

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

Ethyol[®], 50 mg/ml, κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Σύνθεση του Amifostine για έγχυση

Όνομα του συστατικού	Σύνθεση		Δράση
	% w/w	mg/φιαλίδιο	
Amifostine	100	500	Δραστικό συστατικό
Amifostine	100	375	Δραστικό συστατικό

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η amifostine υπολογίζεται στην άνυδρη μορφή της.

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Η amifostine είναι μία λευκή κρυσταλλική σκόνη η οποία είναι ελεύθερα διαλυτή στο νερό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χημειοθεραπεία

Το Ethyol ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης που σχετίζεται με την ουδετεροπενία (π.χ. πυρετός σε ουδετεροπενικούς ασθενείς), που οφείλεται στο χημειοθεραπευτικό συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και cisplatin σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών (FIGO στάδιο III ή IV).

Το Ethyol ενδείκνυται για την προστασία ασθενών με συμπαγείς όγκους από μη γεννητικά κύτταρα σε προχωρημένο στάδιο από συσσωρευτική νεφροτοξικότητα, που οφείλεται στη χορήγηση cisplatin ή χημειοθεραπευτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν cisplatin, σε δόσεις που κυμαίνονται από 60 – 120 mg/m², σε συνδυασμό με σχήματα επαρκούς ενυδάτωσης του ασθενούς.

Ακτινοθεραπεία

Το Ethyol ενδείκνυται σε συνδυασμό με την κλασική επιμερισμένη ακτινοθεραπεία για την προστασία έναντι της οξείας και όψιμης ξηροστομίας στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ο λόγος οφέλους / κινδύνου του Ethyol σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία προσαρμοζόμενης έντασης δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την ενδοφλέβια χορήγηση, γίνεται ανασύσταση του Ethyol για έγχυση με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 % (9,7 ml για το φιαλίδιο των 500 mg και 7,3 ml για το φιαλίδιο των 375 mg). Το ανασυσταθέν διάλυμα (50 mg amifostine ανά ml) μπορεί να φυλαχτεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) ή για 24 ώρες σε ψυγείο (2°-8°C).

ΠΡΟΣΟΧΗ: Τα παρεντερικά προϊόντα πρέπει, όποτε το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης, να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για ύπαρξη σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Να μην χρησιμοποιείται εάν παρατηρηθεί θολερότητα ή ίζημα. Το Ethyol πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη γιατρών με εμπειρία στην χημειοθεραπεία κατά του καρκίνου ή την ακτινοθεραπεία.

Χημειοθεραπεία:

Σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών στους οποίους χορηγείται ο συνδυασμός cisplatin και κυκλοφωσφαμίδης, η συνιστώμενη αρχική δόση του Ethyol είναι 910 mg/m² χορηγούμενη ως εφ' άπαξ ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών, η οποία αρχίζει 30 λεπτά πριν τη χορήγηση της χημειοθεραπείας, με παράγοντες που χορηγούνται με σύντομη έγχυση.

Εάν το Ethyol χορηγείται για τη μείωση της νεφροτοξικότητας, που σχετίζεται με τη χορήγηση cisplatin, τότε η αρχική δόση του Ethyol πρέπει να προσαρμόζεται με τη δόση και το σχήμα χορήγησης της cisplatin. Για δόσεις cisplatin από 100-120 mg/m² η συνιστώμενη αρχική δόση του Ethyol είναι 910 mg/m² χορηγούμενη ως 15λεπτη έγχυση, αρχίζοντας 30 λεπτά πριν τη χημειοθεραπεία. Αν η δόση της cisplatin είναι μικρότερη των 100 mg/m², αλλά μεγαλύτερη ή ίση των 60 mg/m², η συνιστώμενη αρχική δόση του Ethyol είναι 740 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών, η οποία πρέπει να αρχίζει 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας. Η 15-λεπτη έγχυση για τα 740-910 mg/m² έχει αναφερθεί ότι είναι καλύτερα ανεκτή από ότι πιο παρατεταμένης διάρκειας εγχύσεις. Ακόμη πιο μικροί χρόνοι εγχύσεως δεν έχουν διερευνηθεί συστηματικά με χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Ethyol πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση.

