

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Thiomed 600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene

Principio attivo: glutatione sale sodico 643 mg  
pari a glutatione 600 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi della neuropatia conseguente a trattamento chemioterapico con cisplatino o analoghi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

1-2 flaconcini al giorno per somministrazione intramuscolare o endovenosa lenta o per infusione endovenosa.

Il dosaggio è dipendente da età, peso e condizioni cliniche del paziente, e dovrebbe essere altresì correlato con la dose e lo schema posologico del chemioterapico.

La somministrazione dovrebbe avvenire entro i 15-30 minuti precedenti l'inizio della chemioterapia.

Per la somministrazione intramuscolare o endovenosa in bolo, il contenuto del flaconcino deve essere disciolto nel solvente presente nella fiala annessa. Per la somministrazione per infusione endovenosa, tale soluzione deve essere ulteriormente diluita in almeno 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

Nei bambini la sicurezza e l'efficacia non sono state determinate.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Usare subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione ricostituita deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili e serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono descritti casi di interazioni farmacologiche con il glutatione.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati su possibili danni provocati dal medicinale quando somministrato durante la gravidanza o l'allattamento o sulla capacità riproduttiva.

Pertanto, il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza e durante l'allattamento, se non in caso di assoluta necessità e solo dopo aver valutato il rapporto rischio/beneficio.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il medicinale non influenza, o comunque in modo trascurabile, la capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del glutatione, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

##### *Patologie gastrointestinali*

Nausea, vomito.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazioni di ipersensibilità, eruzioni cutanee, orticaria.

#### *Patologie del sistema nevoso*

Cefalea

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Reazioni febbrili, dolore e infezione nella sede di infusione, trombosi venosa, flebite venosa che si estende dal sito di infusione, stravaso con conseguente possibile diffusione extravasale.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

*La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).*

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati descritti casi di sovradosaggio.

In caso di necessità, si può ricorrere a trattamenti sintomatici.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidoto, codice ATC: V03AB32

Il glutatione (GSH) è un tripeptide fisiologico composto da acido glutammico, cisteina e glicina largamente distribuito in natura ed a livello cellulare è presente nel citosol.

Il glutatione interviene in numerosi processi biologici e svolge un ruolo importante nelle reazioni di detossificazione, proteggendo le cellule dall'azione nociva di agenti xenobiotici, di ossidanti ambientali e intracellulari (radicali liberi, intermedi reattivi dell'ossigeno). Studi preclinici e clinici hanno dimostrato il ruolo protettivo del glutatione in molte situazioni patologiche che determinano danno cellulare. È stato inoltre osservato che numerosi chemioterapici riducono i livelli tissutali e intracellulari di GSH endogeno, aggravando la condizione di stress ossidativo indotta dal tumore.

Tale azione è supportata dal gruppo sulfidrilico della parte cisteinica del glutatione che è fortemente nucleofilo e perciò rappresenta un target primario di attacco elettrofilo da parte di sostanze chimiche o di loro metaboliti reattivi con conseguente protezione di siti nucleofili essenziali il cui attacco inizierebbe un processo di danneggiamento cellulare.

Il glutatione reagisce infatti con una gran varietà di metaboliti ossidati organici, dando origine a composti coniugati meno tossici che possono essere più facilmente ed ulteriormente metabolizzati ed escreti come acidi mercapturici.

Il glutatione, inoltre, esplica un effetto protettivo sugli SH-enzimi deputati ad importanti funzioni biochimiche cellulari. In particolare, i livelli epatici di glutatione risultano ridotti dalla tossicità secondaria di molti farmaci, da stati di denutrizione, da varie malattie e da manipolazioni dietetiche errate.

Per quanto in particolare riguarda la neurotossicità da chemioterapici come cisplatino e derivati, si ritiene che essa sia dovuta all'accumulo di platino nel sistema nervoso periferico, in particolare nei gangli delle radici nervose posteriori. Nel caso dell'oxaliplatino sembra che l'accumulo di platino sia dovuto ad una più lenta eliminazione piuttosto che ad un maggiore deposito. Ciò suggerisce l'impiego di agenti come il glutatione che è in grado di prevenire l'accumulo iniziale di platino nei gangli delle radici nervose posteriori.

