

# Somatropina

Scheda di valutazione delle equivalenze redatta dal gruppo di lavoro AVEN sull'ormone somatropo\*  
Recepita e aggiornata dal gruppo regionale della Regione Emilia Romagna \*\*

## SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>TUBO-FIALE MONODOSE da ricostituire</b>	<b>Genotropin Mini-Quick</b> (monodose)  Pfizer  Tecnica di produzione : DNA ric. da culture di E-coli	<b>0,2- 0,4- 0,6-0,8- 1,0 mg</b> in confezione da 7 tubo-fiale in siringhe monodose + 7 aghi  <b>1,2- 1,4- 1,6- 1,8- 2,0 mg</b> in confezione da 4 tubo-fiale in siringhe monodose + 4 aghi  SOTTOCUTE	Tubo-fiala di vetro a due scomparti .  Dopo ricostituzione il contenuto in somatropina è sciolto in 0,25 ml di solvente	<b>Scomparto anteriore:</b> glicina, sodio fosfato monobasico anidro, sodio fosfato bibasico anidro  <b>Scomparto posteriore:</b> acqua p.p.i. mannitolo	<b>Confezione integra:</b> validità 2 anni se conservata da +2 a +8 C. Se conservato non oltre i 25°C è stabile per 6 mesi; dopo non può più essere rimesso in frigorifero.  <b>Soluzione ricostituita:</b> stabile per 24 ore se conservata da +2 a +8 C. Non congelare	Avvitare il pistone filettato della tubo-fiala verso l'interno in modo che il solvente si mescoli con la polvere nella fiala a due scomparti. L'ago per iniezione va avvitato prima della ricostituzione. Non agitare perchè il prodotto potrebbe denaturarsi; iniettare solo soluzioni limpide. La Ditta fornisce anche un dispositivo (ZIPTIT, non inserito nella confezione, di uso complesso non pubblicizzato) che consente l'iniezione senza ago. <b>In realtà il dispositivo ZIPTIP non è disponibile</b>	<b>BAMBINI</b> Disturbi di crescita dovuti a: • <b>insufficiente increzione di ormone somatotropo</b> • <b>Sindrome di Turner</b> • <b>insufficienza renale cronica</b> <b>Sindrome di Prader-Willi</b> per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di Sindrome di Prader-Willi deve essere confermata da appropriati test genetici. Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in score della deviazione standard (SDS) < -2.5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno presentato il recupero della crescita (SDS della velocità di crescita < 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi  <b>ADULTI</b> Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita. I pazienti con grave deficit di ormone della crescita in età adulta sono definiti come pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria nota e almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina.

**SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>TUBO-FIALE MONODOSE da ricostituire e inserire in penne</b>	<b>Genotropin pen</b> (multidose)  Pfizer  Tecnica di produzione : DNA ric.da culture di E-coli	<b>5,3 mg 12mg (C)</b> in confezione da 1 tubo-fiala in un dispositivo per iniezione  somministrazione  SOTTOCUTE e INTRAMUSCOLO  1 dispositivo per ogni dosaggio per 5,3 mg scatti da 0,1 ml per 12 mg scatto da 0,2 ml	Tubofiala di vetro a due scomparti in un dispositivo per iniezione.  Dopo ricostituzione il contenuto in somatropina è sciolto in 1 ml di solvente	<b>Scomparto anteriore:</b> glicina, sodio fosfato monobasico anidro, sodio fosfato bibasico anidro mannitolo  <b>Scomparto posteriore:</b> acqua p.p.i. m-cresolo mannitolo	<b>Confezione integra:</b> validità 2 anni se conservata da +2 a +8 C. Se conservato non oltre i 25°C è stabile per 1 mese.  <b>Soluzione ricostituita:</b> stabile per 3-4 settimane se conservata da +2 a +8 C. Non congelare	Inserire la tubo-fiala nel dispositivo per iniezione e avvitare in modo da miscelare il solvente e la polvere. L'ago per iniezione va avvitato prima della ricostituzione. Non agitare perchè il prodotto potrebbe denaturarsi; iniettare solo soluzioni limpide. Il prodotto può essere somministrato anche usando dispositivi per iniezione privi di ago (JETEX per adulti o ZIPTIP per adulti e bambini) che non sono inclusi nella confezione ma sono da richiedere alla Ditta. <b>In realtà tali dispositivi non sono disponibili</b>	<i>Vedi indicazioni registrate per Tubo-fiale monodose da ricostituire (Genotropin Mini-Quick, pag.1)</i>

**SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>CARTUCCE MULTIDOSE da inserire nella penna</b>	<p><b>Norditropin Simplexx</b> (multidose già in soluzione)</p> <p>Novo Nordisk</p> <p>Tecnica di produzione: DNA ric. da culture di E-coli</p>	<p><b>5 mg/1,5ml</b> <b>10mg/1,5ml (C)</b> <b>15mg/1,5ml (C)</b></p> <p>contenuti ciascuno, già in formulazione iniettabile, in una cartuccia</p> <p>SOTTOCUTE</p>	<p>Cartuccia di vetro incolore chiusa in fondo da uno stantuffo di gomma e nella parte superiore con un disco di gomma sigillato con una ghiera di alluminio dotata di cappuccio colorato (giallo, verde e blu per distinguere i 3 dosaggi disponibili).</p> <p>Il farmaco nei 3 dosaggi è sciolto in <b>1,5 ml</b> di solvente</p>	<p><b>Soluzione pronta:</b> mannitolo, istidina, poloxamer 188, fenolo, acqua p.p.i.</p>	<p><b>Confezione integra:</b> validità 2 anni se conservata da +2 a +8 C.</p> <p>Dopo la prima apertura: stabile per 28 giorni se conservato da +2 a +8 C.</p> <p>O per 21 giorni se a temperatura non superiore ai 25°C</p> <p>Non congelare</p>	<p>La cartuccia <b>deve essere utilizzata esclusivamente con la NordiPen adatta</b> (rispettivamente per 5, 10, 15 mg)</p> <p>Esiste una penna per ogni dosaggio</p>	<p><b>BAMBINI</b> Deficit staturale dovuto a <b>carenza di ormone somatotropo</b>. Deficit staturale nelle bambine dovuto a disgenesia gonadica (Sindrome di Turner). Deficit staturale in soggetti prepuberi dovuto a <b>insufficienza renale cronica</b>. Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in score della deviazione standard (SDS) &lt; -2.5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS &lt; -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno presentato il recupero della crescita (SDS della velocità di crescita &lt; 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi</p> <p><b>ADULTI</b> <b>Grave insufficienza di ormone della crescita in soggetti affetti da una patologia ipotalamo-ipofisaria nota</b> (deficit di un asse escluso quello della prolattina) dimostrata da due test di stimolo provocativo dopo aver intrapreso una terapia sostitutiva corretta per gli altri deficit ormonali esistenti.</p>

**SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>CARTUCCE MULTIDOSE da inserire nella penna</b>	<b>Nutropin Aq</b> (multidose già in soluzione)  Ipsen  Tecnica di produzione: DNA ric. da culture di E-coli	<b>10mg</b> in confezione da 1 cartuccia  SOTTOCUTE	Cartuccia di vetro incolore contenente il principio attivo già in soluzione iniettabile.  Il farmaco è sciolto in <b>2 ml</b> di solvente	<b>Soluzione pronta:</b> cloruro di sodio, fenolo, polisorbato 20, citrato di sodio e acido citrico anidro, acqua p.p.i.	<b>Confezione integra:</b> validità 2 anni se conservata da +2 a +8 C.  Dopo la prima apertura: stabile per 28 giorni se conservato da +2 a +8 C.  Non congelare	La cartuccia <b>deve essere utilizzata esclusivamente con la penna Nutropin Aq Pen.</b>	<b>BAMBINI</b> terapia a lungo termine in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit di accrescimento dovuto a <b>insufficiente secrezione di ormone della crescita</b> endogeno.</li> <li>• Deficit di accrescimento associato alla <b>sindrome di Turner</b>.</li> <li>• Deficit di accrescimento associato a <b>insufficienza renale cronica</b>, fino al momento del trapianto di rene.</li> </ul> <b>ADULTI</b> Trattamento sostitutivo in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita endogeno ad esordio infantile o in età adulta.

**SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>CARTUCCE MULTIDOSE da ricostituire e inserire in penne</b>	<p><b>Saizen click-easy</b> (multidose)</p> <p>Serono</p> <p>Tecnica di produzione: DNA ric. da culture cellulari di mammifero</p>	<p><b>8 mg</b> in confezione da 1 flaconcino con il principio attivo + 1 cartuccia di solvente + 1 dispositivo per la ricostituzione (click-easy)</p> <p>SOTTOCUTE</p>	<p>flacone in vetro, contenente il principio attivo, + cartuccia contenente 1,37 ml di solvente. Chiusi con tappi di gomma e inseriti in un dispositivo per la ricostituzione formato da un alloggiamento e una cannula sterile per il trasferimento.</p> <p>Dopo ricostituzione il contenuto in somatropina è sciolto in 1,37 ml di solvente</p>	<p><b>Polvere liofilizzata:</b> saccarosio, acido fosforico, sodio idrossido.</p> <p><b>Solvente:</b> acqua p.p.i acresolo 0,3% (p/v)</p>	<p><b>Confezione integra:</b> validità 3 anni se conservata a T &lt; 25°C°.</p> <p><b>Soluzione ricostituita:</b> stabile per 28 giorni se conservata da +2 a +8 C. Non congelare</p>	<p>La polvere deve essere ricostituita con l'accluso solvente batteriostatico, utilizzando il dispositivo click-easy.</p> <p>La soluzione ottenuta deve essere limpida e senza particelle o in caso contrario deve essere eliminata.</p> <p>Per la somministrazione occorre utilizzare la cartuccia esclusivamente con l'autoiniettore one-click oppure con l'autoiniettore senza ago cool-click</p>	<p><b>BAMBINI</b> Deficit della crescita dovuto a <b>ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo.</b> Deficit della crescita nelle bambine associate a disgenesia gonadica (<b>Sindrome di Turner</b>), confermato da analisi cromosomica Deficit della crescita da <b>insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi.</b> Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in score della deviazione standard (SDS) &lt; -2.5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS &lt; -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno presentato il recupero della crescita (SDS della velocità di crescita &lt; 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi</p> <p><b>ADULTI</b> terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita</p>

**SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>CARTUCCE MULTIDOSE da ricostituire e inserire in penne</b>	<b>Humatrope</b> (multidose)  Eli Lilly  Tecnica di produzione: DNA ric. da culture di E-coli	<b>6 mg</b> <b>12 mg (C)</b> <b>24 mg (C)</b> contenuti ciascuno in una confezione da 1 cartuccia + 1 siringa preriempita con 3,15 ml di solvente.  SOTTOCUTE	Il farmaco come polvere liofilizzata è contenuto in una cartuccia siliconata di vetro dotata di pistoncino siliconato di gomma e chiusura in gomma alobutilica, mantenuti in posizione da una capsula bianca. Il solvente è contenuto in una siringa siliconata di vetro, dotata di pistone di teflon siliconato ricoperto da gomma alobutilica.	<b>Polvere liofilizzata:</b> mannitolo, glicina, sodio fosfato bibasico, ac. fosforico e sodio idrossido (per regolare il pH)  <b>Solvente :</b> glicerolo 3,0mg/ml di m-cresolo acqua p.p.i acido fosforico e sodio idrossido (per regolare il pH)	<b>Confezione integra:</b> validità 3 anni se conservata da +2 a +8 C. Se conservato non oltre i 25°C è stabile per 1 mese.  <b>Soluzione ricostituita:</b> stabile per 28 giorni se conservato da +2 a +8 C. Non congelare	Applicare il connettore del solvente sulla cartuccia e iniettare tutto il contenuto della siringa preriempita di solvente nella cartuccia stessa. Fare compiere piccole oscillazioni alla cartuccia per favorire la dissoluzione del principio attivo nel solvente. Non agitare. La soluzione deve presentarsi limpida e priva di precipitati, in caso contrario non utilizzare. Per la somministrazione le cartucce devono essere caricate in dispositivi per iniezioni a penna compatibili; per ogni somministrazione.	<b>BAMBINI</b> con deficit staturale dovuto a: • <b>inadeguata secrezione dell'ormone</b> della crescita endogeno. • <b>Sindrome di Turner</b> , confermata dall'analisi cromosomica. • <b>insufficienza renale cronica</b> in bambini prepuberi  <b>ADULTI</b> trattamento sostitutivo negli adulti con deficit marcato dell'ormone della crescita.