Η έγχυση του Ethyol πρέπει να διακόπτεται αν η συστολική πίεση μειωθεί σημαντικά σε σύγκριση με την πίεση πριν την έναρξη της έγχυσης, όπως αναφέρεται στην πιο κάτω οδηγία:

Οδηγία για διακοπή της έγχυσης Ethyol εξαιτίας πτώσης της αρτηριακής πίεσης

	Τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης πριν την έναρξη της έγχυσης (mm Hg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥ 180
Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης Ethyol (mm Hg)	20	25	30	40	50

Αν η αρτηριακή πίεση επιστρέψει στο φυσιολογικό σε διάστημα 5 λεπτών και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, η έγχυση μπορεί να επαναληφθεί, ούτως ώστε να χορηγηθεί η πλήρης δόση του Ethyol. Αν δεν μπορεί να χορηγηθεί η πλήρης δόση του Ethyol, στους επόμενους κύκλους χημειοθεραπείας η δόση πρέπει να μειώνεται περίπου κατά 20 %. Για παράδειγμα, η δόση των 910 mg/m² πρέπει να μειωθεί στα 740 mg/m².

Ακτινοθεραπεία:

Αν το Ethyol χρησιμοποιείται για προφύλαξη έναντι της τοξικότητας που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση του Ethyol είναι 200 mg/m² χορηγούμενα ημερησίως ως

ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 3 λεπτών που αρχίζει μέσα σε 15-30 λεπτά πριν την πρότυπη κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία.

Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετράται πριν και μετά την έγχυση (βλ. Μέρος 4.4 -Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία σε αμινοθειόλες. Δεν πρέπει να χορηγείται Ethyol σε υποτασικούς ή αφυδατωμένους ασθενείς.

Επειδή το Ethyol θα χορηγηθεί σε συνδυασμό με φάρμακα που προκαλούν τερατογένεση και μεταλλαξιογένεση, δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες ή γαλουχούσες γυναίκες.

Λόγω έλλειψης εμπειρίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρική ή ηπατικής λειτουργίας, παιδιά ή ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 70 ετών, το Ethyol αντενδείκνυται σ' αυτές τις ομάδες των ασθενών.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς πριν την έγχυση του Ethyol και να παραμένουν σε ύπτια θέση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του ανασυσταθέντος διαλύματος Ethyol. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να τοποθετούνται στη θέση Trendelenburg και να τους χορηγείται φυσιολογικός ορός. Μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση του Ethyol παρά την επαρκή ενυδάτωση και θέση του ασθενή (βλ. Μέρος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Πριν τη χημειοθεραπεία, είναι σημαντικό να γίνεται η έγχυση της συνιστώμενης δόσης (740-910 mg/m²) σε διάστημα 15 λεπτών. Η χορήγηση του Ethyol σε μεγαλύτερης διάρκειας έγχυση σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών. Οδηγίες για τη διακοπή και την επανέναρξη του Ethyol στην περίπτωση μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης δίνονται στο Μέρος 4.2 (Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Εάν είναι ιατρικώς δυνατόν, πριν τη χημειοθεραπεία, η αντιυπερτασική θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 24 ώρες πριν τη χορήγηση του Ethyol. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση αυτών των ασθενών κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία καθώς μπορεί να εμφανισθεί παροδική υπέρταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης από Ε.Φ. ενυδάτωση, διακοπή αντιυπερτασικής αγωγής και άλλα αίτια. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Ethyol και χημειο- ή ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη αντιυπερτασική ιατρική αγωγή πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. Μέρος 4.8 – Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που απαιτούν την εισαγωγή σε νοσοκομείο και τη διακοπή της θεραπείας έχουν αναφερθεί σπάνια με τη χρήση του Ethyol. Αυτές οι δερματικές αντιδράσεις, που ήταν μερικές φορές μοιραίες, περιλαμβάνουν τις περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, τοξικής δερματίτιδας, και φυσαλιδώδους εξανθήματος. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν το Ethyol για την προστασία τους κατά την ακτινοθεραπεία, και εμφανίστηκαν μετά από 10 ή περισσότερες ημέρες έκθεσης στο Ethyol.

Η δερματολογική αξιολόγηση του ασθενή πριν την χορήγηση του Ethyol πρέπει να πραγματοποιηθεί δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην εμφάνιση των ακόλουθων:

- Οποιοδήποτε εξάνθημα στα χείλη ή σε βλεννογόνο που δεν είναι γνωστό να οφείλεται σε κάποια άλλη αιτιολογία (π.χ. ακτινική βλεννογονίτιδα, απλός έρπης, κ.λπ.).
- Ερυθηματώδεις, οίδηματώδεις, ή φυσαλιδώδεις βλάβες στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών και/ή άλλες δερματικές αντιδράσεις στον κορμό (πρόσθιο, οπίσθιο τοίχωμα, κοιλιακή χώρα).

- Δερματικές αντιδράσεις συνοδευόμενες με πυρετό ή άλλα συστηματικά συμπτώματα.

Οι δερματικές αντιδράσεις πρέπει να διαφοροποιηθούν σαφώς από την προκαλούμενη από ακτινοβολία δερματίτιδα και από τις δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με άλλη αιτιολογία.

Όταν εμφανίζονται δερματικές αντιδράσεις εκτός της περιοχής της ένεσης ή του πεδίου ακτινοβολίας, χωρίς κάποια γνωστή αιτιολογία, τότε η χορήγηση του Ethyol πρέπει να διακόπτεται ενώ πρέπει να πραγματοποιείται βιοψία και δερματολογική εξέταση για την ταξινόμηση της παρενέργειας. Η δερματική αντίδραση πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Η επανέναρξη της χορήγησης του Ethyol πρέπει να είναι στην κρίση του κλινικού γιατρού και να βασίζεται στην ιατρική αξιολόγηση και την κατάλληλη δερματολογική εξέταση.

Η χορήγηση του Ethyol πρέπει να διακόπτεται μόνιμα εάν εμφανιστούν οποιεσδήποτε δερματικές αντιδράσεις που θεωρούνται ότι είναι πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, ή αποφολιδωτική δερματίτιδα και για οποιαδήποτε δερματική αντίδραση που συνοδεύεται από πυρετό ή οποιαδήποτε συστηματικά συμπτώματα που δεν είναι γνωστό να οφείλονται σε κάποια άλλη αιτία. Λόγω του κινδύνου δερματικών αντιδράσεων, οι επαγγελματίες της υγείας πρέπει να προσέχουν ώστε να αποφεύγουν την επαφή του προϊόντος με το δέρμα ή τους βλεννογόνους (Βλ. Μέρος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Κατά τη χρήση του Ethyol, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη νεφρική λειτουργία των ασθενών με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας όπως έμετος, αφυδάτωση, σοβαρή υπόταση, νεφροτοξική χημειοθεραπεία ή ηλικία άνω των 60 ετών.

Παρόλο που οι αναφορές σχετικά με κλινικά εμφανή υπασβεστιαίμια είναι σπάνιες, τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο εκδήλωσης υπασβεστιαίμιας, όπως ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ή ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές δόσεις Ethyol. Αν κριθεί αναγκαίο, πρέπει να χορηγηθούν επιπρόσθετες ποσότητες ασβεστίου σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα που προκαλούν υπασβεστιαίμια.

Σπάνια έχουν αναφερθεί σπασμοί με τη χορήγηση του Ethyol. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν σπασμούς.

Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση του Ethyol σε παιδιά όπως και σε ασθενείς μεγαλύτερους των 70 ετών. Με τον ίδιο τρόπο, δεν έχει τεκμηριωθεί η χρήση του Ethyol σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας. Γι' αυτό το λόγο το Ethyol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά, ηλικιωμένους (άνω των 70 ετών) ή ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

Συνιστάται η χορήγηση αντιεμετικής αγωγής, η οποία περιλαμβάνει δεξαμεθαζόνη 20 mg ενδοφλεβίως και έναν 5-HT₃ ανταγωνιστή, πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Ethyol σε δόσεις που συνιστώνται όταν γίνεται χημειοθεραπεία (740 – 910 mg/m²), ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται μαζί με ισχυρά εμετογόνα χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η cisplatin. Όταν το Ethyol χορηγείται με έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή το ισοζύγιο των υγρών του ασθενούς. Σε δόσεις σχετικές με ακτινοθεραπεία (200 mg/m² για κάθε κλάσμα των 2 Gy) συνιστώνται προληπτικά αντιεμετικά.

Πριν την ακτινοθεραπεία, το Ethyol πρέπει να χορηγείται στη συνιστώμενη δόση (200 mg/m² για κάθε κλάσμα των 2 Gy) σε διάστημα 3 λεπτών. Το Ethyol δεν ενδείκνυται όταν στο πεδίο ακτινοβολίας δεν περιλαμβάνονται οι παρωτίτιδες.

Τα στοιχεία που αφορούν τη διαδοχική χρήση του Ethyol σε αγωγές που περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία

με cisplatin ή αλκυλιωτικούς παράγοντες (δόση Ethyol: 910 mg/m²) και ακτινοθεραπεία (δόση Ethyol 200 mg/m²) είναι περιορισμένα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να υποστηρίζουν μακροπρόθεσμα ευεργετικά αποτελέσματα από την amifostine όσον αφορά δευτερογενή καρκίνο, όψιμη ίνωση ή όψιμη τοξικότητα του δέρματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η εμπειρία από μελέτες αλληλεπίδρασης είναι περιορισμένη. Η ταχεία κάθαρση της amifostine από το πλάσμα ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο αλληλεπίδρασης μεταξύ της amifostine και άλλων φαρμάκων.

Το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χορήγησης Ethyol με αντιυπερτασικά ή με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επιτείνουν την υπόταση, πρέπει να εξετάζεται με μεγάλη προσοχή.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που ελάμβαναν Ethyol με ακτινοθεραπεία

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση και Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Ethyol δεν είναι τερατογόνο παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δόσοεξαρτώμενη εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους, σε δόσεις άνω των 200 mg/kg. Δεν υπάρχουν μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή αυτό το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με θεραπείες που προκαλούν τερατογένεση, η θεραπεία αυτή δεν πρέπει να δίνεται σε έγκυες γυναίκες. Αν η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης της θεραπείας, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβryo.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η amifostine ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, συνιστάται η διακοπή του θηλασμού πριν την έναρξη της αγωγής με Ethyol

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν άμφω εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου των όρχεων και άμφω υποσπερμία στις επιδιδυμίδες (βλ. Μέρος 5.3). Δεν είναι γνωστός ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχει ενδογενής τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα που να σχετίζεται με τη χορήγηση του Ethyol, αλλά δεδομένου ότι προορίζεται για χορήγηση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και αντιεμετικά φάρμακα, το συνολικό θεραπευτικό σχήμα μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα του ασθενή να οδηγεί αποτελεσματικά ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία, έμετος, και παροδική υπόταση. Το Ethyol αύξησε την συχνότητα εμφάνισης της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ναυτίας / εμέτου κατά την πρώτη ημέρα της χημειοθεραπείας, αυτό ήταν συνήθως προσωρινά σχετιζόμενο με τη χορήγηση του Ethyol. Το Ethyol δεν αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης της όψιμης ναυτίας και εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία που βασίζεται σε cisplatin. Η υπόταση είναι συνήθως βραχείας διάρκειας και συνδέεται στενά με τη χορήγηση του Ethyol, αλλά είναι πιθανόν να επιμένει ή να εμφανιστεί ώρες μετά τη χορήγηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έγχυση χρειάστηκε να τερματισθεί

πρόωρα εξαιτίας αυξημένης πτώσης της συστολικής πίεσης του αίματος (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Η υπόταση συνήθως αναστρέφεται γρήγορα με έγχυση υγρών και τοποθέτηση σε κατάλληλη θέση. Πυρεξία και ρίγη, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια ή μέσα σε λίγες ώρες από τη χορήγηση του Ethyol.

Ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούμενες κατά το ελάχιστο σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρονται παρακάτω κατά σύστημα, κατηγορία οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ έως $< 10\%$), ασυνήθεις ($\geq 0,1\%$ έως $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01\%$ έως $< 0,1\%$), και πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$). Οι συχνότητες των αναφερόμενων σε κλινικές δοκιμές ανεπιθύμητων ενεργειών (παρακάτω πίνακας) βασίζονται σε αναφορές από 342 εγγεγραμμένους ασθενείς.

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Κλινικές Μελέτες¹

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: αρρυθμία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος Συχνές: λόξυγκας
Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης	Πολύ συχνές: αίσθημα θερμότητας Συχνές: πυρεξία, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση ψύχους
Μεταβολικές διαταραχές	Συχνές: υπασβεστιαμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: υπνηλία, ζάλη, συγκοπή (απώλεια συνείδησης)
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος	Πολύ συχνές: πταρμός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: εξάνθημα Ασυνήθεις: πολύμορφο ερύθημα
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: υπόταση, έξαψη Συχνές: υπέρταση

¹ Συμπεριλαμβανομένων των δύο Φάση III τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών (WR-0001) και σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (WR-0038).

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου βασίζονται σε αναφορές φαρμακοεπαγρύπνυσης που ελήφθησαν από κατ' εκτίμηση περισσότερους από 100.000 λήπτες Ethyol. Οι αναφερόμενες κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ανεπιθύμητες ενέργειες (παρακαλούμε δείτε ανωτέρω πίνακα) δεν επαναλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα, ο οποίος συνοψίζει τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που βασίζονται σε αναφορές φαρμακοεπαγρύπνυσης. Σοβαρά περιστατικά ισχαιμίας του μυοκαρδίου συνήθως εμφανίστηκαν στα πλαίσια υπότασης. Σοβαρή δερματική υπερευαισθησία μπορεί να εμφανιστεί εβδομάδες μετά την έναρξη χορήγησης του Ethyol.

Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών βασιζόμενες σε αναφορές φαρμακοεπαγρύπνυσης

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
--------------------------------	------------------------

Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες:	κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, ταχυκαρδία
	Πολύ σπάνιες:	ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, βραδυκαρδία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Σπάνιες:	διάρροια
Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο χορήγησης	Σπάνιες:	θωρακικό άλγος
	Πολύ σπάνιες:	αίσθημα σύσφιξης του θώρακα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες:	αλλεργική αντίδραση, αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπάνιες:	σπασμοί
Αναπνευστικές διαταραχές	Σπάνιες:	δύσπνοια, άπνοια υποξία
	Πολύ σπάνιες:	οίδημα λάρυγγα, αναπνευστική ανακοπή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες:	κνίδωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνησμός
	Πολύ σπάνιες:	αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξικοδερμία, και πομφολυγώδης δερματίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες:	νεφρική ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες:	επιδεινούμενη υπέρταση

(Βλέπε επίσης Μέρος 4.4 – Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.)

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Έχουν αναφερθεί σοβαρές, σε μερικές περιπτώσεις μοιραίες για τη ζωή, δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν πολύμορφο ερύθημα και σπάνια σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Στον περιορισμένο αριθμό ασθενών που εισηγήθησαν σε κλινικές μελέτες η συχνότητα που έχει αναφερθεί είναι:

- Συχνή σε ασθενείς που ελάμβαναν ακτινοθεραπεία [105 περιστατικά ανά 10.000 ασθενείς].
- Σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία [7 περιστατικά ανά 10.000 ασθενείς].

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων με Ethyol μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι:

- σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία
- πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία (βλ. Μέρος 4.4 – Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με τη χρήση του Ethyol. Η πλειονότητα των περιστατικών εμφανίστηκαν με μη ειδικά συμπτώματα που περιελάμβαναν φρίκιο, ρίγη, θωρακικό άλγος και δερματικά εξανθήματα. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, τα συμπτώματα των οποίων περιλαμβάνουν δύσπνοια, υπόταση, κνησμό και σε σπάνιες περιπτώσεις

καρδιακή ανακοπή.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε δοκιμές Φάσης I, οι υψηλότερες εφ' άπαξ δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν 1300 mg/m². Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση υψηλότερων, από αυτή εφ' άπαξ δόσεων σε ενήλικες. Στα πλαίσια μιας κλινικής δοκιμής, παιδιά έλαβαν εφ' άπαξ δόσεις Ethyol μέχρι και 2,7 g/m² χωρίς να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια πολλαπλές δόσεις (μέχρι και το τριπλάσιο της συνιστώμενης εφ' άπαξ δόσης των 740-910 mg/m²) σε διάστημα 24 ωρών σε συνθήκες κλινικής μελέτης. Μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση Ethyol σε 2 και 4 ώρες μετά από την πρώτη δόση, δεν υπήρξε εκδήλωση αυξημένων ή αθροιστικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικότερα ναυτίας και εμέτου ή υπότασης. Το πιο πιθανό σύμπτωμα μετά από χορήγηση υπερβολικής δόσης αναμένεται να είναι η υπόταση η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται με έγχυση ισότονου αλατούχου διαλύματος ή οποιαδήποτε άλλη συμπτωματική θεραπεία. Οι τιμές LD₅₀ στα ποντίκια κυμαίνονται μεταξύ 554 mg/kg και 1140 mg/kg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποτοξινωτικός παράγοντας για αντινεοπλασματική θεραπεία, κωδικός ATC: V03A F05

Το Ethyol (amifostine, ethanethiol, 2-[3-amino propyl]aminol-dihydrogen phosphate (ester)) είναι ένα οργανικό θειοφωσφορικό οξύ το οποίο σε μοντέλα με πειραματόζωα προστατεύει επιλεκτικά φυσιολογικούς ιστούς όχι όμως όγκους έναντι της κυτταροτοξικότητας της ιονίζουσας ακτινοβολίας, των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, οι οποίοι συνδέονται με το DNA, (κλασικοί αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη και μη κλασικοί αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως η μιτομυκίνη-C) και των αναλόγων πλατίνας.

Το Ethyol είναι ένα πρόδρομο φάρμακο το οποίο μετά από αποφωσφορλίωση μετατρέπεται στο δραστικό μεταβολίτη, το WR-1065 (ελεύθερη θειόλη), μέσω της αλκαλικής φωσφατάσης και εξέρχεται από την κυκλοφορία του αίματος ταχέως.

Η μείωση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στον ορό είναι μια γνωστή φαρμακολογική δράση του Ethyol. Ένας πιθανός μηχανισμός της υπασβεστιαμίας μπορεί να είναι η πρόκληση υποπαραθυρεοειδισμού. (βλ. επίσης Μέρος 4.4. - Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Κλινικές μελέτες

Χημειοθεραπεία για καρκίνο των ωοθηκών

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή συνέκρινε έξι κύκλους κυκλοφωσφαμίδης 1000 mg/m², και σισπλατίνης 100 mg/m² με ή χωρίς προθεραπεία με Ethyol στα 910 mg/m². Μετά από πολλαπλούς κύκλους χημειοθεραπείας, η προθεραπεία με Ethyol μείωσε σημαντικά την αθροιστική νεφρική τοξικότητα που σχετίζεται με τη σισπλατίνη όπως αξιολογήθηκε από το ποσοστό των ασθενών που είχαν ≥40% μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης από τις τιμές προθεραπείας, παρατηνόμενες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού (>1,5 mg/dL), ή βαριά υπομαγνησισαμία. Επιλεγμένες αναλύσεις των επιδράσεων του Ethyol στη μείωση της αθροιστικής νεφρικής τοξικότητας της σισπλατίνης στην τυχαιοποιημένη μελέτη για τον καρκίνο των ωοθηκών παρέχονται στους πίνακες παρακάτω.

Αναλογία ασθενών με $\geq 40\%$ μείωση στην υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης*

	ETHYOL + CP	CP	τιμή p (αμφίπλευρη)
Όλοι οι ασθενείς	16/122 (13%)	36/120 (30%)	0,001

*Οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault, *Nephron* 1976; 16:31-41.

NCI βαθμοί τοξικότητας επιπέδων μαγνησίου ορού για τον τελευταίο κύκλο θεραπείας κάθε ασθενούς

NCI-CTC Βαθμός: (mEq/L)	0 >1,4	1 $\leq 1,4$ - >1,1	2 $\leq 1,1$ - 0,8	3 $\leq 0,8$ - >0,5	4 $\leq 0,5$	τιμή p*
Όλοι οι ασθενείς	92	13	3	0	0	0,001
ETHYOL+CP	73	18	7	5	1	
CP						

*Βάσει αμφίπλευρης στατιστικής X^2 κατά Mantel-Haenszel

Η προθεραπεία με αμιφοστίνη ($910\text{mg}/\text{m}^2$) φάνηκε ότι προστατεύει κατά της αθροιστικής αιματολογικής τοξικότητας που σχετίζεται με το συνδυασμό σισπλατίνης ($100\text{mg}/\text{m}^2$) και κυκλοφωσφαμίδης ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) στη θεραπεία του καρκίνου των ωθηκών σταδίου III και IV. Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 4 που σχετίζεται με πυρετό ή/και λοιμώξεις ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αιματολογικής τοξικότητας. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή ουδετεροπενίας που σχετίζεται με πυρετό ή/και σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων όπου απαιτείται θεραπεία με αντιβιοτικά έπειτα από 6 κύκλους θεραπείας ανά διαστήματα 3 εβδομάδων για τους 242 ασθενείς, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

**Συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας με πυρετό ή/και σημεία λοίμωξης που απαιτεί
θεραπεία με αντιβιοτικά**

	ETHYOL + CP	CP	τιμή p*
Συνολική συχνότητα εμφάνισης ανά ασθενή	8/122	26/120	0,001

*Βάσει αμφίπλευρης στατιστικής X^2 κατά Mantel-Haenszel

Η διατήρηση της αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη-κυκλοφωσφαμίδη αξιολογήθηκε μέσω δεδομένων ανταπόκρισης του όγκου. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αμιφοστίνη δεν μειώνει την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη-κυκλοφωσφαμίδη.

Ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και αυχένα.

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με τυπική κλασματοποιημένη ακτινοβολία (RT) (1,8 Gy – 2,0 Gy/ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα για 5-7 εβδομάδες) με ή χωρίς Ethyol, χορηγούμενο στα 200 mg/m² ως 3λεπτη ενδοφλέβια έγχυση 15-30 λεπτά πριν από κάθε κλάσμα ακτινοβολίας, διεξάχθηκε σε 315 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και αυχένα. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης να αξιολογηθούν οι τοξικότητες που σχετίζονται με ακτινοβολία στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα, ήταν η συχνότητα εμφάνισης βαθμού 2 ή υψηλότερου οξείας (παρουσιάστηκε ≤90 ημέρες από την έναρξη της ακτινοθεραπείας) και όψιμης (παρουσιάστηκε 1 χρόνο από την έναρξη της ακτινοθεραπείας) ξηροστομίας, και βαθμού 3 ή υψηλότερου οξείας βλεννογονίτιδας. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας ή όψιμης ξηροστομίας βαθμού 2 ή υψηλότερου μειώθηκε σημαντικά (βλ. παρακάτω πίνακα). Παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν χαμηλότερη στο σκέλος αμιφοστίνης, η διαφορά μεταξύ και των δύο σκελών θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Συχνότητα εμφάνισης ξηροστομίας βαθμού 2 ή υψηλότερου (κριτήρια RTOG)

	ETHYOL + RT	RT	τιμή p*
Οξεία (παρουσιάστηκε ≤90 ημέρες από την έναρξη της ακτινοθεραπείας)	51% (75/148)	78% (120/153)	p <0,0001
Όψιμη (παρουσιάστηκε 1 χρόνο από την έναρξη της ακτινοθεραπείας)	34% (33/97)	57% (60/106)	p = 0,0019

*Βάσει του ακριβούς ελέγχου Fisher.

Η πρωτεύουσα παράμετρος για να αξιολογηθεί η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα ήταν η συχνότητα εμφάνισης του τοποπεριοχικού ελέγχου στον 1 χρόνο. Ο τοποπεριοχικός έλεγχος, η ελεύθερη νόσου επιβίωση και η συνολική επιβίωση ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες θεραπείας μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν δείξει ότι η amifostine αποβάλλεται ταχέως από το πλάσμα, με αποτέλεσμα 6 λεπτά μετά τη χορήγηση να παραμένει στο πλάσμα ποσοστό μικρότερο του 10 %. Η amifostine μεταβολίζεται γρήγορα, ειδικά σε φυσιολογικά κύτταρα, στο δραστικό μεταβολίτη WR-1065 (ελεύθερη θειόλη). Το WR-33278 (δισουλφίδιο) είναι ο επακόλουθος, ανενεργός μεταβολίτης. Δεν είναι γνωστό αν η amifostine διαπερνά τον φραγμό αίματος πλακούντος.

