Генотропин (Genotropin)

Препарат соматотропного гормона. Представляет собой синтезированный с помощью рекомбинантных технологий соматропин, идентичный человеческому гормону роста.

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Генотропин®

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого цвета; растворитель — прозрачная бесцветная жидкость.

	1 картридж	1 мл готового р-ра
соматропин рекомбинантный	18.4 МЕ (6.1 мг)	16 МЕ (5.3 мг)

Вспомогательные вещества: глицин, маннитол, натрия дигидрофосфат безводный, натрия гидрофосфат безводный.

Состав растворителя: м-крезол, маннитол, вода д/и.

Картриджи двухсекционные для инъекторов Генотропин® Пен 5.3 с растворителем (1) — пачки картонные.

Картриджи двухсекционные для инъекторов Генотропин® Пен 5.3 с растворителем (5) — пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого цвета; растворитель — прозрачная бесцветная жидкость.

	1 картридж	1 мл готового р-ра
соматропин рекомбинантный	41.4 МЕ (13.8 мг)	36 МЕ (12 мг)

Вспомогательные вещества: глицин, маннитол, натрия дигидрофосфат безводный, натрия гидрофосфат безводный.

Состав растворителя: м-крезол, маннитол, вода д/и.

Картриджи двухсекционные для инъекторов Генотропин® Пен 12 с растворителем (1) — пачки картонные.

Картриджи двухсекционные для инъекторов Генотропин® Пен 12 с растворителем (5) — пачки картонные. **Клинико-фармакологическая группа:** Рекомбинантный соматотропный гормон **Фармако-терапевтическая группа:** Соматотропный гормон

Фармакологическое действие

Препарат соматотропного гормона. Представляет собой синтезированный с помощью рекомбинантных технологий соматропин, идентичный человеческому гормону роста.

У детей с недостаточностью эндогенного гормона роста и синдромом Прадера-Вилли соматропин усиливает и ускоряет линейный рост скелета.

Как у взрослых, так и у детей соматропин поддерживает нормальную структуру тела, стимулируя рост мышц и способствуя мобилизации жира. Особенно чувствительна к соматропину висцеральная жировая ткань. Помимо стимуляции липолиза, соматропин уменьшает поступление триглицеридов в жировые депо. Соматропин увеличивает концентрацию инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-1) и ИРФ-связывающего белка (ИРФСБ-3) в сыворотке крови.

Кроме того, препарат оказывает влияние на жировой, углеводный и водно-солевой обмен.

Соматропин стимулирует рецепторы печени к ЛПНП и воздействует на профиль липидов и липопротеидов в сыворотке. В целом, назначение соматропина пациентам с дефицитом гормона роста приводит к снижению концентрации ЛПНП и аполипопротеина В в сыворотке крови. Также может наблюдаться снижение уровня общего холестерина.

Соматропин увеличивает уровень инсулина, однако при этом уровень глюкозы натощак обычно не изменяется. У детей с гипопитуитаризмом может наблюдаться гипогликемия натощак, купирующаяся на фоне приема

препарата.

Соматропин восстанавливает объем плазмы и тканевой жидкости, сниженный при недостатке гормона роста; способствует задержке натрия, калия и фосфора.

Соматропин стимулирует костный метаболизм. У больных с дефицитом гормона роста и остеопорозом продолжительное лечение соматропином приводит к восстановлению минерального состава и плотности костей.

Лечение соматропином увеличивает мышечную силу и физическую выносливость.

Соматропин также увеличивает сердечный выброс, однако механизм этого эффекта пока не выяснен. Определенную роль в этом может играть уменьшение периферического сосудистого сопротивления.

У пациентов с недостаточностью гормона роста может наблюдаться снижение умственных способностей и изменения психического статуса. Соматропин повышает жизненный тонус, улучшает память и влияет на баланс нейротрансмиттеров в головном мозге.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Как у здоровых лиц, так и у пациентов с недостаточностью гормона роста всасывается примерно 80% п/к введенного Генотропина. После п/к введения препарата в дозе 0.1 МЕ/кг массы тела C_{max} составляет 13-35 нг/мл и достигается через 3-6 ч.