**SPECIALITÀ MEDICINALI, FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>FLACONE MULTIDOSE da ricostituire e inserire in penne</b>	<b>Zomacton</b> (multidose)  Ferring  Tecnica di produzione: DNA ric. da culture di E-coli	4 mg in confezione da : 1 flacone di liofilizzato + 1 fiala solvente  SOTTOCUTE	Flaconcino in vetro, contenente il principio attivo, con tappo rosso in gomma alobutilica, sigillo "flip-off". Fiala in vetro contenente 3,5 ml di solvente.  <b>Ricostituibile a 2 diverse concentrazioni</b> <b>(A)</b> con 1,3 ml di solvente si ottiene una soluzione con <b>conc. di 3,3 mg/ml.</b> somministrabile con penna senza ago o con siringa graduata  <b>(B)</b> con 3,2 ml di solvente si ottiene una soluzione con <b>conc. di 1,3 mg/ml</b> somministrabile solo con siringa graduata	<b>Polvere liofilizzata:</b> mannitolo  <b>Solvente:</b> sodio cloruro, alcool benzilico, acqua p.p.i.	<b>Confezione integra:</b> Validità 2 anni se conservata da +2 a +8 C.  <b>Soluzione ricostituita:</b> stabile per 14 giorni se conservata da +2 a +8 C, tenendo il flaconcino in posizione verticale.  Non congelare	Estrarre tramite siringa (non inclusa nella confezione) il solvente nella quantità idonea per ottenere la concentrazione prefissata (3,3mg/ml oppure 1,3 mg/ml) e introdurre tale quantità nel flaconcino contenente il principio attivo. Favorire la soluzione del principio attivo con piccoli movimenti rotatori, al fine di ottenere una soluzione limpida e incolore, in caso contrario non utilizzare il farmaco ricostituito. Somministrazione: il prodotto ricostituito alla concentrazione di 3,3 mg/ml può essere somministrato tramite apposito dispositivo ( ZOMAJET 2 Vision) senza ago (non incluso nella confezione e da richiedere direttamente alla Ditta), oppure tramite una normale siringa opportunamente graduata. Il prodotto ricostituito alla concentrazione di 1,3 mg/ml può essere somministrato solo tramite una normale siringa opportunamente graduata.	<b>BAMBINI</b> trattamento prolungato di bambini con  • <b>deficit della crescita</b> dovuto a una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita  • <b>deficit della crescita dovuto a Sindrome di Turner</b> diagnosticata tramite analisi cromosomica.  <b>ADULTI</b>  Manca l'indicazione

**SPECIALITÀ MEDICINALI , FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI PRESENTI IN COMMERCIO**

Forma farmaceutica	specialità medicinale	dosaggi	caratteristiche	eccipienti	conservazione	istruzioni per l'uso	indicazioni registrate
<b>FLACONI MULTIDOSE da ricostituire e somministrare con siringa</b>	<b>SAIZEN (monodose)</b>  Serono  Tecnica di produzione: DNA ric. da culture cellulari di mammifero	<b>1,33 mg</b> in confezione da 1 o 3 flaconi di liof.+ 1 o 3 fiale di solvente da <b>1 ml</b>  SOTTOCUTE INTRAMUSCOLO	Flacone di vetro contenente il farmaco liofilizzato e fiala contenente <b>1 ml</b> di solvente.	<b>Polvere liofilizzata:</b> mannitolo, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio fosfato biidrato sodio cloruro  <b>Solvente:</b> cloruro di sodio 0,9% p/v in acqua p.p.i.	<b>Confezione integra:</b> validità 2 anni se conservata da +2 a +8 C.  <b>Soluzione ricostituita:</b> se ne consiglia l'uso immediato, comunque <b>la stabilità è dimostrata fino a 24 ore</b> se conservata da +2 a +8 C. Non congelare	Estrarre tramite siringa (non inclusa nella confezione) il solvente da introdurre lungo le pareti del vetro nel flacone contenente il principio attivo.  Favorire la soluzione ruotando delicatamente il flacone, al fine di ottenere una soluzione limpida e senza particelle, in caso contrario non utilizzare il farmaco ricostituito. Per la somministrazione utilizzare aghi e siringhe monouso di capacità adeguata a prelevare con precisione la quantità di farmaco necessaria	<b>BAMBINI</b> deficit della crescita dovuto a <b>ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo</b>  deficit della crescita nelle bambine associato a disgenesia gonadica ( <b>Sindrome di Turner</b> ), confermato da analisi cromosomica deficit della crescita da <b>insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi</b> Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in score della deviazione standard (SDS) < -2.5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno presentato il recupero della crescita (SDS della velocità di crescita < 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi  <b>ADULTI</b> terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita

## Considerazioni relative alle specialità medicinali in commercio

### Indicazioni registrate:

Tutte le specialità medicinali presentano l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento in pediatria del deficit di crescita dovuto a:

- **insufficiente increzione di ormone somatotropo**
- **Sindrome di Turner** (confermata da analisi cromosomica).

L'indicazione per il trattamento del deficit di crescita dovuto ad **insufficienza renale in bambini prepuberi** è riportata in scheda tecnica per tutte le specialità medicinali in commercio, ad eccezione di Zomacton.

Inoltre in ambito pediatrico solo la specialità **Genotropin** risulta al momento autorizzata per l'impiego nel trattamento della **Sindrome di Prader-Willi**.

Tutte le specialità disponibili in commercio, ad eccezione di Zomacton, presentano l'indicazione nel **trattamento del deficit di ormone somatotropo dell'adulto**.

**Relativamente alle indicazioni sopradescritte le specialità medicinali in commercio a base di somatotropina sono prescrivibili a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico di Centri Specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, limitatamente alle condizioni esplicitate dalla Nota AIFA 39.**

L'impiego nel deficit della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni (DS), che non hanno presentato il recupero della crescita entro il 4° anno di età o successivi, è stato di recente autorizzato per le specialità medicinali Genotropin, Norditropin e Saizen, ma al momento non è previsto dalla Nota AIFA 39 e pertanto non è a carico del SSN.

### Forme farmaceutiche:

Le specialità medicinali in commercio si differenziano, dal punto di vista della formulazione farmaceutica, per la possibilità di utilizzo come **monodose** oppure come **pluridose**, in particolare le specialità prodotte per un utilizzo in monodose sono:

- **Genotropin Mini - Quick** che presenta tubi-fiale monodose (da ricostituire) disponibili in dosaggi fissi da somministrare direttamente.
- **Saizen (flaconi)** che si presenta come flacone monodose da ricostituire, per ogni somministrazione, con una siringa (senza alcun dispositivo dedicato) e da iniettare mediante siringa graduata.

Le specialità prodotte per un utilizzo in pluridose sono:

- **Norditropin e Nutropin** che si presentano sotto forma di cartuccia contenente una soluzione pronta da somministrare mediante apposita penna.
- **Saizen Click–Easy, Genotropin pen e Humatrope** che si presentano sotto forma di cartucce o tubo-fiale multidose da ricostituire (ognuna delle specialità con uno specifico dispositivo) e da somministrare mediante penna. Per il Saizen Click - Easy esiste anche la possibilità di una somministrazione mediante una penna che inietta il prodotto senza ago.
- **Zomacton** che si presenta sotto forma di flacone multidose da ricostituire; la ricostituzione consente di ottenere due diverse concentrazioni della soluzione (attraverso l'utilizzo di quantità diverse di solvente misurate direttamente del paziente con siringa graduata). Per la soluzione più concentrata (3,3 mg/ml) è possibile la somministrazione solo mediante una penna senza ago. Per l'altra diluizione è possibile solo la somministrazione mediante siringa graduata.

## Considerazioni relative alle specialità medicinali in commercio

### Modalità di conservazione:

I tempi di conservazione dipendono dalla Temperatura di conservazione e dalla integrità o meno della confezione.