Μετά από έγχυση δόσης 910 mg/m² διάρκειας 15 λεπτών, ο χρόνος ημιζωής είναι μικρότερος από 1 λεπτό, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης της amifostine είναι μικρότερος από 10 λεπτά.

Κατά τη διάρκεια έγχυσης 910 mg/m² οι μέγιστες συγκεντρώσεις της amifostine στο πλάσμα είναι περίπου 200 μmol/L, η Vd_{ss} είναι 7 L και η κάθαρση 2L/λεπτό. Οι μέγιστες τιμές στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη, WR-1065 κατά την έγχυση διάρκειας 15 λεπτών είναι περίπου 35 μmol/L.

Μετρήσεις του WR-1065 σε κύτταρα του μυελού των οστών 5-8 λεπτά μετά την έγχυση σε 3 ασθενείς ήταν 82, 121 και 227 $\mu\text{mol/kg}$.

Ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης του Ethyol είναι μέσω μεταβολισμού παρά μέσω νεφρικής ή γαστρεντερικής αποβολής. Μετά από μία 15λεπτη ενδοφλέβια έγχυση 740 mg/m^2 Ethyol, η νεφρική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου και των δύο γνωστών μεταβολιτών του ήταν χαμηλή κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας μετά από χορήγηση του φαρμάκου, με μέσες τιμές 1,05 %, 1,38 % και 4,2 % της χορηγηθείσας δόσης του μητρικού φαρμάκου, της θειόλης και του δισουλφιδίου, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια (Μεταλλαξιογόνος και Καρκινογόνος Δυνατότητα)

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι το Ethyol συνδυάζεται με παράγοντες που έχουν οι ίδιοι δυναμικό καρκινογένεσης δεν διεξήχθησαν ειδικές μελέτες καρκινογένεσης. Η δοκιμασία Ames με *salmonella typhimurium* δεν αποκάλυψε μεταλλαξιογόνο δράση.

Σε μια μελέτη τοξικότητας της ενδοφλέβιας χορήγησης Ethyol διάρκειας 90 ημερών σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αμφοτερόπλευρη εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου των όρχεων και αμφοτερόπλευρη υποσπερμία στις επιδιδυμίδες ακολουθώντας δόσεις περίπου 10 φορές (50 mg/kg/ημέρα) υψηλότερες από τη μέγιστη κλινική δόση χρησιμοποιούμενη για ακτινοπροστασία (5 mg/kg/ημέρα) σε ανθρώπους. Οι αλλαγές αυτές δεν ανεστράφησαν μετά από 4 εβδομάδες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δεν εφαρμόζεται.

6.2 Ασυμβατότητες

Συνιστάται να μην αναμειγνύεται ή χορηγείται άλλο φάρμακο με το ανασυσταθέν διάλυμα Ethyol.

Ο σωλήνας για την ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να εκπλένεται με φυσιολογικό ορό πριν από τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε $2-8^\circ\text{C}$ και 6 ώρες για 25°C . Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η λυόφιλη κόνις για έγχυση Ethyol (amifostine) για έγχυση περιέχεται σε ένα διαφανές γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml με γκρίζο πώμα από καουτσούκ και είναι σφραγισμένο με κάψα αλουμινίου με ένα πλαστικό κάλυμμα τύπου flip-off. Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε 500 mg amifostine ή 375 mg amifostine. Το πλαστικό κάλυμμα τύπου flip-off είναι μπλε για το φιαλίδιο των 500 mg και σκούρο κόκκινο για το φιαλίδιο των 375 mg.

Συσκευασία: Τα φιαλίδια των 500 mg διατίθενται σε συσκευασία των 3 και τα φιαλίδια των 375 mg σε συσκευασία των 5.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη χρησιμοποιηθέντων φαρμακευτικών προϊόντων ή των υπολειμμάτων που προέρχονται από αυτά και άλλος χειρισμός του προϊόντος

Βλ. παραγράφους 4.2 και 6.2

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. Επωνυμία του υπεύθυνου άδειας κυκλοφορίας

PINNACLE BIOLOGICS, B.V.
p/a Amsterdam Trust Company B.V.
Operetteweg 7
1323 VJ Almere
The Netherlands

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44603/13-8-08 & 53631/13-8-08

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Μαΐου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Νοεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18 Μαρτίου 2010