V_d составляет 0.5-2.1 л/кг.

Метаболизм и выведение

Биотрансформируется в почках и печени. Средний $T_{1/2}$ после в/в введения Генотропина у пациентов с недостаточностью гормона роста составляет около 0.4 ч. При п/к введении препарата $T_{1/2}$ достигает 2-3 ч. Наблюдаемая разница, вероятно, связана с более медленным всасыванием препарата при

п/к инъекции. Около 0.1% введенного препарата в неизмененном виде выводится с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Абсолютная биодоступность Генотропина при п/к введении одинакова у лиц мужского и женского пола.

Показания препарата Генотропин®

Для детей

- нарушение роста при недостаточной секреции гормона роста;
- нарушение роста при синдроме Шерешевского-Тернера;
- нарушение роста при хронической почечной недостаточности;
- внутриутробная задержка роста;
- синдром Прадера-Вилли.

Для взрослых

- подтвержденная недостаточность гормона роста.

Режим дозирования

Дозу препарата следует подбирать индивидуально. Препарат вводят п/к, с целью предотвращения липоатрофии следует менять места введения препарата.

Рекомендуемые дозы для **детей** представлены в таблице

Показания	**Суточная доза**			
мг/кг массы тела	**МЕ/кг массы тела**	**мг/м^2 площади поверхности тела**	**МЕ/м^2 площади поверхности тела**	
Недостаточная секреция гормона роста	0.025 — 0.035	0.07-0.1	0.7-1.0	2.1-3.0

Синдром Шерешевского-Тернера	0.045-0.05	0.14	1.4	4.3
Хроническая почечная недостаточность	0.045-0.05	0.14	1.4	4.3
Синдром Прадера-Вилли	0.035	0.1	1.0	3.0
Внутриутробная задержка роста	0.033-0.067	0.1-0.2	1.0-2.0	3.0-6.0

Начальная доза для **взрослых** с *недостаточностью гормона роста* составляет 0.15-0.3 мг (0.45-0.9 МЕ)/сут. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально в соответствии с возрастом и полом. Она редко превышает 1.3 мг (4 МЕ)/сут. Женщинам может потребоваться более высокая доза, чем мужчинам. Поскольку с возрастом нормальная физиологическая выработка гормона роста снижается, доза соответственно возрасту может быть уменьшена.

Клинические и побочные эффекты, а также определение уровня ИФР-1 в сыворотке крови могут использоваться как руководство при подборе дозы.

Генотропин® 5.3 мг (16 МЕ) и 12 мг (36 МЕ) вводят п/к с помощью инъекторов Генотропин® Пен 5.3 и Генотропин® Пен 12 соответственно. После того как картридж вставлен в инъектор разведение препарата происходит автоматически. При разведении препарата раствор нельзя встряхивать.

Побочное действие

Побочные эффекты, обусловленные задержкой жидкости: у взрослых (>1% и <10%) — периферические отеки, пастозность нижних конечностей, артралгии, миалгии и парестезии. Эти явления обычно выражены слабо или умеренно, проявляются в течение первых месяцев лечения и убывают самопроизвольно или после уменьшения дозы препарата. Частота этих побочных эффектов зависит от дозы Генотропина, возраста пациентов и, возможно, обратно пропорциональна возрасту, в котором возникла недостаточность гормона роста. У детей данные побочные эффекты редки (>0.1% и <1%).

Со стороны ЦНС: редко (>0.01% и <0.1%) — доброкачественная

внутричерепная гипертензия, возможно развитие отека зрительного нерва.

Со стороны эндокринной системы: редко (>0.01% и <0.1%) — развитие сахарного диабета типа 2. Также выявляется снижение уровня кортизола в сыворотке. Клиническая значимость этого явления представляется ограниченной.

Со стороны костно-мышечной системы: вывихи и подвывихи головки бедра, сопровождающиеся прихрамыванием, болью в бедре и колене; у пациентов с синдромом Прадера-Вилли возможно развитие сколиоза (т.к. Генотропин® усиливает скорость роста); очень редко — миозит, который может быть вызван действием консерванта m-крезола, входящего в состав Генотропина.

