RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TAD 600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.
TAD 2500 mg/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Un flaconcino di polvere contiene:
Principio attivo: glutatione sale sodico 646 mg pari a glutatione 600 mg.
La soluzione ricostituita contiene 150 mg/ml di glutatione.

2500 mg/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione
Un flacone di polvere contiene:
Principio attivo: glutatione sale sodico 2680 mg pari a glutatione 2500 mg.
La soluzione ricostituita contiene 100 mg/ml di glutatione.

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

3. FORME FARMACEUTICHE
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Polvere e solvente per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1. Indicazioni terapeutiche
Profilassi della neuropatia conseguente a trattamento chemioterapico con cisplatino o analoghi.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione
Posologia
La dose giornaliera di TAD generalmente raccomandata nei pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino o analoghi è di 1,5 g/m^2 (corrispondenti a 2,5 g) somministrati per via endovenosa lenta. Tuttavia 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. In caso di somministrazione di glutatione in associazione al chemioterapico, l'infusione endovenosa di TAD dovrebbe avvenire entro i 15 - 30 minuti precedenti l'inizio della chemioterapia.Nella evenienza di terapie di lunga durata si può ricorrere ai dosaggi più bassi del prodotto (600 mg) da somministrarsi per via intramuscolare o endovenosa lenta.

Modo di somministrazione
Per le modalità di preparazione e somministrazione si rimanda alla sezione 6.6.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo.

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 TAD non interferisce con l'attività terapeutica del chemioterapico.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento
I dati disponibili indicano che il glutatione, per la sua natura di sostanza fisiologicamente presente nelle cellule, non da' 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 dei macchinari
TAD non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Dopo somministrazione intramuscolare sono state segnalate molto raramente eruzioni cutanee, scomparse sospendendo la terapia. E' stata inoltre riportata dolenzia nella sede di iniezione.
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 farmacoterapia: 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. E'

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 glutatione 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 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
Assorbimento
Dopo infusione endovenosa di glutatione alla dose di 2 g/m^2 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.

Distribuzione
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 disulfuri misti è diminuita, indicando un'aumentato passaggio di cisteina all'interno delle cellule.

Eliminazione
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
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
TAD "600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile"
I flaconcini di polvere contengono il solo principio attivo e le fiale solvente contengono acqua per preparazioni iniettabili.

TAD "2500 mg/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione"
Il flaconcino di polvere contiene il solo principio attivo e il flaconcino 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
3 anni riferita al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
La soluzione ricostituita è stabile per 8 ore a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
TAD "600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 5 flaconcini polvere + 5 fiale solvente 4 ml
TAD "600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 10 flaconcini polvere + 10 fiale solvente 4 ml
Il principio attivo, sotto forma di polvere liofilizzata bianca, è contenuto in flaconcini in vetro di tipo III tappati e ghierati.
Le fiale solvente, in vetro di tipo I, contengono acqua per preparazioni iniettabili.
TAD "2500 mg/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 25 ml
Il principio attivo è contenuto in un flaconcino di vetro di tipo III con bocca di diametro di 29 mm, tappato e ghierato.
Il flaconcino solvente, in vetro di tipo I, tappato e ghierato, contiene acqua per preparazioni iniettabili.
La confezione contiene inoltre un set per infusione endovenosa comprendente un perforatore a doppia punta (travasatore) per la preparazione estemporanea della soluzione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso
TAD "600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile"
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.

TAD "2500 mg/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione"
Procedere dapprima alla ricostituzione della soluzione in condizioni asettiche operando con le seguenti modalità:

1. Estrarre la linguetta in alluminio del flaconcino di polvere e disinfettare il tappo con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool

2. Togliere un solo cappuccio del perforatore a doppia punta monouso (travasatore) ed inserire il puntale nel flaconcino di polvere attraverso il centro del tappo in gomma
3. Estrarre la linguetta in alluminio del flaconcino di acqua e disinfettare il tappo di gomma togliere il secondo cappuccio del travasatore ed inserire il puntale nel flaconcino di acqua, rovesciandolo
4. Scuotere brevemente per facilitare il deflusso dell'acqua nel flaconcino di polvere, ad avvenuto svuotamento del flaconcino di acqua estrarre il travasatore ed agitare per favorire la dissoluzione

La somministrazione della soluzione ricostituita per via endovenosa viene quindi effettuata nel seguente modo:

5. Disinfettare nuovamente il tappo del flaconcino, quindi rimuovere il cappuccio del perforatore posto all'estremità del set per infusione ed inserirlo nel centro del tappo del flaconcino;
6. Applicare lo stringitubo e serrare completamente sul tubo;
7. Togliere il cappuccio del porta aghi ed applicare un ago;
8. Premere il gocciolatoio per riempirlo fino a metà circa, quindi aprire lo stringitubo sino a che tutta l'aria fuoriesca dal set;
9. Chiudere completamente lo stringitubo, inserire l'ago in vena e riaprire lentamente lo stringitubo fino a raggiungere il flusso desiderato.

Usare subito dopo l'apertura dei contenitori. La soluzione ricostituita deve essere limpida e priva di particelle visibili. Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biomedica Foscama Group S.p.A. Via degli Uffici del Vicario, 49 00186 Roma – (Italia)
Telefono: +39 0775 802.1
Fax: +39 0775 223.363
e-mail: info@biomedicafoscama.com

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TAD "600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 5 flaconcini polvere + 5 fiale solvente 4 ml - AIC n. 027154032
TAD "600 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile" 10 flaconcini polvere + 10 fiale solvente 4 ml - AIC n. 027154044
TAD "2500 mg/25 ml polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 25 ml - AIC n. 027154057

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 02 Novembre 1989
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01 Settembre 2015