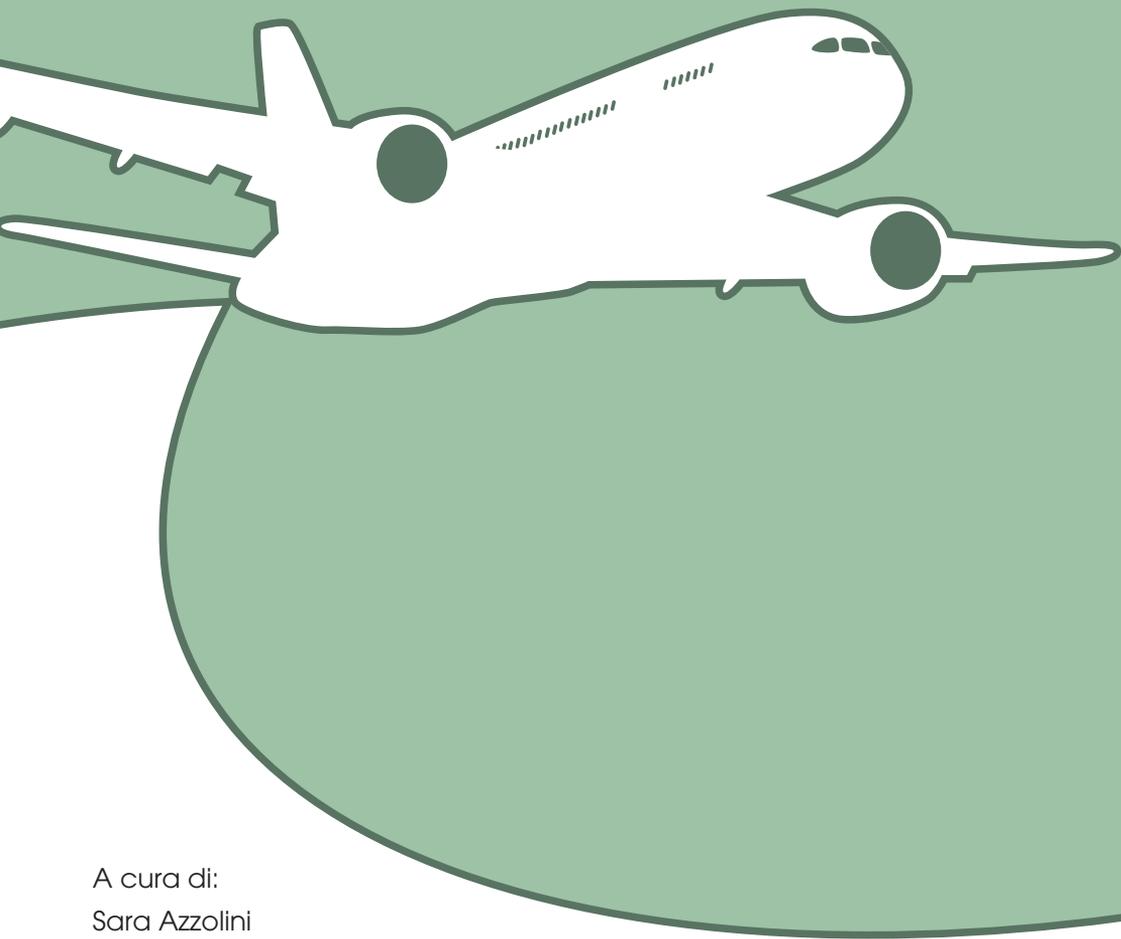


La gestione del deficit di GH manuale per le famiglie in viaggio



A cura di:

Sara Azzolini

Joaquin Gutierrez de Rubalcava

Nella Augusta Greggio

Unità di Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia
Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino
Azienda Ospedaliera - Università di Padova

Con il patrocinio di



A.Fa.D.O.C. onlus è l'unica associazione italiana che riunisce le famiglie dei pazienti, prevalentemente bambini e ragazzi, in terapia con l'ormone della crescita, per patologie croniche e rare come Deficit di GH, Sindrome di Turner, Panipituitarismo, SGA (nato piccolo per età gestazionale) ed altre sindromi rare. Lo scopo principale dell'Associazione è sostenere moralmente e psicologicamente le famiglie e i pazienti, aiutandoli a superare l'impatto emotivo della diagnosi e i momenti di difficoltà, accompagnandoli durante tutto il percorso della terapia, che in alcuni casi può durare tutta la vita.

info@afadoc.it
www.afadoc.it

Che cos'è il GH	4
Che cos'è una proteina	5
La stabilità e l'alterazione delle proteine	6
La catena del freddo	7
Il controllo di qualità	7
La conservazione: indicazioni per l'utente finale	8
Il trasporto: indicazioni per l'utente finale	9
Il trasporto dei farmaci in aereo come bagaglio a mano	10

Allegati 1-5

Lettera di certificazione per il trasporto del medicinale	
<i>Versione italiana</i>	11
<i>English version</i>	12
<i>Version française</i>	13
<i>Versión española</i>	14
Lista di richiamo (checklist)	15

Che cos'è il GH

L'ormone della crescita (o *GH*, dall'inglese *Growth Hormone*) è una proteina composta da 191 aminoacidi prodotta da una ghiandola situata alla base del cervello.

Questa ghiandola è detta pituitaria o ipofisi.

Nella ghiandola pituitaria ci sono aree separate le cui cellule producono diversi tipi di ormoni, tra cui l'ormone della crescita.

I bambini hanno bisogno del GH per diventare più alti e sviluppare la muscolatura. Gli adulti ne hanno bisogno per far funzionare bene alcune attività fisiologiche.

Negli adulti l'insufficienza del GH può causare una riduzione della densità ossea, l'aumento del grasso corporeo e malattie cardiache. Attraverso specifiche analisi del sangue i medici possono verificare l'insufficienza del GH.

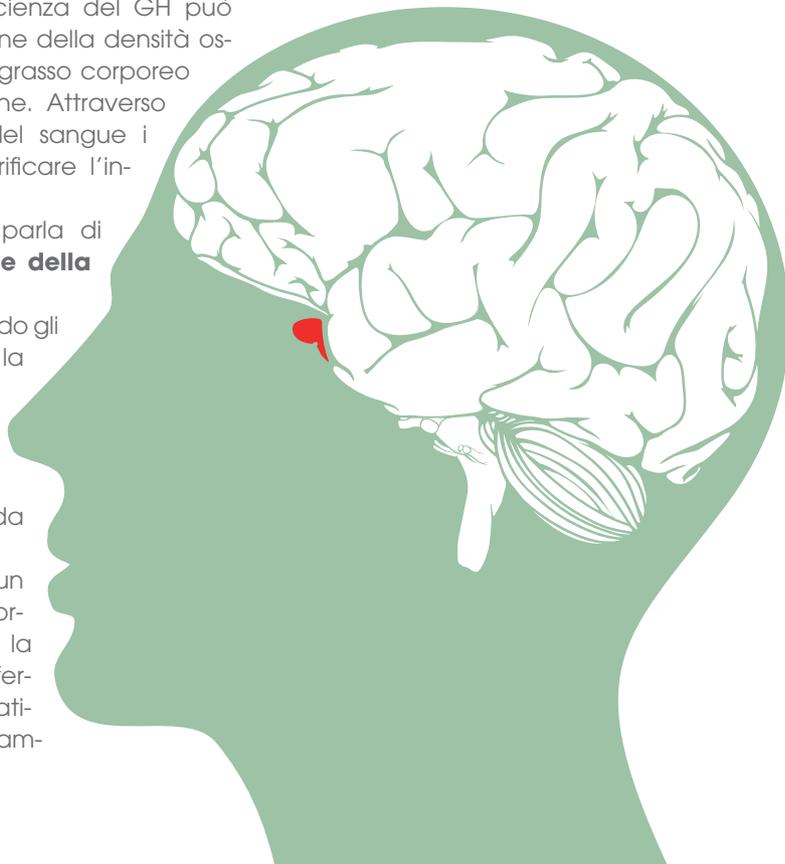
In questo caso si parla di **"deficit dell'ormone della crescita"**.

Normalmente, quando gli adulti invecchiano, la loro ipofisi produce meno GH. Questo accade in tutti gli adulti ed è una situazione diversa da una carenza di GH.