Аллергические реакции: кожная сыпь и зуд.

Местные реакции: в месте инъекции (>1% и <10%) — сыпь, зуд, болезненность, онемение, гиперемия, припухлость, липоатрофия.

Прочие: в единичных случаях (<0.01%) — развитие лейкоза у детей, однако частота возникновения лейкемии не отличается от таковой у детей без дефицита гормона роста.

Противопоказания к применению

- наличие симптомов опухолевого роста, включая неконтролируемый рост доброкачественной внутричерепной опухоли (противоопухолевая терапия должна быть завершена до начала лечения Генотропином);
- критическое состояние, остро развившееся у пациентов в результате операции на открытом сердце или брюшной полости, множественной травмы и острой дыхательной недостаточности;
- тяжелые формы ожирения (соотношение масса тела/рост превышает 200%) или тяжелые респираторные нарушения у пациентов с синдромом Прадера-Вилли;
- закрытие зон роста эпифизов трубчатых костей;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С осторожностью следует назначать препарат при сахарном диабете, внутричерепной гипертензии, гипотиреозе.

Применение при беременности и кормлении грудью

Клинический опыт применения Генотропина при беременности ограничен. Поэтому при беременности следует четко оценить необходимость назначения препарата и возможный риск, связанный с этим. При нормальном протекании беременности уровень гипофизарного гормона роста заметно снижается после 20 недели, замещаясь почти полностью плацентарным к 30 неделе, в связи с чем необходимость продолжения заместительной терапии Генотропином в III триместре беременности представляется маловероятной.

Экспериментальные исследования на животных не выявили негативного влияния на плод, из чего однако не следует, что аналогичные результаты будут получены при применении Генотропина у человека.

Достоверные сведения о выведении соматропина с грудным молоком отсутствуют, однако в любом случае, всасывание интактного белка в ЖКТ ребенка крайне маловероятно.

Применение при нарушениях функции почек

Лечение Генотропином назначают только тем больным с хронической почечной недостаточностью, у которых функция почек снижена более чем на 50%. Для подтверждения нарушений роста данный показатель следует контролировать в течение года. Во время лечения Генотропином следует продолжать проведение консервативного лечения почечной недостаточности. Лечение должно быть прекращено при трансплантации почки.

Применение у детей

Рекомендуемые дозы для **детей** представлены в таблице

Показания	**Суточная доза**			
мг/кг массы тела	**МЕ/кг массы тела**	**мг/м^2 площади поверхности тела**	**МЕ/м^2 площади поверхности тела**	
Недостаточная секреция гормона роста	0.025 — 0.035	0.07-0.1	0.7-1.0	2.1-3.0
Синдром Шерешевского-Тернера	0.045-0.05	0.14	1.4	4.3
Хроническая почечная недостаточность	0.045-0.05	0.14	1.4	4.3
Синдром Прадера-Вилли	0.035	0.1	1.0	3.0
Внутриутробная задержка роста	0.033-0.067	0.1-0.2	1.0-2.0	3.0-6.0

Особые указания

Если в ходе заместительной терапии Генотропином по какой-либо причине возникает критическое состояние, до продолжения лечения следует оценить соотношение риск/польза у конкретного пациента.

Отмечались случаи смертельных исходов на фоне использования гормона роста у детей с синдромом Прадера-Вилли с одним или более из следующих факторов риска: тяжелая форма ожирения, респираторные нарушения, апноэ во сне или не идентифицированные респираторные инфекции. Другим возможным фактором риска может быть мужской пол пациента. Пациенты с синдромом Прадера-Вилли должны быть обследованы на предмет обструкции верхних дыхательных путей. Если в течение лечения возникают признаки обструкции верхних дыхательных путей (включая появление и/или усиление храпа, обструктивное апноэ или похожие клинические симптомы),

лечение следует прекратить. Все пациенты с синдромом Прадера-Вилли должны быть обследованы на предмет наличия апноэ во сне и находиться под тщательным наблюдением в случае подозрения. У этих пациентов также необходимо контролировать массу тела и симптомы респираторных инфекций, при развитии которых следует как можно раньше начать максимально активную терапию.