	Genotropin Miniquick	Genotropin Pen	Norditropin-Simplexx	Nutropin AQ	Saizen Click-Easy	Saizen Monodose	Humatrope	Zomacton
Tempo di conservazione della confezione integra tenuta da +2 a +8 C	2 aa	2 aa	2 aa	2 aa			3 aa	2 aa
Tempo di conservazione della confezione integra tenuta a < 25 °C	6 mesi	1 mese	21 gg anche dopo ricostituzione		3 aa		1 mese	
Tempo di conservazione della confezione aperta tenuta da +2 a +8 C	24 h	3-4 settimane	28 gg	28 gg	28 gg	max 24 h	28 gg	14 gg

Per tutti i prodotti integri il farmaco non può essere conservato a temperatura superiore a 25°C. Questo ai fini pratici riduce le differenze nei tempi di conservazione, perché per motivi precauzionali sia da parte del paziente che nei magazzini delle Farmacie queste specialità vengono di fatto conservate in frigorifero.

Quasi tutte le confezioni pluridose "non più integre" possono essere conservate per 28 giorni a temperatura da +2°C a +8°C, ad eccezione di Zomacton e Genotropin PEN per i quali sono previsti tempi di conservazioni più brevi (circa 14 giorni). Per Norditropin Simplexx è riportata nel foglietto illustrativo la possibilità di conservare la confezione già ricostituita anche a temperatura <25°C per 21 giorni.

Le confezioni monodose devono essere utilizzate immediatamente dopo la ricostituzione o comunque non oltre le 24 ore.

## Considerazioni finali

Dall'analisi delle caratteristiche dei singoli prodotti occorre evidenziare che :

- il Saizen flaconi monodose deve essere ricostituito ogni giorno, non è previsto nella confezione nessun dispositivo dedicato che agevoli l'operazione di ricostituzione; deve essere somministrato con una siringa graduata; non può essere iniettato tramite apposita penna. Queste modalità di ricostituzione e somministrazione, oltre a rendere più complesso per il paziente l'impiego del farmaco, aumentano anche il rischio di errori di dosaggio e di spreco del prodotto;
- lo Zomacton non presenta l'indicazione registrata (e non risultano disponibili al momento nemmeno studi clinici) nel trattamento del deficit di crescita da insufficienza renale nei bambini prepuberi e nel trattamento del deficit di GH nell'adulto: pertanto, a differenza delle altre specialità a base di somatotropina, il suo utilizzo non è estensibile a tutte le situazioni cliniche. Non sono previsti nella confezione particolari dispositivi atti a semplificare l'operazione di ricostituzione. Inoltre, a seconda di come dovrà essere somministrato (tramite penna senza ago o tramite semplice siringa graduata) è necessario utilizzare quantità diverse di solvente per ottenere specifiche concentrazioni. Queste modalità operative, oltre a rendere più complesso per il paziente l'impiego del farmaco, aumentano anche il rischio di errori di dosaggio. Come dispositivo di somministrazione dedicato è prevista unicamente la penna senza ago, che inietta il farmaco per pressione.

L'efficacia e la sicurezza di queste due specialità non vengono messe in discussione, ma le criticità sopradescritte non consentono di ritenere il Saizen flaconi monodose e lo Zomacton equivalenti alle altre specialità in commercio, ai fini dell'acquisizione di un prodotto a base di somatotropina da utilizzare per gli impieghi prevalenti.

**Si propone quindi di non considerare per l'acquisto nella gara in equivalenza il Saizen flaconi monodose e lo Zomacton.**

Dal punto di vista dell'efficacia clinica non esistono prove a sostegno della superiorità di una specialità rispetto all'altra; tutte contengono lo stesso principio attivo prodotto con tecnica da DNA ricombinante. Un possibile effetto immunogenetico, evidenziato con la positività ai test per la presenza di anticorpi anti-GH, è riportato in letteratura per le varie specialità medicinali (sia quelle prodotte da linee cellulari di mammifero (Saizen) che quelle prodotte da culture di E. coli (i restanti prodotti)); tuttavia dai dati disponibili non risultano differenze clinicamente rilevanti dal punto di vista dell'immunogenicità tra le specialità a base di somatotropina. In tutti gli studi condotti su popolazioni pediatriche il tasso di crescita non risulta influenzato dalla presenza di anticorpi anti-GH e pertanto la formazione di anticorpi non può essere ad oggi considerata un fattore discriminante nella scelta del prodotto da usare. Per gli adulti non sono ad oggi disponibili studi che valutino l'immunogenicità delle specialità medicinali in commercio.