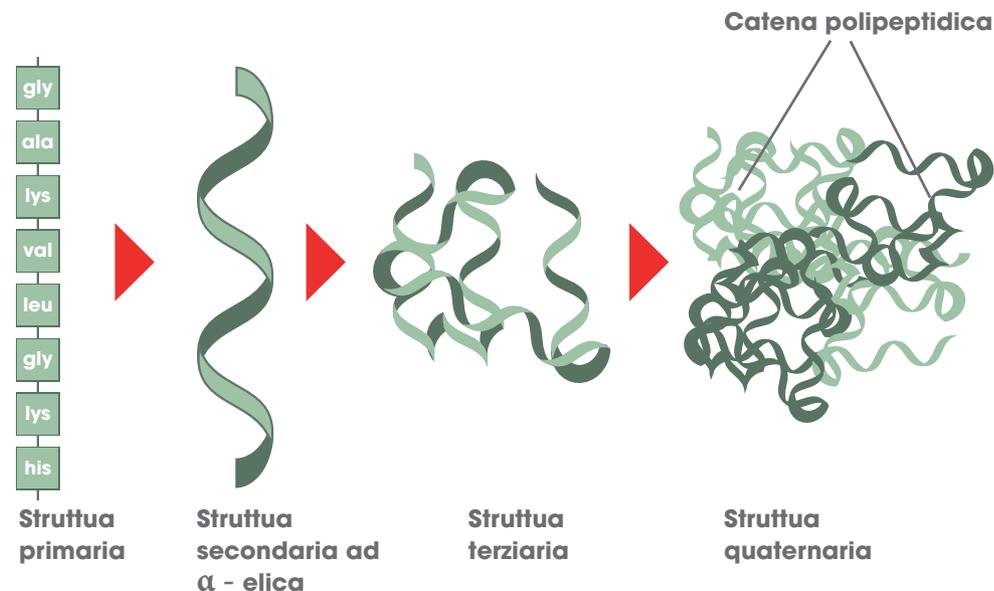
Nei bambini, se c'è un deficit di GH importante e congenito, la diagnosi viene confermata in maniera relativamente facile. I bam-

mini con deficit di GH crescono poco; hanno un'età ossea ritardata, una distribuzione non omogenea del grasso corporeo e concentrazioni molto basse nel sangue sia di GH, sia del fattore di crescita insulino-simile (*IGF-I*) e della sua principale proteina di legame, l'*IGFBP-3*. I neonati tendono ad avere ipoglicemia, ittero prolungato ed altri disturbi tipici.

Quando c'è un deficit ben documentato, è consigliata una terapia attraverso una iniezione sottocutanea giornaliera di GH. In terapia si utilizza quello ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante, uguale a quello umano.



Che cos'è una proteina



Il GH è una proteina, cioè una sostanza complessa prodotta da organismi viventi. Le proteine sono costituite da una lunga catena di aminoacidi (detti anche i "mattoni della vita"), che si collegano fra loro secondo un progetto (codice genetico) presente nel DNA di tutti gli organismi viventi. Durante il montaggio di queste catene di aminoacidi (processo detto di "polimerizzazione"), si forma un filamento (polipeptide) che genera la struttura primaria. Il polipeptide tende ad arro-

tolarsi in modo caratteristico nelle proteine globulari. La proteina così generata è mantenuta in quella particolare forma grazie a legami idrogeno, ponti disolfuro, ionici o idrofobici (strutture dette secondaria e terziaria). Questi legami agiscono nello stesso modo in cui le forcine per capelli danno forma ad una fluente capigliatura femminile. In alcuni casi i gomitoli di una singola proteina si possono associare fra loro per formare degli aggregati (strutture quaternarie).

La stabilità e l'alterazione delle proteine

Il tempo di conservazione e l'utilizzo di un medicinale è indicato dalle Farmacopree, come quello in cui "...le proprietà essenziali (del prodotto) non cambiano o cambiano entro limiti tollerabili, se conservato in un recipiente adatto, in condizioni definite di temperatura, di umidità e di esposizione alla luce". Questo significa che i principi attivi di un medicinale non possono essere considerati stabili indefinitamente, bensì soggetti nel tempo a variazioni anche significative delle loro proprietà. Per tale motivo i medicinali sono soggetti a regole di conservazione / utilizzo e hanno una data di scadenza. Il tempo che va dalla produzione alla scadenza di un medicinale correttamente conservato è chiamato "tempo a scaffale" (dall'inglese *shelf life*).

Per mantenere l'attività biologica, le proteine come il GH umano ricombinante devono conservare integre le loro delicate strutture. I preparati commerciali iniettabili contenenti proteine si avvalgono pertanto di particolari accorgimenti per mantenerne la stabilità nel tempo.

I produttori di medicinali biotecnologici utilizzano diverse tecniche per mantenere la stabilità dei loro prodotti. In alcuni casi ricorrono alla liofilizzazione, un processo che permette di far evaporare l'acqua contenuta in una soluzione in condizioni di bassa pressione atmosferica e bassa temperatura. Un prodotto liofilizzato è più stabile nel tempo per l'assenza di acqua, perché questa possiede un'azione detta idrolitica, cioè tende a degradare qualsiasi molecola nel tempo. I liofilizzati si presentano come una massa spugnosa in grado di sciogliersi molto rapidamente, una volta introdotto il solvente indicato (acqua o altra soluzione di ricostituzione).

Tutte le soluzioni impiegate per il GH utilizzano speciali eccipienti, sostanze in grado di stabilizzare le molecole proteiche (es.: mannitolo, aminoacidi liberi, tensioattivi, tamponi di pH, conservanti e antiossidanti).

Nonostante tutte queste attenzioni però, rimane il rischio di alterazione della proteina quando ci siano variazioni estreme di temperatura.

Tenere al caldo un medicinale biologico, o in alcuni casi congelarlo sotto 0°C, può dar luogo ad alterazioni più o meno gravi della struttura.

Quando una proteina si srotola (in inglese *unfolding*), si riarrangia (es.: si aggrega con altre proteine o cambia la struttura) o nei casi più gravi si denatura, l'attività biologica è persa per sempre.

Per spiegare il processo di denaturazione (la situazione più grave di perdita di struttura), si può portare l'esempio del latte che, oltre a grassi emulsionati, sali minerali, zuccheri e vitamine, contiene una soluzione di proteine (caseina, lattoalbumina e lattoglobulina). Quando il latte diventa acido (es. per cattiva conservazione) le proteine contenute denaturano, dando luogo ad una massa granulosa e visibile delle proteine precipitate (caglio).

Il risultato finale della cattiva conservazione di un medicinale biologico è dunque la perdita dell'attività e, in alcuni casi, lo sviluppo di reazioni non desiderate, se il medicinale è somministrato ad un paziente (es.: aumento dell'immunogenicità del prodotto).

Conservare al freddo un prodotto biologico, o meglio ad una temperatura compresa fra i + 2°C e + 8°C, è il miglior modo per garantire stabilità a queste molecole, riducendo il rischio di unfolding / riarrangiamento/ denaturazione.

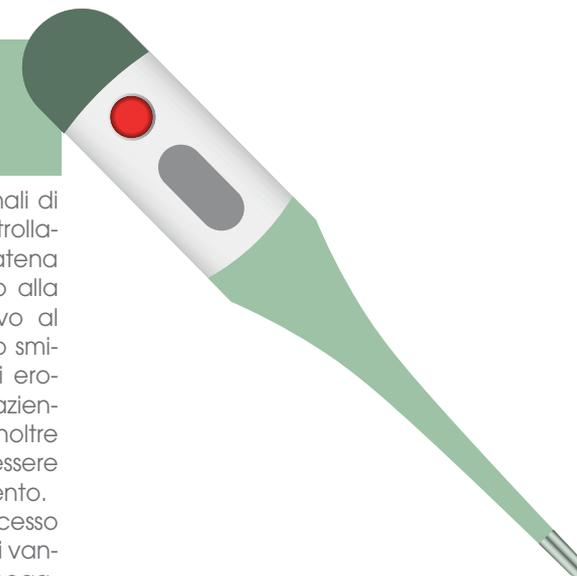
La catena del freddo

La necessità di mantenere i medicinali di origine biologica a temperatura controllata ha portato alla definizione di "catena del freddo". Il primo anello è riferito alla fabbrica di produzione, il successivo al magazzino per la conservazione e lo smistamento, seguito dalla farmacia di erogazione e infine dal domicilio del paziente. Tutti questi passaggi richiedono inoltre un trasporto, durante il quale deve essere mantenuta la temperatura di riferimento. Apparentemente si tratta di un processo semplice: le confezioni dei medicinali vanno tenute in frigorifero durante lo stoccaggio e trasferite con mezzi idonei a mantenere la temperatura.

Sono però diversi i pericoli che si nascondono in questo processo. I frigoriferi possono avere dei mal funzionamenti, gli imballaggi non garantiscono un buon isolamento (mal coibentati), il trasporto avviene con mezzi non adeguatamente attrezzati. Senza contare che ogni controllo messo in atto dai produttori o dai farmacisti può essere vanificato perché l'utente finale, il paziente, non è ben informato sulle modalità di conservazione / utilizzo.

Ad esempio trasportare o lasciare un farmaco biologico in una automobile esposta al sole d'estate, senza un apposito contenitore termico, o metterlo nel comparto del freezer piuttosto che nel normale frigorifero, sono situazioni che portano all'inattivazione dei medicinali.

Anche l'utente più informato può inoltre incontrare difficoltà, ad esempio se deve portare con sé il medicinale durante viaggi lunghi, soprattutto con le restrizioni dei viaggi aerei, o quando deve recarsi in regioni tropicali dove è difficile mantenere la catena del freddo.



Il controllo di qualità

Il Ministero della Sanità, con DM 6 luglio 1999, ha approvato le linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano. Questo intervento normativo ha contribuito a migliorare i comportamenti in un settore dove non tutti agivano correttamente. Da allora i produttori, distributori/ grossisti e farmacie sono tenuti a mantenere regole precise e ad eseguire controlli di qualità, in particolare per il rispetto della catena del freddo. Per certificare che le temperature siano state mantenute entro le variazioni previste (+2-+8°C), sono generalmente impiegati moderni termometri digitali (data logger) che registrano la temperatura durante il trasporto o nelle tappe di stoccaggio. Queste registrazioni possono essere inviate a speciali software in grado di documentare l'andamento delle temperature nel tempo, archiviare e/o stampare grafici per gli organismi ispettivi.

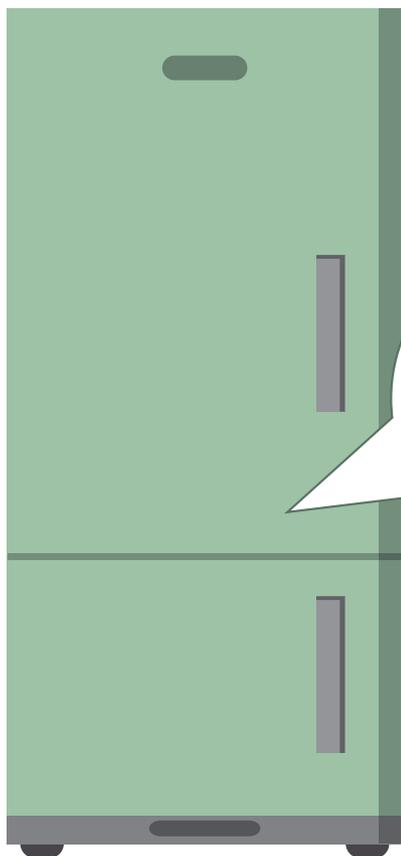
La conservazione: indicazioni per l'utente finale

Le informazioni rivolte all'utente per la corretta conservazione del medicinale sono contenute nei foglietti illustrativi di ciascuna specialità contenente GH. In tutti i casi, sia che la soluzione sia pronta all'uso, sia che debba essere ricostituita da un liofilizzato, si consiglia la conservazione del medicinale fra +2 - +8°C. Il tempo di conservazione dopo il primo impiego può variare da 24 h (liofilizzato in flaconcino) a 28 giorni (soluzione con dispositivo a penna). Solo in un caso la durata è prevista di 2 settimane. In al-

cuni casi è prevista una tolleranza per l'esposizione occasionale alla temperatura ambiente (< 25°C).

La stabilità di questi farmaci dipende anche dall'esposizione diretta alla luce e per tale motivo si consiglia di mantenerla al chiuso nella confezione originale. Ogni volta che si esegue una somministrazione occorre mantenere anche un buon comportamento igienico (lavarsi le mani e stare attenti a non toccare l'ago e altre parti che possono venire a contatto con la soluzione). Infatti una eventuale contaminazione microbica può portare, oltre che a infezioni nella zona di iniezione, anche a una alterazione della proteina. Per lo stesso motivo, il medicinale va tenuto in un contenitore sigillato, opaco e ben separato dagli alimenti, quando conservato nel frigorifero casalingo, dove va preferito il comparto in basso (zona verdure), a temperatura più stabile.

Il frigorifero è infatti una scatola chiusa, dove crescono germi che possono contaminare l'esterno del flaconcino o della penna, che va tenuta ben separata dagli alimenti. È buona norma pulire periodicamente l'interno del frigorifero con dell'aceto, che ha un buon potere disinfettante senza essere chimicamente tossico.



Il trasporto: indicazioni per l'utente finale



Il trasporto di medicinali di origine biologica richiede una certa attenzione, ed è necessario l'uso di un contenitore termico coibentato (isolato) per garantire il mantenimento della temperatura. Per viaggi brevi (una-due ore) in genere è sufficiente munirsi di un astuccio simile a quello della figura ... munito di un sacchetto / mattonella refrigeranti (piastre eutettiche).

Se tuttavia il viaggio fosse più lungo, è necessario usare un contenitore termico di maggiori dimensioni, con

un numero di mattonelle refrigeranti sufficienti a garantire una temperatura idonea per il tempo necessario. In questo caso occorre fare attenzione a non tenere il medicinale a diretto contatto con le piastre che, essendo state tenute in freezer a -18°C, possono congelare la soluzione del farmaco. Visto il costo relativamente basso di un termometro digitale, prima di partire può essere utile fare delle prove per verificare la tenuta della temperatura nel tempo.

Il trasporto dei farmaci in aereo come bagaglio a mano

Le nuove regolamentazioni del trasporto dei farmaci in aereo fanno riferimento al Regolamento CE n. 185/2010 e stabiliscono disposizioni particolareggiate per l'attuazione delle norme fondamentali comuni sulla sicurezza dell'aviazione civile.

In base al nuovo Regolamento è consentito ai passeggeri di portare a bordo, nel bagaglio a mano, piccole quantità di liquidi (denominati LAG), fra i quali sono compresi i farmaci in soluzione. I LAG, contenuti in contenitori/ recipienti di capacità non superiore a 100 millilitri, vanno inseriti in sacchetti di plastica trasparente e richiudibili per una eventuale ispezione. Nel caso si trasportino siringhe preriempite (dunque anche penne), queste vanno inserite in un secondo sacchetto di plastica trasparente sempre da mostrare all'imbarco. Il passeggero deve inoltre fornire agli eventuali controlli, su richiesta, un certificato/ prescrizione redatti dal medico (vedi facsimile allegato) in data non anteriore a 30 giorni, anche in lingua inglese se si va all'estero, con:

- tutti i propri dati;
- l'indicazione della malattia;
- la necessità di dover portare con sé i farmaci in quantità sufficiente per l'intera durata del viaggio (volo di andata, soggiorno, volo di ritorno);
- la modalità di assunzione e somministrazione del medicinale, indicando che si tratta di un uso personale.

Va inoltre allegato il foglietto illustrativo del medicinale e, nel caso in cui il farmaco (e questo vale anche per il GH) non debba essere esposto alle radiazioni di controllo ba-

gagli, è necessario dichiarare:

- di non esporre il farmaco alle radiazioni dei sistemi aeroportuali;
- la temperatura a cui il farmaco deve essere conservato;
- che le siringhe/penne non devono essere congelate;
- che le siringhe/penne devono essere tenute nella confezione esterna per proteggerle dalla luce.

In alcuni siti sulla rete inoltre si consiglia, nel caso in cui si dovessero avere problemi nel passaggio dei farmaci, di contattare i medici degli aeroporti. Le regole poi possono variare da una compagnia aerea all'altra. Per questo motivo è consigliabile portare sempre con sé la documentazione sopra elencata e arrivare per tempo in aeroporto.

Il controllo può inoltre essere soggetto a supplementari disposizioni stabilite separatamente dall'Enac - Ente nazionale per l'aviazione civile. Queste informative e altre indicazioni utili sono disponibili telefonando al numero verde dell'Ente 800 898 121 (gratuito e attivo dal lunedì al venerdì dalle 8 alle 20).



Allegato 1 Lettera di certificazione per il trasporto del medicinale Versione italiana

Intestazione

Dott. _____
Via _____
Città _____
Tel.: _____

Certifico che il paziente

_____ nato a _____ il _____ è affetto da:

e deve assumere regolarmente la seguente terapia con ormone della crescita:

Specialità medicinale	Posologia

(Sono necessari anche gli aghi per la somministrazione)

Preciso che il farmaco va conservato fra + 2- +8°C e deve pertanto essere trasportato in un contenitore coibentato e non può essere imbarcato con i bagagli nella stiva. Inoltre, in quanto farmaco di origine biologica, può essere alterato dalle radiazioni e non deve passare nei tunnel di controllo bagagli.

Sono a disposizione per ogni eventuale richiesta.

In fede
(firma del medico)

Allegato 2
Certification letter for the transport of the medicine
English version

Heading

Dr. _____
Physician's address _____
City _____
Tel.: _____

To Whom It May Concern:

I certify that the patient _____
born in _____ on _____
is currently a patient in my care and is being treated with
growth hormone injections. This patient needs to inject growth
hormone daily in order to maintain his/her health.
This person, (parent or caregiver) will therefore be carrying one
or more of the following items:

Brand name	Dosage

- Disposable needles - Biohazard container(s) for waste disposal

The growth hormone (GH) is made from fragile proteins that
can be damaged by incorrect temperatures or x-ray therefo-
re it must be transported in special cooling pack and the vial
or cartridge containing the GH must not be x-ray scanned
and it should remain with the patient during travel.

For any question please do not hesitate to contact my office

Respectfully,
(Physician's signature)

Allegato 3
Lettre de certification pour le transport de la medicine
Version française

Titre

Docteur _____
Rue _____
Ville _____
Numéro de téléphone: _____

Je certifie que le patient _____
né a _____ le _____
suffre de _____
et doit suivre régulièrement la thérapie d'hormone de crois-
sance suivante:

Spécialité médicale	Posologie

(Les aiguilles d'injection sont nécessaires)

Il faut préciser que le médicament doit être conservé à une
température entre +2 et +8 C et doit obligatoirement être
transporté dans un contenant isolant et ne doit pas être tran-
sporté avec des valises dans une cale.
De plus, étant donné qu'il s'agit d'un médicament d'origine
biologique, il peut être altéré par des radiations et en conséq-
uence il ne peut pas passé sous des tunnels de contrôle de
bagages.
Pour des plus amples renseignements, n'hésitez pas à commu-
niquer avec notre service en tout temps

De bonne foi
(Signature du docteur)

Allegato 4

Carta de certification para el transporte de la medicina

Versión española

Titulo

Dr. _____
Calle _____
Ciudad _____
Tel: _____

Certifico que el paciente _____
nacido en _____ el dia _____
sufre de _____
y, por lo tanto, tiene que recibir regularmente la siguiente
terapia con hormona del crecimiento:

Medicamento	Posologia

(Son necesarias también agujas para suministrarlo)

Preciso que el fármaco se tiene que conservar entre +2 - +8°
C y por tanto tiene que transportarse en un contenedor
aislante y no se puede embarcar con las maletas en la
bodega del avión. Además, puesto que es un fármaco de
origen biológico, se puede alterar con las radiaciones y no
puede pasar por el túnel de control de equipajes.

Permanezco a su disposición para cualquier aclaración.

Cordialmente,
(firma del medico)

Allegato 5

Lista di richiamo

(Checklist)

- Se possibile, nei giorni precedenti la partenza verificare con un termometro di massima-minima quanto tempo sono in grado di mantenere le temperature richieste le mattonelle refrigeranti inserite nel contenitore coibentato.
- Mettere nel freezer le mattonelle refrigeranti necessarie almeno un giorno precedente la partenza.
- Portare via solo il numero di fiale / penne sufficienti alla terapia per tutto il periodo di assenza da casa (inserire l'ormone nel contenitore isolante solo poco prima della partenza).
- Associare al farmaco un numero leggermente superiore di aghi necessari per la terapia.
- Se si va all'estero o si viaggia in aereo, prendere con sé la lettera di accompagnamento (in italiano e in inglese) e il foglietto illustrativo dello specifico ormone in uso.
- Se si va in aereo, portarsi delle bustine trasparenti nelle quali inserire la specialità da mostrare nelle ispezioni.

IN AEREOPORTO

- Prima di poggiare il contenitore con il farmaco sul nastro trasportatore, segnalare al personale di controllo che si chiede l'ispezione visiva del medicinale.
- Mostrare i documenti richiesti (certificazioni e foglietto illustrativo).
- Rispondere con cortesia a tutte le domande che vengono poste.
- Se l'operatore insiste perché sia passato attraverso il tunnel a raggi X chiedere di parlare con il capo sezione/ capoufficio; nel caso anche questo tentativo fallisse, chiedere di parlare con un dirigente superiore dell'aeroporto.

Cod. 50066008 NP4: IT1703602924

SANDOZ A Novartis
Division

www.sandoz.it