

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLUTATIONE GERMED 600 mg/4 ml polvere e solvente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo: Glutatione ridotto 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*

Nelle forme più impegnative: 1-2 flaconi al giorno per via intramuscolare o per via endovenosa lenta o aggiunti a fleboclisi o secondo diversa prescrizione medica.

Nelle forme più lievi: metà della dose sopraindicata.

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 d'impiego*

Il prodotto nell'uso intramuscolare deve essere sciolto completamente con la sua fiala solvente: la soluzione si presenta limpida ed incolore.

Il prodotto nell'uso endovenoso può essere sciolto con il suo solvente (acqua p.p.i.) ed iniettato lentamente per via diretta oppure somministrato per fleboclisi aggiungendolo ad almeno 20 ml della soluzione sterile da infondere. Attenzione: I prodotti per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente, prima della somministrazione, quando il contenitore o la soluzione lo permettano, per rilevare la eventuale presenza di particelle o di colorazione anomala. Non utilizzare se si osserva intorbidamento o precipitato.

Ricostituire la soluzione nel flaconcino di polvere prelevando l'acqua contenuta nella fiala solvente mediante siringa provvista di idoneo ago. Estrarre la linguetta in alluminio del flaconcino e disinfettare il tappo con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool, quindi inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo in gomma e dirigere il flusso di acqua verso la parete di vetro del flaconcino. Agitare delicatamente per favorire la completa solubilizzazione, quindi somministrare la soluzione così ottenuta per via intramuscolare o endovenosa lenta.

Utilizzare subito dopo l'apertura dei flaconi. La soluzione ricostituita deve essere limpida e priva di particelle visibili. Serve per una sola somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato

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

In letteratura non sono descritti casi di interazioni farmacologiche con il glutatione.

Alle dosi raccomandate Glutatione GERMED non interferisce con l'attività terapeutica del chemioterapico.

4.6 *Gravidanza e allattamento*

I dati disponibili indicano che il glutatione, per la sua natura di sostanza fisiologicamente presente nelle cellule, non dà luogo ad effetti indesiderati in donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento. Gli studi preclinici non indicano effetti nocivi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, allo sviluppo embriofetale, al parto o allo sviluppo postnatale (vedere sezione 5.3).

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

Glutazione GERMED non influisce, o influisce in modo trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Dopo somministrazione intramuscolare sono state segnalate molto raramente eruzioni cutanee, che generalmente scompaiono con la sospensione della terapia. E' stata inoltre riportata dolenzia nella sede di iniezione. Segnalati rari casi di nausea, vomito e cefalee

Come per tutte le soluzioni per uso parenterale, possono verificarsi reazioni febbrili, infezioni nella sede d'iniezione, trombosi venose o flebiti, diffusione extravasale.

In caso di reazione avversa immediata in corso di infusione endovenosa interrompere la somministrazione e, laddove possibile, conservare il rimanente fluido non somministrato per eventuali esami.

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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In caso di necessità, si può ricorrere a trattamenti sintomatici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidoti
ATC: V03AB32

Il glutatione è un tripeptide naturale presente nelle cellule di tutti gli organi ed apparati. la sua ampia distribuzione é collegata ad una estesa varietà di funzioni biologiche e riveste un'importanza fondamentale in numerosi

processi biochimici e metabolici. Il gruppo sulfidrilico della parte cisteinica del glutatione é fortemente nucleofilo e perciò esso rappresenta un target primario d'attacco elettrofilo da parte di sostanze chimiche o di loro metaboliti reattivi rendendo perciò inattive sostanze esogene potenzialmente tossiche. Svolge quindi un'azione protettiva di siti nucleofili essenziali, il cui attacco inizierebbe un processo di danneggiamento cellulare. Reagendo, infatti, con una gran varietà di metaboliti ossidati organici, il glutatione ridotto dà origine a composti coniugati meno tossici che possono essere più facilmente ed ulteriormente metabolizzati ed escreti come acidi mercapturici. Il glutatione può trovare quindi applicazione in tutte quelle epatotossicosi etiliche o da farmaci o nelle patogenesi collegate ad alterazione dei meccanismi di detossicazione.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Dopo infusione endovenosa di glutatione alla dose di 2 g/m² in soggetti sani volontari, la concentrazione di glutatione totale nel plasma è aumentata da 17,5 ± 13,4 µmol/l (media ± DS) a 823 ± 326 µmol/l. Il volume di distribuzione del glutatione esogeno è stato calcolato corrispondere a 176 ± 107 ml/kg e l'emivita plasmatica è risultata essere 14,1 ± 9,2 minuti. La concentrazione di cisteina nel plasma è aumentata da 8,9 ± 3,5 µmol/l a 114 ± 45 µmol/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 glutatione 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 glutatione 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 glutatione.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta del glutatione é risultata molto bassa; infatti le determinazioni di DL50 su topo e su ratto hanno fornito i seguenti risultati:

Glutatione non salificato:

Nel topo per somministrazione endovenosa 3083.9 mg/kg (M) e 3037.9 mg/kg (F); nel topo per somministrazione intraperitoneale 3807.9 mg/kg (M) e

3260.8 mg/kg (F). Nel ratto per somministrazione endovenosa 3378.1 mg/kg (M) e 3211.4 mg/kg (F); nel ratto per somministrazione intraperitoneale 3468.5 mg/kg (M) e 3463.8 mg/kg (F).

Glutazione sodico

La DL50 è sempre superiore a 5000 mg/kg nel ratto e nel topo (sia maschio che femmina) dopo somministrazione sia per via intramuscolare sia per via endovenosa.

Nel cane la DL50 di glutazione risulta superiore a 4 fiale (2400 mg di glutazione ridotto) sia nel maschio sia nella femmina dopo somministrazione per via intramuscolare.

Le prove di tossicità subacuta, condotte su coniglio per via endovenosa e le prove di tossicità cronica, condotte su ratto per somministrazione intraperitoneale, e su cane per somministrazione endovenosa non hanno evidenziato effetti tossici o alterazioni, rispetto ai controlli dei parametri evidenziati.

Il farmaco inoltre non ha evidenziato nessuna anomalia negli studi di tossicità peri e post natale nel coniglio e nel ratto, negli studi di fertilità e teratogenesi su ratto e negli studi di embriotossicità su coniglio e su ratto.

Per quanto riguarda effetti di mutagenesi è noto in letteratura che il glutazione non ha effetto mutageno ed anzi viene usato come antimutageno per svariate sostanze.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 *Elenco degli eccipienti*

Flacone: Sodio bicarbonato

Fiala solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 *Incompatibilità*

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

6.3 *Periodo di validità*

3 anni

6.4 *Precauzioni particolari per la conservazione*

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

GLUTATIONE GERMED “600 mg/4 ml polvere e solvente” 10 flaconi polvere+ 10 fiale solvente 4 ml

Il principio attivo sotto forma di polvere liofilizzata è contenuto in flaconcini di vetro incolore di tipo III con chiusura in materiale elastomero per medicinali iniettabili.

Le fiale solvente, di vetro incolore di tipo I, con segno di pre-rottura alla base del collo contengono acqua per preparazione iniettabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GERMED Pharma S.p.A. Via Cesare Cantù, 11 – 20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GLUTATIONE GERMED 600 mg/4 ml polvere e solvente” 10 flaconi + 10 fiale solvente 4 ml, A.I.C. n. 028087029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17.01.1992/17.07.2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO