

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLITISOL 500 mg liofilizzato e solvente per soluzione iniettabile, per instillazione endotracheobronchiale, per nebulizzatore

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone liofilizzato contiene:

#### Principio attivo

Tiamfenicolo glicinato cloridrato g 0,631  
(pari a tiamfenicolo g 0,500)

Eccipienti con effetti noti : sodio cloruro

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

**Liofilizzato e solvente per soluzione iniettabile, per instillazione endotracheobronchiale, per nebulizzatore**

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tifo, paratifi, brucellosi, pertosse, infezioni dell'apparato respiratorio (bronchiti, bronchiectasie, ascessi polmonari, ecc.) otoliatriche (rinosinusiti, faringiti, laringiti), genitourinarie e, in genere, infezioni da germi tiamfenicolo-sensibili.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Al momento dell'uso si introducono 5 o 10 ml (1 o 2 fiale) del solvente nel flaconcino: si ottengono così soluzioni rispettivamente al 10 o 5% (contenenti cioè mg 100 o 50 di tiamfenicolo per ogni ml).

##### Impiego per via generale

Per iniezioni intramuscolari si usa la soluzione al 10%; per le iniezioni endovenose è consigliabile usare la soluzione al 5%.

Le dosi medie consigliate sono di g 1-1,5 (2-3 flaconcini) al giorno nell'adulto e di 25-50 mg/kg al giorno nel bambino.

Tali dosi vanno somministrate frazionatamente in 3-4 volte nella giornata (ogni 6-8 ore) allo scopo di mantenere in circolo sufficienti concentrazioni antibatteriche del chemioterapico.

##### Impieghi topici

Per aerosol si usano in media, nell'adulto, 2 ml per volta della soluzione al 10%, 1-2 volte al giorno; nel bambino 1-2 ml per volta della soluzione al 5% o al 10%, 1-2 volte al giorno, a giudizio del medico.

Per bronco-instillazioni o per introduzioni endocavitari si usa in genere ½-1 flaconcino diluito al 5 o al 10%.

Per la validità e le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita vedere i paragrafi "6.3 Validità" e "6.4 Speciali condizioni per la conservazione".

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al tiamfenicolo glicinato cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Depressione midollare preesistente.

Anuria.

Pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*Pazienti adulti e popolazione pediatrica*

Come regola generale, la durata della somministrazione di GLITISOL deve essere limitata al minimo periodo richiesto per il trattamento dell'infezione del paziente. Il trattamento non deve superare i 10 giorni.

La somministrazione sistemica di GLITISOL, può provocare alterazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati), che sinora si sono dimostrate sempre reversibili e dose-dipendenti. Tali effetti sono più gravi e prolungati in caso di sovradosaggio e di trattamento prolungato, specialmente in caso di insufficienza renale o depressione midollare pre-esistente.

E' pertanto consigliabile usare l'antibiotico nelle infezioni da germi sicuramente sensibili, evitandone l'impiego nella chemioprolifassi o nella terapia di infezioni banali.

Prestare particolare attenzione nei pazienti sottoposti a concomitante trattamento con farmaci che determinano mielosoppressione.

Il trattamento con GLITISOL non deve superare i 10 giorni di terapia; ove ciò sia necessario, controllare periodicamente la crasi ematica, interrompendo la terapia se opportuno.

Siccome il tiamfenicolo è eliminato dal rene in forma non coniugata, esso raggiunge elevate concentrazioni attive urinarie anche se la funzione renale è ridotta. Tuttavia, in presenza di insufficienza renale si ha un prolungamento della permanenza di antibiotico attivo nel sangue; pertanto le somministrazioni devono essere più distanziate: nell'adulto con insufficienza renale di media gravità (clearance della creatinina tra 20-50 ml/min) e nel rene senile si consiglia 500 mg due volte al giorno; in caso di insufficienza più grave (clearance della creatinina tra 5-20 ml/min) si consiglia 500 mg al giorno in dose unica. Se l'azotemia è stabilmente oltre i 100 mg, si consiglia 500 mg ogni due giorni.

Il fatto che il tiamfenicolo non viene glucurono-coniugato ne permette l'impiego anche in caso di insufficienza o immaturità funzionale epatica.

Tuttavia nei prematuri e nei neonati fino a 2 settimane, data l'incompleta funzione renale, è consigliabile cautela nel dosaggio (in media 25 mg per kg).

Il trattamento con GLITISOL come con altri antibiotici può dar luogo a super infezioni da agenti batterici insensibili ad esso e da miceti.

*Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè praticamente 'senza sodio'.

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

*Popolazione adulta e pediatrica*

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Nonostante il tiamfenicolo non sia metabolizzato a livello epatico, è riportato che inibisca gli enzimi microsomiali epatici e possa influenzare il metabolismo di altri farmaci.

Per evitare effetti di antagonismo si sconsiglia l'associazione del tiamfenicolo con altri antibiotici battericidi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Come tutti gli antibiotici e chemioterapici, nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato solo nei casi di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Tiamfenicolo in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Durante la gravidanza e il travaglio si deve tenere in considerazione che l'antibiotico supera la barriera placentare e che la sintesi delle proteine mitocondriali nel fegato del feto è inibita dalle concentrazioni di farmaco normalmente raggiunte.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

In misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di GLITISOL durante la gravidanza.

##### Allattamento

Il tiamfenicolo per uso sistemico è escreto nel latte materno in misura tale che sono probabili gli effetti sui neonati/infanti allattati.

È sconsigliato l'uso del GLITISOL durante l'allattamento. Se necessario, interrompere l'allattamento durante il trattamento con GLITISOL.

##### Fertilità

Studi di tossicità cronica e studi sulla fertilità nei ratti hanno evidenziato una inibizione dose-dipendente della spermatogenesi a dosi superiori a quella terapeutica.

La fertilità sembra essere completamente ristabilita dopo interruzione del trattamento.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari né con tiamfenicolo glicinato cloridrato, né con il tiamfenicolo.

Non è noto se GLITISOL influisce sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Elenco tabulare degli effetti indesiderati*

La tabella seguente riporta le principali reazioni avverse in pazienti trattati con GLITISOL secondo classificazione organo-sistemica. La loro frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili:

<b>Classificazione sistemica</b>	<b>organo-</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
----------------------------------	----------------	-----------------------------

Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica, reazioni di tipo Herxheimer (in corso di trattamento della febbre tifoide)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, trombocitopenia, leucopenia
Patologie del sistema nervoso	Neurite ottica, neuropatia periferica (dopo somministrazione prolungata)
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, Alopecia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia

#### *Descrizione di alcuni effetti indesiderati*

I principali effetti indesiderati riscontrati in seguito a somministrazione sistemica del tiamfenicolo includono depressione midollare che si manifesta con anemia, trombocitopenia e leucopenia. Si tratta di manifestazioni correlate alla dose e reversibili con la sospensione del trattamento.

Alopecia è stata riportata in pazienti con insufficienza renale, con possibile esito in calvizie. Questo evento è reversibile con la sospensione del trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

Dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing, non si evince una rilevante differenza clinica per natura, frequenza, serietà e reversibilità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza nella popolazione adulta e pediatrica, o in altre fasce d'età di interesse. Tuttavia, in seguito a somministrazione sistemica, nei neonati e nei prematuri può verificarsi una sindrome che, iniziata con distensione addominale e cianosi pallida, può evolvere anche con gravi disfunzioni cardiocircolatorie ed exitus.

#### *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**

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti adulti o pediatrici.

#### *Sintomi*

In generale, i sintomi da iperdosaggio non differiscono qualitativamente dagli effetti collaterali già descritti e dagli eventuali problemi di ordine aspecifico riconducibili all'iperdosaggio di antibiotici a largo spettro (dismicrobismi, superinfezioni).

*Gestione del sovradosaggio*  
Praticare terapia di supporto.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

GLITISOL è un chemioterapico dotato di ampio spettro antibatterico, esteso a numerosi germi patogeni Gram-negativi e Gram-positivi (anaerobi compresi), i quali difficilmente sviluppano resistenza al farmaco.

