таблицы

Возможные НР на фоне терапии соматропином распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Дети

Таблица 2. Табличный перечень нежелательных реакций у детей

Системно-органный класс	Частота
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	<u>Нечасто</u> : лейкоз ^{****}
Эндокринные нарушения	<u>Частота неизвестна</u> : гипотиреоз ^{**}
Нарушения метаболизма и питания	<u>Частота неизвестна</u> : сахарный диабет 2 типа
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Нечасто</u> : парестезия*, доброкачественная внутричерепная гипертензия <u>Частота неизвестна</u> : головная боль
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Нечасто</u> : зуд ^{**} , сыпь ^{**} , крапивница ^{**}
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	<u>Часто</u> : артралгия* <u>Нечасто</u> : миалгия* <u>Частота неизвестна</u> : скелетно-мышечная ригидность*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<u>Нечасто</u> : гинекомастия ^{**}

Общие нарушения и реакции в месте введения	<u>Часто:</u> реакция в месте введения** <u>Нечасто:</u> периферический отек* <u>Частота неизвестна:</u> отек лица*
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Частота неизвестна:</u> снижение уровня кортизола в плазме крови****

Взрослые

Таблица 3. Табличный перечень нежелательных реакций у взрослых

Системно-органный класс	Частота
Эндокринные нарушения	<u>Частота неизвестна:</u> гипотиреоз*****
Нарушения метаболизма и питания	<u>Частота неизвестна:</u> сахарный диабет 2 типа
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Часто:</u> парестезия*, синдром карпального канала. <u>Частота неизвестна:</u> доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Частота неизвестна:</u> сыпь**, крапивница**, зуд**
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	<u>Очень часто:</u> артралгия* <u>Часто:</u> миалгия*, скелетно-мышечная ригидность*.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<u>Нечасто:</u> гинекомастия**
Общие нарушения и реакции в месте введения	<u>Очень часто:</u> периферический отек* <u>Частота неизвестна:</u> отек лица*, реакция в месте введения***
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Частота неизвестна:</u> снижение уровня кортизола в плазме крови****

Общее примечание для Таблицы 2 и 3:

* Как правило, данные нежелательные реакции степени тяжести от легкой до умеренной, возникают в течение первых месяцев лечения и проходят спонтанно или при снижении дозы. Частота данных нежелательных реакций связана с введенной дозой, возрастом пациентов и, возможно, обратно пропорциональна возрасту пациентов в начале дефицита гормона роста.

** Нежелательная реакция на препарат, выявленная в пострегистрационный период.

*** Сообщалось о транзиторных реакциях в месте инъекции у детей.

**** Клиническое значение неизвестно.

***** Сообщалось у детей с дефицитом гормона роста, которых лечили соматропином, но, по-видимому, частота возникновения аналогична частоте у детей без дефицита гормона роста.

***** Нежелательная реакция на препарат, выявленная в пострегистрационный период. Неизвестно, появляется ли она у взрослых.

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение концентрации кортизола в плазме крови

Отмечалось, что соматропин снижает концентрацию кортизола в плазме крови, возможно, путем воздействия на белки-переносчики или увеличения печеночного клиренса. Клиническая значимость данных наблюдений неизвестна, тем не менее заместительная терапия ГКС должна быть оптимизирована перед применением соматропина.

Синдром Прадера–Вилли

Во время пострегистрационных исследований отмечались случаи внезапной смерти у пациентов с синдромом Прадера–Вилли, получавших терапию соматропином, однако, причинно-следственная связь установлена не была.

Лейкоз

Во время пострегистрационных исследований при применении соматропина сообщалось о случаях развития лейкоза у детей с ДГР. Однако нет доказательств повышения риска развития лейкоза без предрасполагающих факторов, таких как лучевая терапия головного мозга или области головы.

Эпифизеолиз головки бедренной кости и болезнь Легга–Кальве–Пертеса

У детей, получающих терапию соматропином, сообщалось о развитии эпифизеолиза головки бедренной кости и болезни Легга–Кальве–Пертеса. Эпифизеолиз головки бедренной кости чаще развивается на фоне эндокринных нарушений, а болезнь Легга–Кальве–Пертеса более часто встречается у пациентов с низким ростом. Однако неизвестно, встречаются ли эти патологии чаще при лечении соматропином. Следует рассмотреть вероятность этих диагнозов у ребенка при дискомфорте или боли в области тазобедренного или коленного суставов.

Другие нежелательные реакции

Другими НР, которые могут быть связаны с применением соматропина, являются возможная гипергликемия, вызванная снижением чувствительности к инсулину, снижение плазменной концентрации свободного тироксина и доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Также описано развитие аллергических реакций, включая кожную сыпь и зуд, прогрессирование сколиоза, головная боль, бессонница, глюкозурия, снижение концентрации Т4 и увеличение концентрации Т3 в плазме крови, хромота. Имеются сообщения о развитии отека диска зрительного нерва, панкреатита у детей (см. также раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

E-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая передозировка соматропина может привести к гипогликемии и затем к гипергликемии. Продолжительная передозировка может проявиться клиническими симптомами, связанными с избытком человеческого ГР (акромегалия, гигантизм).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны передней доли гипофиза и их аналоги; соматропин и его агонисты.

Код АТХ: N01AC01

Омнитроп является биоаналогичным лекарственным препаратом.

Механизм действия

Действующим веществом препарата Омнитроп является соматропин – аналог человеческого ГР, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты). Соматропин представляет собой анаболический пептид, состоящий из 191 аминокислоты, стабилизированный двумя дисульфидными мостиками. Соматропин оказывает выраженное влияние на метаболизм жиров, белков и углеводов. У детей с ДГР соматропин стимулирует рост костей скелета в длину, воздействуя на пластинки эпифиза трубчатых костей. И у взрослых, и у детей соматропин способствует нормализации структуры тела посредством увеличения мышечной массы и снижения жировой массы тела. Особенно чувствительна к действию соматропина висцеральная жировая ткань. Помимо усиления липолиза, соматропин снижает поступление триглицеридов в жировые отложения организма. Под действием соматропина повышается концентрация ИФР-1 и связывающего его белка (ИФРСБ-3, инсулиноподобного фактора роста связывающий белок).

Фармакодинамические эффекты

Помимо вышеперечисленного, соматропин оказывает следующее фармакологическое действие:

Обмен жиров

Соматропин активирует рецепторы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печени и изменяет профиль липидов и липопротеидов в крови. В общем, применение соматропина у пациентов с ДГР приводит к снижению в крови ЛПНП и аполипопротеида В. Также наблюдается снижение концентрации холестерина.

Обмен углеводов

Соматропин повышает высвобождение инсулина, но концентрация глюкозы натощак обычно не изменяется. У детей с гипопитуитаризмом возможно развитие гипогликемии натощак. Это состояние обратимо при введении соматропина.

Водно-минеральный обмен

ДГР ассоциируется с уменьшением объема плазмы и внеклеточной жидкости. Применение соматропина приводит к быстрому увеличению обоих параметров. Соматропин способствует задержке натрия, калия и фосфора.

Метаболизм костной ткани

Соматропин стимулирует костный метаболизм. Длительное лечение соматропином детей с ДГР и остеопорозом приводит к нормализации минерального состава и плотности костей.

Физическая активность

Длительная заместительная терапия соматропином приводит к увеличению мышечной силы и физической выносливости.

Повышается также сердечный выброс, хотя механизм этого действия до конца не ясен. Снижение периферического сосудистого сопротивления, возможно, частично объясняет это действие соматропина.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических испытаниях низких от рождения детей/подростков с ростом ниже возрастной нормы – SGA (small for gestational age, маленькие для гестационного возраста) дозы 0,033 и 0,067 мг/кг массы тела в день использовались для лечения до тех пор, пока не был достигнут окончательный рост. У 56 пациентов, которых непрерывно лечили и которые достигли (почти достигли) окончательного роста, среднее изменение от роста в начале лечения было +1,90 SDS (standard deviation score, коэффициент стандартного отклонения) при введении соматропина в дозе 0,033 мг/кг массы тела в день, и + 2,19 SDS (0,067 мг/кг массы тела в день). Данные литературы по поводу нелеченых от рождения детей с ростом, ниже возрастной нормы, указывают на поздний рост в пределах 0,5 SDS. Долгосрочные данные по безопасности все еще ограничены.

Опыт пострегистрационных исследований:

Международное, неинтервенционное, неконтролируемое, продольное, открытое многоцентровое, с участием добровольцев, пострегистрационное исследование безопасности категории 3, спланированное для регистрации данных о безопасности и эффективности 7359 детей, получавших соматропин по различным показаниям, было проведено компанией Sandoz в период с 2006 по 2020 год в 11 европейских странах, в Северной Америке, Канаде, Австралии и Тайване.

Основными педиатрическими показаниями были: GHD (57,9%), нарушение роста у детей/подростков с SGA (26,6%), нарушение роста, связанное с синдромом Тернера (4,9%), идиопатическая низкорослость (3,3%), СПВ (3,2%) и нарушение роста, связанное с хронической почечной недостаточностью (1,0%). Большинство пациентов ранее не лечились рекомбинантным человеческим гормоном роста (рчГР) (86,0%). По всем показаниям наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) с подозрением на причинно-следственную связь с лечением соматропином у пациентов были головная боль (1,6%), боль в месте инъекции (1,1%), гематома в месте инъекции (1,1%) и артралгия (0,6%), оцененные в группе 7359 педиатрических пациентов.

