

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

TIOREDOX 4,8 g/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

TIOREDOX 2,4 g/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TIOREDOX da 2,4 g

Flacone liofilizzato:

*Principio attivo* – glutatione ridotto 2,4 g (pari a 2,57 g di glutatione sale sodico).

*Flacone solvente* – acqua per preparazioni iniettabili ml 25.

TIOREDOX da 4,8 g

Flacone liofilizzato:

*Principio attivo* – glutatione ridotto 4,8 g (pari a 5,14 g di glutatione sale sodico).

*Flacone solvente* – acqua per preparazioni iniettabili ml 50.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose giornaliera di TIOREDOX generalmente raccomandata nei pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino o analoghi è di 1,5 mg/m<sup>2</sup> (corrispondenti a circa 2,5 g) somministrati per via endovenosa lenta. Tuttavia il dosaggio è dipendente ad età, sesso e condizioni cliniche del paziente, e dovrebbe essere altresì correlato con la dose e lo schema posologico del chemioterapico. In caso di somministrazione di glutatione in associazione al chemioterapico, l'infusione endovenosa di TIOREDOX dovrebbe avvenire entro i 15-30 minuti precedenti l'inizio della chemioterapia.

##### Modo di somministrazione

Per le modalità di preparazione e somministrazione si rimanda al paragrafo 6.6.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata verso il farmaco.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

*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.

##### Popolazione pediatrica

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

#### 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 TIOREDOX non interferisce con l'attività terapeutica del chemioterapico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza ed 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 embrionico, al parto o allo sviluppo postnatale.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

TIOREDOX non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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](http://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 farmacoterapica: Antidoti, codice ATC: V03AB32

##### Meccanismo di azione

Il glutatione (GSH) è un tripeptide fisiologico composto da acido glutammico, cisteina e glicina, il quale 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) e dalle radiazioni.

##### Effetti farmacodinamici

Studi preclinici e clinici hanno dimostrato il ruolo protettivo del glutatione in molte situazioni patologiche che determinano danno cellulare, come le intossicazioni da sostanze quali alcol etilico, paracetamolo, salicilici, fenobarbital, antidepressivi triciclici, insetticidi organo-fosforici, ecc. 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.

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 glutathione che è in grado di prevenire l'accumulo iniziale di platino nei gangli delle radici nervose posteriori.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Numerosi studi clinici hanno confermato tale effetto del glutathione: essi dimostrano come la infusione di glutathione 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**

#### Assorbimento

Dopo infusione endovenosa di glutathione alla dose di 2 g/m<sup>2</sup> in soggetti sani volontari, la concentrazione di glutathione totale nel plasma è aumentata da 17,5 ± 13,4 µmol/l (media ± DS) a 823 ± 326 µmol/l.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione del glutathione 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.

#### Eliminazione

L'escrezione urinaria di glutathione 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 glutathione 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 glutathione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*TIOREDOX 4,8 g/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione*

Il flacone di polvere contiene il solo principio attivo e il flacone solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

*TIOREDOX 2,4 g/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione*

Il flacone di polvere contiene il solo principio attivo e il flacone solvente contiene 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**

2 anni a + 8°/+30°C in confezionamento integro, correttamente conservato.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata entro 1 ora.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Liofilizzato: flacone in vetro stampato di classe II, con sottotappo in gomma bromobutilica e ghiera di alluminio.

Solvente: flacone neutro incolore, classe I.

Confezione contenente un flacone di liofilizzato da g 4,8 di glutatione e un flacone di acqua per preparazioni iniettabili da 50 ml.

Confezione contenente un flacone di liofilizzato da g 2,4 di glutatione e un flacone di acqua per preparazioni iniettabili da 25 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

#### **Istruzioni per l'uso**

La confezione è dotata di un dispositivo sterile di trasferimento, TRANSFERSET, del solvente nel flacone di liofilizzato di TIOREDOX. Inserite TRANSFERSET nel flacone di solvente e nel flacone del liofilizzato e fare defluire il solvente per caduta. Durante la discesa del liquido, agitare saltuariamente per facilitare la penetrazione del solvente nella massa del liofilizzato: terminata l'introduzione, agitare energicamente e verificare che la soluzione ottenuta sia perfettamente limpida, quindi somministrare la soluzione così ottenuta per via endovenosa lenta, con un normale set deflussore.

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

BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO-FARMACEUTICA S.p.A.

Via dei Castelli Romani, 22

00071 Pomezia (RM) Italia

#### **8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 028850016 - "4,8 g/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flacone polvere + 1 flacone solvente 50 ml

AIC n. 028850028 - "2,4 g/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flacone polvere + 1 flacone solvente 25 ml

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

Data della prima autorizzazione: 11 Dicembre 1998

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

#### **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**