Le formulazioni pluridose presentano nella composizione eccipienti e conservanti diversi; la sovrapponibilità di risposta clinica tra le varie specialità esclude che tali differenze possano modificare l'efficacia clinica delle specialità disponibili.

Tale aspetto deve essere invece considerato per la possibilità di insorgenza di reazioni di ipersensibilità e/o intolleranza del paziente ad uno specifico eccipiente/conservante.

**Si propone quindi di considerare clinicamente equivalenti per quanto riguarda l'efficacia le seguenti specialità medicinali:** Genotropin Mini – Quick, Genotropin pen, Humatrope, Norditropin, Nutropin e Saizen Click–Easy.

Per quanto riguarda la **tollerabilità**, deve essere considerata la possibilità di insorgenza di reazioni di ipersensibilità e/o intolleranza del paziente ad uno specifico eccipiente/conservante; in tal caso dovrà essere disponibile per il paziente una specialità medicinale alternativa, contenente eccipienti e/o conservanti differenti.

(segue)

## Considerazioni finali

Dall'analisi dettagliata delle **caratteristiche delle singole specialità** sono state evidenziate alcune differenze relative alle modalità di ricostituzione e di somministrazione del farmaco, fattori che possono condizionare la compliance del paziente.

Per garantire una corretta somministrazione del farmaco in tutte le situazioni cliniche ed in modo agevole per il paziente, il gruppo di lavoro ritiene necessario poter disporre di una specialità in confezione monodose in tutti i dosaggi disponibili e di una specialità in confezione pluridose, in percentuali anche differenziate e da concordare.

La confezione monodose garantisce:

- una corretta somministrazione anche nei pazienti non considerati affidabili per l'uso della penna, grazie alla semplicità della somministrazione;
- la disponibilità di una formulazione priva di conservanti, per i pazienti con problemi di intolleranza agli stessi.

La confezione pluridose garantisce:

- una maggior flessibilità e precisione di dosaggio grazie alla somministrazione con penna (dosaggio personalizzato);
- la possibilità di somministrare il farmaco con un dispositivo (collegato alla penna) che consente di non rendere visibile l'ago.

Le caratteristiche sopra elencate sono considerate, dal gruppo di lavoro, indispensabili per far fronte a tutte le esigenze cliniche del trattamento del bambino e dell'adulto e rappresentano di fatto elementi per individuare anche condizioni di esclusività per gli acquisti.

Nella valutazione delle specialità da somministrazione come pluridose il gruppo di lavoro ha analizzato alcune possibili differenze che riguardano:

- la necessità di ricostituzione
- la semplicità di somministrazione

In particolare il Saizen Click – Easy, Genotropin pen e Humatrope richiedono la ricostituzione del farmaco liofilizzato con modalità leggermente differenti come sequenze e complessità, mentre il Norditropin e il Nutropin sono già disponibili in soluzione.

Anche per quanto riguarda la somministrazione è per tutti necessario l'utilizzo di una penna che richiede un'adeguato addestramento. Le penne dedicate per ogni specialità sono leggermente differenti come tipologia, modalità di funzionamento e disponibilità di accessori, tuttavia nella maggior parte dei casi non esistono elementi obiettivi sufficienti per preferire una all'altra.

**Le differenze rilevate tra le confezioni da utilizzare come pluridose non sono state ritenute tali da consentire di individuare delle esclusività tra le specialità disponibili per l'uso clinico corrente.**

**Occorre tuttavia tenere in considerazione la possibilità di dover utilizzare specifici tipi di penna/accessori per particolari situazioni cliniche.**

Il gruppo di lavoro ha individuato alcune situazioni cliniche che potrebbero richiedere l'impiego di una precisa specialità medicinale a base di somatropina e in particolare:

- per l'impiego del farmaco nel deficit di GH nell'adulto, poiché i dosaggi sono in genere bassi, dovrà essere utilizzata la confezione che consenta un utilizzo del quantitativo di farmaco contenuto nella cartuccia entro i limiti previsti per una corretta conservazione, senza rischio di sprechi del farmaco.
- per le rare situazioni in cui esiste da parte del paziente o dei genitori il rifiuto dell'impiego della somministrazione tramite ago è necessario poter disporre della specialità che consente la somministrazione del farmaco per pressione. Occorre precisare tuttavia che il dispositivo da utilizzare è complesso e non sono stati individuati studi di farmacocinetica che ne dimostrino un pari assorbimento rispetto alla somministrazione tradizionale.
- per i pazienti con Sindrome di Turner dovrà essere garantita la disponibilità di una confezione che consenta la somministrazione di elevati dosaggi per singola somministrazione.