Numerosi studi clinici hanno confermato tale effetto del glutatione: essi dimostrano come la infusione di glutatione prima della somministrazione dell'antiblastico in pazienti con carcinoma ovarico, carcinoma gastrico e tumori del colon retto eserciti una efficace protezione nei confronti della nefro e neurotossicità determinate da cisplatino e oxaliplatino, consentendo se necessario il raggiungimento di dosaggi cumulativi più elevati di antiblastico.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo la somministrazione endovenosa il glutatione va a localizzarsi prevalentemente all'interno dei globuli rossi, mentre a livello plasmatico viene rapidamente degradato dalle gamma-glutamyl-transpeptidasi e dalle gamma-glutamyl-ciclotransferasi. Perciò i livelli plasmatici di glutatione ridotto, anche dopo somministrazioni elevate, sono trascurabili (picco plasmatico di circa 1 nmole/ml dopo 5 minuti dalla somministrazione di 600 mg e.v.),

Dopo infusione endovenosa di glutatone alla dose di 2 g/m<sup>2</sup> in soggetti sani volontari, la concentrazione di glutatone totale nel plasma è aumentata da 17,5 ± 13,4 mmol/l (media ± DS) a 823 ± 326 mmol/l. Il volume di distribuzione del glutatone esogeno è stato calcolato corrispondere a 176 ± 107 ml/kg e l'emivita plasmatica è risultata essere 14,1 ± 9,2 minuti.

I livelli ematici decrescono poi gradualmente fino a raggiungere praticamente i valori del basale circa 60 minuti dalla somministrazione.

La concentrazione del metabolita cisteina nel plasma è aumentata da 8,9 ± 3,5 mmol/l a 114 ± 45 mmol/l dopo l'infusione. Malgrado l'aumento della cisteina, la concentrazione totale plasmatica di cisteina totale, cistina e disolfuri misti è diminuita, indicando un aumentato passaggio di cisteina all'interno delle cellule.

L'escrezione urinaria di glutatone e di cist(e)ina ha mostrato un aumento del 300% e del 10% rispettivamente nei 90 minuti successivi all'infusione.

Questi dati indicano che la somministrazione endovenosa di glutatone aumenta marcatamente la concentrazione di composti sulfidrilici nelle vie urinarie e quindi anche la disponibilità di cisteina a livello cellulare. L'elevata concentrazione intracellulare di cisteina giustifica l'effetto protettivo contro gli xenobiotici, in quanto essa si traduce, direttamente o indirettamente, in un aumento della biosintesi di glutatone.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### *Tossicità acuta*

Per somministrazione endovenosa: nel ratto e nel topo dosi di 5000 mg/Kg di glutatone sodico per infusione endovenosa lenta (5 ml/minuto) non provocano la morte. Nel coniglio dosi di 3000 mg/Kg sono ben tollerate.

Per somministrazione endoperitoneale: nel topo e nel ratto dosi di 7500 mg/Kg non provocano la morte.

#### *Tossicità subacuta*

Per somministrazione endovenosa: dosi di 500 mg/Kg/die e 100 mg/Kg/die per 28 giorni nel coniglio non hanno indotto alcuna sintomatologia particolare.

#### *Tossicità cronica*

Ratti trattati per 120 giorni a dosi da 43,86 e 129 mg/Kg per via intraperitoneale non hanno subito alcun effetto nocivo sia sulle costanti biochimiche che sui vari parenchimi.

Cani trattati per 90 giorni a dosi di 86 e 129 mg/Kg/die per via endovenosa alla fine dell'esperimento non hanno evidenziato alcuna sintomatologia particolare o variazioni delle costanti biochimiche e difetti nei principali parenchimi dal punto di vista istomorfologico.

#### *Teratogenicità*

Da prove condotte sul ratto Wistar e su coniglio New Zealand alla dose 86 mg/Kg/die, il glutatone non ha influenzato negativamente la funzione riproduttiva, la crescita e la lattazione dei nati.

#### *Tollerabilità locale*

Durante le iniezioni endovenose, endoperitoneali o durante le instillazioni nel sacco congiuntivale (collirio) non si sono riscontrati fatti irritatori, anche dopo somministrazioni croniche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

La fiala solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro incolore neutro tipo III contenente la polvere; fiala in vetro Tipo I contenente il solvente.

Confezioni da:

- 5 flaconcini da 600 mg di glutatione con 5 fiale solvente contenenti 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 10 flaconcini da 600 mg di glutatione con 10 fiale solvente contenenti 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Adottare tutte le usuali precauzioni al fine di mantenere la sterilità prima e durante la somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Esseti Farmaceutici s.r.l. - Via Raffaele De Cesare, 7 - 80132 Napoli

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Thiomed 600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 flaconcini + 5 fiale solvente 4 ml AIC .....

Thiomed 600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 10 flaconcini + 10 fiale solvente 4 ml AIC .....

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

*Data determinazione AIFA*