В результате лечения Генотропином активизируется переход гормона T_4 в T_3, что приводит к снижению концентрации T_4 и увеличению концентрации T_3 в сыворотке крови. Обычно уровень этих гормонов в периферической крови остается в пределах нормы. Однако данный эффект Генотропина может вызвать гипотиреоз у пациентов со скрытой субклинической формой центрального гипотиреоза. Рекомендуется исследовать функцию щитовидной железы после начала лечения Генотропином и после изменения его дозы.

При вторичной недостаточности гормона роста, обусловленной лечением злокачественного новообразования, рекомендуется более тщательное наблюдение на предмет развития симптомов рецидива опухоли.

Лечение Генотропином назначают только тем больным с хронической почечной недостаточностью, у которых функция почек снижена более чем на 50%. Для подтверждения нарушений роста данный показатель должен контролироваться в течение года. Во время лечения Генотропином следует продолжать проведение консервативного лечения почечной недостаточности. Лечение должно быть прекращено при трансплантации почки.

Генотропин® может снижать чувствительность периферических рецепторов к инсулину и, следовательно, пациенты, перед началом применения Генотропина должны быть обследованы на предмет снижения толерантности к глюкозе. Риск развития сахарного диабета типа 2 во время лечения Генотропином наиболее велик у пациентов с другими факторами риска, такими как избыточная масса тела, случаи сахарного диабета среди родственников, терапия ГКС или ранее известное нарушение толерантности к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом на фоне лечения Генотропином может потребоваться изменение дозы гипогликемических препаратов.

В случае развития миалгии или повышенной болезненности в месте инъекции Генотропина следует предположить развитие миозита. В случае подтверждения диагноза необходимо использовать форму соматропина без *m*-крезола.

Вывихи и подвывихи головки бедра (прихрамывание, боль в бедре и колене) могут более часто отмечаться у больных с эндокринными расстройствами, включая дефицит гормона роста. Дети, получающие гормон роста, у которых отмечается хромота, должны быть тщательно обследованы.

В случае развития на фоне приема Генотропина тяжелых или повторяющихся головных болей, нарушения зрения, тошноты и/или рвоты, рекомендуется исследование глазного дна на предмет выявления отека диска зрительного нерва. В случае подтверждения отека диска зрительного нерва следует предположить наличие доброкачественной внутричерепной гипертензии. При необходимости лечение Генотропином следует временно прекратить. При возобновлении лечения необходим тщательный контроль состояния пациента.

Возможно образование антител к препарату, исследование титра антител к соматропину следует проводить в случаях отсутствия терапевтического ответа.

Препарат не эффективен, если в организме не синтезируются факторы роста или отсутствуют рецепторы к факторам роста.

У пациента перед разведением препарат может храниться в течение 1 месяца при комнатной температуре (не выше 25°С).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Генотропин® не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

Передозировка

Случаи передозировки препарата Генотропин® неизвестны.

Симптомы: при острой передозировке возможны гипогликемия, а затем гипергликемия. Длительная передозировка может проявиться известными симптомами избытка человеческого гормона роста (акромегалия, гигантизм).

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Лекарственное взаимодействие

ГКС при совместном применении снижают стимулирующее влияние Генотропина на процесс роста.

При одновременном применении Генотропина с тироксином может развиться умеренный гипертиреоз.

Генотропин (Genotropin) при одновременном применении может увеличивать клиренс соединений, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (половых гормонов, кортикостероидов, противосудорожных препаратов, циклоспорина). Клиническая значимость данного эффекта не изучена.

Условия хранения препарата Генотропин®

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, темном месте при температуре от 2° до 8 °C.

Срок годности препарата Генотропин®

Срок годности — 3 года.

Готовый раствор может храниться в холодильнике (при температуре от 2° до 8 °C) в течение 4 недель. Не допускать замораживания ни картриджа, ни готового раствора.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.