## Autori

### (\*) Gruppo di lavoro AVEN sull'ormone somatotropo

Prof. Giacomo Banchini (*Az. Osp. di Reggio Emilia - UO Pediatria*)  
Dr. Sergio Bernasconi (*Az. Osp. Parma - UO Clinica Pediatrica*)  
Dr. Giovanni Bologna (*Referente CTL di Piacenza*)  
Dr.ssa Maria Cristina Cimicchi (*Az. USL di Parma - UO Medicina Interna P.O Fidenza*)  
Dr.ssa Anna Maria Gazzola (*Referente CTL - Az. USL di Parma*)  
Dr. Marco Grandi (*Az. USL di Modena - UO Medicina Interna Osp. di Sassuolo*)  
Prof. Lorenzo Iughetti (*Az. Osp. Modena - UO di Clinica Pediatrica*)  
Dr.ssa Susanna Maltoni (*CeVEAS*)  
Dr.ssa Piera Manfredi (*Az. USL di Piacenza - UO Pediatria*)  
Dr.ssa Annamaria Marata (*CeVEAS*)  
Dr. Mauro Miselli (*Referente CTP di Reggio Emilia*)  
Dr.ssa Kyriakoula Petropoulacos (*Dir. San. - Az. Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena*)  
Dr. Antonio Pezzarossa (*Az. USL di Parma - UO Medicina Interna P.O Fidenza*)  
Prof. Italo Portioli (*Presidente CTP di Reggio Emilia*)  
Dr. Saverio Santachiara (*Farmacia interna - Az. USL di Modena*)  
Dr. Vincenzo Rochira (*Az. Osp. Modena - UO di Endocrinologia*)  
Dr.ssa Nilla Viani (*CeVEAS*)  
Dr. Michele Zini (*Az. Osp. di Reggio Emilia - UO Endocrinologia*)

### (\*\*) Gruppo di lavoro della Regione Emilia Romagna per la valutazione in equivalenza dell'ormone somatotropo

Dott. Marco Boni (*Responsabile Provveditorato - AUSL di Modena*)  
Dott. Augusto Cavina (*Direttore Generale Az. S'Orsola – Malpighi, Bologna*)  
Prof. Alessandro Cicognani (*Direttore U.O. Pediatria - Az. Osp. Bologna*)  
Prof. Ettore Degli Uberti (*Direttore Sez. di Endocrinologia - Az. Osp. Ferrara*)  
Dott.ssa Anna Fiorenza (*Direttore Intercent-ER*)  
Prof. Lorenzo Iughetti (*U.O. di Clinica Pediatrica - Azienda Osp Modena*)  
Dott.ssa Cristina Malvi (*Responsabile Serv. Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna*)  
Dott.ssa Anna Maria Marata (*CeVEAS*)  
Dott.ssa Luisa Martelli (*Referente per Area Vasta Romagna*)  
Dott. Maurizio Nizzoli (*Direttore UO di Endocrinologia - AUSL Forli*)  
Dott.ssa K. Petropoulakos (*Direttore Sanitario Az. Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena*)  
Dott. Mauro Pocecco (*Direttore UO Pediatria - Osp. di Cesena - AUSL Cesena*)  
Dott.ssa Paola Scannavacca (*Direttore Farmacia Interna - Az. Osp. Ferrara*)  
Dott.ssa Luisa Toni (*Responsabile del Dipartimento Farmaceutico - Az. USL di Bologna*)  
Dott.ssa Nilla Viani (*CeVEAS*)  
Dott. Michele Zini (*UO Endocrinologia - Az. Osp. di Reggio Emilia*)