Большинство НЯ, оцененных как связанные с лечением соматропином, ожидалось на основании общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) и известны для данного класса молекул (гормон роста). Интенсивность большинства НЯ была легкой или умеренной.

Результаты эффективности, оцененные на 6589 педиатрических пациентах (популяция оценки эффективности состояла из 5671 наивного пациента, 915 предварительно получавших рчГР и 3 пациентов с отсутствующей информацией до лечения), показывают, что лечение соматропином было эффективным и привело к значительному догоняющему росту, который согласуется с данными, полученными в обсервационных исследованиях других одобренных препаратов рчГР: медиана SDS роста эффективно увеличилась с -2,64 в начале исследования до -1,97 через 1 год и до -0,98 после 5 лет лечения у ранее не получавших лечения пациентов, а у предварительно леченных пациентов медиана SDS роста увеличилась с -1,49 до -1,21 через 1 год и до -0,98 через 5 лет лечения соматропином. 1628/6589 (24,7%) пациентов достигли конечного роста по мнению врача (наивные: 1289/5671, 22,7%); предварительно получавших рчГР: 338/915, 36,9%. Медиана (диапазон) конечного SDS роста у наивных пациентов -1,51 (от -9,3 до 2,7) и -1,43 (от -8,7 до 2,1) у предварительно леченных пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После подкожного введения биодоступность соматропина составляет примерно 80 % как у здоровых людей, так и у пациентов с ДГР. При подкожном введении препарата соматропина в дозе 5 мг здоровым добровольцам, максимальная концентрация соматропина в плазме (C_{max}) и время достижения C_{max} (t_{max}) составляли, соответственно, 72 ± 28 мкг/л и $4,0 \pm 2,0$ часа.

Элиминация

Средний период полувыведения соматропина после внутривенного введения взрослым пациентам с ДГР составляет около 0,4 часа. Тем не менее после подкожного введения период полувыведения препарата достигает 3 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Абсолютная биодоступность соматропина после подкожного введения не различается у мужчин и женщин.

Нет данных о влиянии на фармакокинетические параметры соматропина возраста, расы, нарушения функции печени, почек или сердца.

Особые группы пациентов

Абсолютная биодоступность соматропина после подкожного применения у мужчин и женщин, по-видимому, одинакова.

Информация о фармакокинетике соматропина в пожилом возрасте и у детей, у разных рас и у пациентов с почечной, печеночной или сердечной недостаточностью либо отсутствует, либо является неполной.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях подострой токсичности и местной переносимости соматропина клинически значимых эффектов не наблюдалось.

В других исследованиях общей токсичности, местной переносимости и репродуктивной

токсичности соматропина не наблюдалось клинически значимых эффектов.

Исследования генотоксичности соматропина *in vitro* и *in vivo* в отношении генных мутаций и индукции хромосомных aberrаций были отрицательными.

Повышенная ломкость хромосом наблюдалась в одном *in vitro* исследовании лимфоцитов, взятых у пациентов после длительного лечения соматропином и после добавления радиомиметического препарата блеомицина. Клиническое значение этого открытия неясно.

В другом исследовании соматропина не было обнаружено увеличения числа хромосомных аномалий в лимфоцитах пациентов, получавших длительную терапию соматропином.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Омнитроп, 3,3 мг/мл, раствор для подкожного введения

- натрия гидрофосфата гептагидрат,
- натрия дигидрофосфата дигидрат,
- полоксамер,
- бензиловый спирт (консервант),
- маннитол,
- фосфорная кислота,
- натрия гидроксид,
- вода для инъекций.

Омнитроп, 6,7 мг/мл, раствор для подкожного введения

- натрия гидрофосфата гептагидрат,
- натрия дигидрофосфата дигидрат,
- полоксамер,
- фенол (консервант),
- глицин,
- фосфорная кислота,
- натрия гидроксид,
- вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Омнитроп, 3,3 мг/мл (картридж 5 мг/1,5 мл): 2 года.

Омнитроп, 6,7 мг/мл (картридж 10 мг/1,5 мл): 1,5 года.

После первого вскрытия

После первого вскрытия картридж следует оставить в ручке-инжекторе и использовать содержимое не более чем в течение 28 суток. Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от воздействия света.

Условия хранения лекарственного препарата после вскрытия приведены в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1,5 мл лекарственного препарата в картриджи из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I (Евр. Ф.), укупоренные силиконизированным бромбутилкаучуковым штоком-поршнем с одной стороны и комбисилом (алюминиевым колпачком с бромбутилкаучуковой прокладкой) с другой.

По 1, 5 или 10 картриджей помещают в контурную упаковку из прозрачного бесцветного листового пластика (коррекс). По одному коррексу вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д.

Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д.д.» (Словения) в Республике Беларусь;

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 3, помещение 49;

Телефон: +375 (17) 370 16 20;

Факс: +375 (17) 370 16 21.

E-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005473)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Омнитроп доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного экспертного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).