GLITISOL induce effetti batteriostatici o battericidi a seconda delle specie batteriche e in dipendenza dalla localizzazione dell'infezione e dalle relative concentrazioni "in loco" raggiunte dall'antibiotico.

Verso specie clinicamente importanti quali *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e diversi anaerobi l'effetto di GLITISOL è battericida già a basse concentrazioni. A livello delle vie urinarie le elevate concentrazioni riscontrabili consentono di conseguire battericidia verso diverse altre specie batteriche per le quali le C.M.B. siano relativamente elevate.

La elevata assorbibilità e diffusibilità, insieme con la scarsa inattivazione nell'organismo, conferiscono al GLITISOL un'attività "in vivo" particolarmente favorevole e costante ed assicurano elevate concentrazioni antibatteriche sia nel sangue e nei tessuti che, soprattutto, a livello delle vie di escrezione (apparato urinario, epato-biliare ed enterico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

GLITISOL si lega scarsamente alle proteine plasmatiche (~ 10-15%). Dopo una singola dose orale, GLITISOL viene escreto immodificato con le urine per il 50-70% della dose somministrata. Una quota significativa di farmaco è escreta anche attraverso la bile.

GLITISOL è pertanto ben assorbito e si distribuisce efficacemente in tutti i principali organi. Livelli di farmaco sono stati valutati nel tessuto e nel secreto polmonare, nella prostata, nei testicoli, nell'appendice ciecale.

Nell'animale, dopo 16 ore da una dose singola orale, è stato trovato un rapporto 1:1 tra siero e tessuti con eccezione di livelli tissutali più elevati nel fegato e rene.

GLITISOL non subisce processi di biotrasformazione a livello epatico e pertanto la sua cinetica non è influenzata negli epatopazienti.

E' invece opportuno ridurre il dosaggio in caso di insufficienza renale.

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

La tossicità per somministrazioni singole di GLITISOL nell'animale è molto ridotta. Il valore della dose letale per il 50% degli animali supera i 10 g/kg di peso corporeo per via orale nel topo e nel ratto ed i 5 g/kg per via endoperitoneale o sottocutanea.

Nelle prove di tossicità per trattamenti prolungati, il farmaco è stato ben tollerato per via orale alla dose di 40 mg/kg/die per sei mesi nel ratto ed alla dose di 80 mg/kg/die per due mesi nel cane.

Per dosi più elevate o per periodi di trattamento più prolungati sono stati rilevati segni di tossicità del farmaco che si esprimono a livello della funzione emopoietica.

Nel cane, dopo sette settimane alla dose di 160 mg/kg/die per via orale sono state osservate diarrea, astenia muscolare, riduzione dei leucociti neutrofili, dei trombociti ed in minore misura degli eritrociti.

In ogni caso, la sintomatologia tossica si è sempre dimostrata reversibile con la sospensione del trattamento.

La somministrazione di GLITISOL a ratte e coniglie gravide, durante il periodo della organogenesi, non ha determinato malformazioni congenite nel neonato. E' tuttavia consigliabile, come per altri antibiotici, il limitare l'impiego di GLITISOL nella gravidanza solo ai casi di effettiva necessità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

**Fiala solvente: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili**

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Validità**

4 anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

#### Uso topico

- Le soluzioni al 5% di GLITISOL rimangono stabili per 10 giorni se conservate a temperatura non superiore a 5°C.
- Le soluzioni al 10% di GLITISOL rimangono stabili per 5 giorni se conservate a temperatura non superiore a 5°C.

#### Uso iniettabile

La soluzione rimanente a seguito di una somministrazione parziale non deve essere riutilizzata.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Uso topico: conservare la soluzione ricostituita a una temperatura non superiore a 5°C.

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

Flaconcino in vetro bianco, con tappo in gomma butile sigillato con ghiera di alluminio + fiale solvente.

Astuccio di 1 flacone di liofilizzato + 2 fiale solvente

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

Nessuna istruzione particolare

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

ZAMBON ITALIA s.r.l.

Via Lillo del Duca 10 - 20091 Bresso (MI)

## **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 017010051

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 20 febbraio 1962

Rinnovo: 1giugno 2010

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco