

FICHA TÉCNICA

1. **DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** Ethyol[®], 50 mg/ml, polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición de Amifostina para perfusión

Nombre del componente	Fórmula		Función
	% p/p	mg/vial	
Amifostina	100	500	Principio activo
Amifostina	100	375	Principio activo

NOTA: La amifostina se expresa en base anhidra.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Quimioterapia

Ethyol está indicado para reducir el riesgo de infección relacionado con la neutropenia (por ejemplo: la fiebre neutropénica) resultado de la poliquimioterapia con ciclofosfamida y cisplatino en pacientes con carcinoma ovárico avanzado (estadío III ó IV de la FIGO).

Ethyol está indicado para proteger a los pacientes con tumores sólidos avanzados de origen no germinal frente a la nefrotoxicidad acumulada del cisplatino y de regímenes que incluyen cisplatino, donde las dosis unitarias de cisplatino oscilan entre 60-120 mg/m², conjuntamente con medidas de hidratación adecuadas.

Radioterapia

Ethyol está indicado, en asociación con la radioterapia fraccionada estándar, para proteger frente a la xerostomía aguda y tardía en cáncer de cabeza y cuello.

4.2 Posología y forma de administración

Antes de su administración intravenosa, Ethyol para perfusión se reconstituye con solución estéril de cloruro sódico al 0,9% (9,7 ml para el vial de 500 mg y 7,3 ml para el vial de 375 mg). La solución reconstituida (50 mg de amifostina por ml) puede conservarse durante 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25° C) o durante 24 horas bajo refrigeración (2 -8° C).

PRECAUCIÓN: Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente en cuanto a partículas y cambio de color antes de la administración cuando la solución y el envase lo permitan. No usar si se observa turbidez o precipitado. Ethyol deberá utilizarse solamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en la quimioterapia o radioterapia del cáncer.

Quimioterapia:

En los pacientes con carcinoma ovárico avanzado que reciban el régimen de combinación de cisplatino y ciclofosfamida, la dosis inicial recomendada de Ethyol es de 910 mg/m² administrada en perfusión i.v. única de 15 minutos de duración, comenzando 30 minutos antes de la quimioterapia, con agentes administrados en perfusión breve.

Si Ethyol tiene la finalidad de reducir la nefrotoxicidad asociada con cisplatino, entonces la dosis inicial de Ethyol debe correlacionarse con las dosis programadas de cisplatino. Para dosis de cisplatino de 100-120 mg/m², la dosis inicial recomendada de Ethyol es de 910 mg/m² administrado en perfusión de 15 minutos, comenzando dentro de los 30 minutos antes de la quimioterapia. Si la dosis de cisplatino es inferior a 100 mg/m² pero mayor o igual a 60 mg/m², la dosis inicial recomendada de Ethyol es de 740 mg/m² administrada en perfusión de 15 minutos de duración comenzando dentro de los 30 minutos antes de la quimioterapia. Se ha comunicado que la perfusión de 15 minutos para la dosis de 740-910 mg/m², presenta una mejor tolerancia que otras infusiones más prolongadas. No se han explorado de manera sistemática unos tiempos de perfusión aún más breves con los regímenes de quimioterapia.

Durante la perfusión de Ethyol debe controlarse la presión arterial.

La perfusión de Ethyol debe interrumpirse si la presión arterial sistólica disminuye de manera significativa frente al valor basal en los valores que se señalan en las siguientes normas:

Normas para la interrupción de la perfusión de Ethyol por disminución de la presión arterial sistólica

	Presión arterial sistólica basal (mm Hg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥ 180
Disminución de la presión arterial sistólica durante la perfusión de Ethyol (mm Hg)	20	25	30	40	50

Si la presión arterial vuelve a valores normales en el plazo de 5 minutos y el paciente se encuentra asintomático, puede reiniciarse la perfusión hasta que se haya administrado la dosis plena de Ethyol. Si no puede administrarse la dosis plena de Ethyol, en los ciclos de quimioterapia subsiguientes la dosis de Ethyol deberá reducirse en aproximadamente un 20%. Por ejemplo, la dosis de 910 mg/m² se reducirá a 740 mg/m².

Radioterapia:

Si Ethyol se utiliza para proteger frente a la toxicidad asociada con radioterapia, la dosis recomendada de Ethyol es de 200 mg/m² administrada diariamente en perfusión i.v. de 3 minutos, comenzando dentro de los 15 a 30 minutos antes de la radioterapia fraccionada estándar.

Debe medirse la presión arterial antes y después de la perfusión (ver apartado 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a los compuestos aminotiólicos. No deberán recibir tratamiento con Ethyol los pacientes hipotensos o en estado de deshidratación.

Dado que Ethyol es un producto a administrar conjuntamente con fármacos de acciones teratogénica y mutagénica conocidas, el tratamiento no deberá administrarse a mujeres embarazadas o que estén en período de lactancia.

Debido a la ausencia de experiencia en pacientes con afectación renal o hepática, en niños o en pacientes de más de 70 años de edad, Ethyol se encuentra contraindicado en estos grupos de pacientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de la perfusión de Ethyol, los pacientes deberán ser hidratados adecuadamente y durante la perfusión de la solución reconstituida de Ethyol, los pacientes permanecerán en decubito supino. Si se produjera hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición de Trendelenburg y recibir una perfusión de suero fisiológico normal. La hipotensión puede darse durante o poco después de la perfusión de Ethyol, a pesar de una hidratación y posicionamiento adecuado del paciente (ver apartado 4.8 – Reacciones adversas).

Antes de la quimioterapia, es importante que la perfusión de la dosis recomendada (740-910 mg/m²) sea administrada a lo largo de 15 minutos. La administración de Ethyol en una perfusión de mayor duración se asocia a una mayor incidencia de efectos secundarios. Las normas para interrumpir y reiniciar la administración de Ethyol en caso de disminución de la presión arterial sistólica se dan en el apartado 4.2 (Posología y forma de administración).

Si es médicamente posible antes de la quimioterapia, el tratamiento antihipertensivo deberá interrumpirse 24 horas antes de la administración de Ethyol. Se deberá tener cuidado al controlar y manejar la presión arterial de estos pacientes durante y después del tratamiento ya que podría producirse hipertensión pasajera o exacerbación de la hipertensión preexistente por hidratación i.v., interrupción de medicación antihipertensiva y otras causas. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con Ethyol y quimioterapia o radioterapia con medicación antihipertensiva concomitante deberán ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento (ver apartado 4.8 – Reacciones adversas).

Se han comunicado raramente con el empleo de Ethyol reacciones cutáneas graves que requirieron hospitalización e interrupción del tratamiento. Estas reacciones cutáneas, que a veces tuvieron desenlace fatal, incluyen casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, toxodermia y toxicidad ampollosa. La mayoría de los casos se produjeron en pacientes que recibieron Ethyol como radioprotector y se produjeron tras una exposición a Ethyol de 10 o más días.

Debe realizarse una evaluación cutánea del paciente antes de cada administración de Ethyol con especial atención al desarrollo de las siguientes reacciones:

- Cualquier rash que afecte a labios o mucosas que no corresponda a otra etiología conocida (por ejemplo, mucositis por radiación, herpes simple, etc).
- Lesiones eritematosas, edematosas o ampollas en palmas de manos o plantas de pies y/u otras reacciones cutáneas sobre el tronco (pecho, espalda, abdomen).
- Reacciones cutáneas asociadas con fiebre u otros síntomas generales.

Se deben diferenciar claramente las reacciones cutáneas de las lesiones debidas a dermatitis inducida por radiación de las reacciones cutáneas asociadas a otra etiología.

Cuando aparecen reacciones cutáneas de etiología desconocida fuera del punto de inyección o de la zona de radiación, debe interrumpirse la administración de Ethyol y valorarse la pertinencia de realizar una consulta dermatológica y una biopsia para clasificar dicha reacción. La reacción cutánea debe tratarse sintomáticamente. El reinicio de la administración de Ethyol deberá ser a criterio médico, en base a la evaluación clínica y el resultado de la consulta dermatológica.

La administración de Ethyol debe suspenderse permanentemente ante cualquier reacción cutánea que se considere eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, o dermatitis exfoliativa, y ante cualquier reacción cutánea asociada con fiebre u otros síntomas generales que no correspondan a otra etiología conocida.

Dado el riesgo de reacciones cutáneas, los profesionales sanitarios deberán tener cuidado para evitar el contacto del producto con piel o mucosas (ver apartado 4.8 – Reacciones adversas).

Durante el empleo de Ethyol, se deberá prestar una especial atención a la función renal en los pacientes con factores de riesgo conocidos para la insuficiencia renal como vómitos, deshidratación, hipotensión severa, quimioterapia nefrotóxica o edad superior a los 60 años.

Aunque son raras las comunicaciones de hipocalcemia clínicamente relevante, deben controlarse los niveles séricos de calcio en pacientes con riesgo de hipocalcemia, tales como los afectos de síndrome nefrótico o pacientes tratados con dosis múltiple de Ethyol. Si se precisa, deben administrarse suplementos de calcio según se requiera. Deberá tenerse precaución durante el tratamiento de los pacientes que estén recibiendo agentes hipocalcémicos.

Con la administración de Ethyol, también se han comunicado raramente casos de convulsiones. Deberá tenerse precaución durante el tratamiento de los pacientes que estén recibiendo otros fármacos con un potencial para causar convulsión.

Se carece de experiencia sobre el empleo de Ethyol en niños o en pacientes mayores de 70 años de edad. Asimismo, no está documentado el empleo de Ethyol en pacientes con afectación hepática o renal severas. Por consiguiente, Ethyol no deberá utilizarse en niños, pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años) o en pacientes con afectación renal o hepática.

Se recomienda que, antes de y conjuntamente con Ethyol a dosis relevantes para quimioterapia (740-910 mg/m² de Ethyol) se administre medicación antiemética incluyendo dexametasona 20 mg i.v. y un antagonista del 5-HT₃, especialmente cuando se utilice una quimioterapia altamente emetógena, tal como el cisplatino. Cuando Ethyol se administra con una quimioterapia altamente emetógena, debe controlarse cuidadosamente el balance líquido del paciente. A dosis relevantes para radioterapia (200 mg/m² por fracción de 2 Gy), se recomiendan antieméticos profilácticos.

Antes de la radioterapia, Ethyol debe administrarse a la dosis recomendada (200 mg/m² por fracción de 2 Gy) durante 3 minutos. Ethyol no está indicado cuando las glándulas parótidas no están en el campo de radiación.

La información relativa al uso consecutivo de Ethyol en regímenes que incluyen quimioterapia por cisplatino o agentes alquilantes (dosificación de Ethyol 910 mg/m²) y radioterapia (dosificación de Ethyol 200 mg/m²) es limitada.

No se dispone de datos que apoyen un efecto beneficioso a largo plazo de la amifostina con respecto a cáncer secundario, fibrosis tardía o toxicidad de la piel tardía.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se dispone de una experiencia limitada sobre estudios de interacciones. El rápido aclaramiento de la amifostina del plasma minimiza el riesgo de interacciones entre la amifostina y otros fármacos.

No obstante, debe sopesarse de manera especial la administración concomitante de Ethyol con medicación antihipertensiva o con otros fármacos que pudieran potenciar la hipotensión.

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción del fármaco en pacientes que están recibiendo Ethyol con radioterapia.

4.6 Embarazo y lactancia

Se desconoce si la amifostina o sus metabolitos se eliminan en la leche humana. Por consiguiente, se recomienda que antes del comienzo del tratamiento con Ethyol se interrumpa la lactancia.

Aunque se ha demostrado que Ethyol ejerce una toxicidad embrionaria, relacionada con la dosis, en la rata a dosis superiores a los 200 mg/kg, no es teratogénico. No existen estudios en mujeres embarazadas. Dado que este fármaco se administrará de manera conjunta con tratamientos teratogénicos conocidos, esta terapia no deberá administrarse a la mujer embarazada. Si la paciente se quedara embarazada mientras estuviera recibiendo ese tratamiento, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay una toxicidad intrínseca sobre el sistema nervioso central asociada a la administración de Ethyol, pero como Ethyol se administrará con regímenes quimioterápicos y antieméticos, la pauta terapéutica global podría afectar la capacidad del paciente de conducir o manejar maquinaria de manera adecuada.

4.8 Reacciones adversas

APARATO CARDIOVASCULAR

Ensayos clínicos:

Quimioterapia:

En el estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de ovario, donde Ethyol se administró a una dosis de 910 mg/m² antes de la quimioterapia, la mediana del tiempo hasta el comienzo de la hipotensión fue de 13 minutos dentro del periodo de 15 minutos que duró la perfusión de Ethyol, y la mediana de

duración de la hipotensión fue de 5 minutos. En algunos casos, fue preciso suspender prematuramente la perfusión debido a una caída más pronunciada de la presión arterial sistólica. En muchos casos, la presión arterial volvió a valores normales en el plazo de 5-15 minutos.

Si la presión arterial vuelve a valores normales en el plazo de 5 minutos y el paciente se encuentra asintomático, puede reiniciarse la perfusión, hasta la administración de la dosis plena de Ethyol. (Ver también apartado 4.2- Posología y forma de administración).

Radioterapia:

En el estudio aleatorizado para pacientes con cáncer de cabeza y cuello, donde se administró 200 mg/m² de Ethyol después de hidratación y antes de radioterapia, se comunicó hipotensión (todos los grados) en el 15% de los pacientes. En el 3% de los pacientes se observó hipotensión de grado 3. Con la administración de Ethyol antes de la radioterapia, debe medirse la presión arterial antes y después de la perfusión de Ethyol (ver también apartado 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Experiencia poscomercialización

Se han comunicado hipotensión sistólica pasajera y disminución de la presión arterial diastólica. Los síntomas de hipotensión revierten rápidamente con la perfusión de líquidos y el tratamiento postural del paciente. Se han observado, en algunos casos, durante o después de la hipotensión taquicardia, bradicardia, disnea, apnea, hipoxia, dolor de pecho, isquemia miocárdica, convulsiones e inconsciencia. Se han observado raramente, fallo renal, infarto de miocardio, parada respiratoria y cardíaca, en algunos casos, durante o después de la hipotensión. (Ver apartado 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Raramente se han comunicado casos de arritmias tales como fibrilación/flúter auricular en pocas ocasiones y taquicardia supraventricular. En algunos casos, éstas están asociadas con hipotensión o reacciones alérgicas.

Después de la administración de Ethyol se han observado rara vez hipertensión pasajera y exacerbación de la hipertensión preexistente.

Se ha comunicado rara vez pérdida de consciencia a corto plazo y rápidamente reversible.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Se han comunicado reacciones cutáneas graves, a veces de desenlace fatal que incluyen eritema multiforme y raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En el número limitado de pacientes que participaron en ensayos clínicos, la incidencia de reacciones cutáneas graves fue de 4 de 379 pacientes que recibieron radioterapia [105 casos por 10.000 pacientes] y de 1 de 1.356 pacientes que recibieron quimioterapia [7 casos por 10.000 pacientes]. La tasa de notificación de reacciones cutáneas graves comunicadas con Ethyol tras la comercialización se estima en 6 a 9 casos por 10.000 pacientes que recibieron radioterapia y de 0,8 a 1,0 casos por 10.000 pacientes que recibieron quimioterapia (ver apartado 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo).

REACCIONES ALÉRGICAS GRAVES

Se han comunicado reacciones alérgicas graves con la utilización de Ethyol. La mayoría de los casos presentaron síntomas no específicos que incluyeron escalofríos, dolor de pecho y erupciones cutáneas. Raramente se han comunicado reacciones anafilactoides, cuyas manifestaciones pueden incluir disnea, hipotensión, urticaria y raramente parada cardíaca.

OTRAS REACCIONES ADVERSAS

- Con frecuencia se han comunicado náuseas y/o vómitos. Ethyol aumentó la incidencia de náuseas/vómitos, de grado leve a moderado, el día 1 de quimioterapia. Sin embargo, Ethyol no aumentó la incidencia de náuseas y vómitos retardados inducidos por la quimioterapia basada en cisplatino.
- Raramente se han comunicado casos de fiebre durante la perfusión de Ethyol a las pocas horas.
- Otros efectos descritos durante o después de la perfusión de Ethyol son rubor facial/sensación de calor, escalofríos/sensación de frío, mareo, somnolencia, hipo y estornudos. Raramente también se han comunicado convulsiones.
- Un efecto farmacológico conocido de Ethyol es la disminución de las concentraciones de calcio sérico. El mecanismo de hipocalcemia puede deberse a la inducción de hipoparatiroidismo. A las dosis recomendadas, raramente se ha producido hipocalcemia clínicamente significativa (ver también apartado 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9 Sobredosificación

En los ensayos clínicos de fase I, la dosis única máxima administrada de Ethyol fue de 1300 mg/m². Se carece de información sobre dosis únicas más elevadas que ésta en el adulto. En el marco de un ensayo clínico, se ha tratado a niños con dosis únicas de Ethyol de hasta 2,7 g/m² sin efectos adversos. Han sido administradas con seguridad dosis múltiples (hasta tres veces la dosis única recomendada de 740-910 mg/m²) en un periodo de 24 horas bajo condiciones de estudio. Después de la administración repetida de Ethyol a 2 y 4 horas después de la dosis inicial, no hubo ninguna evidencia de efectos secundarios incrementados o acumulados, especialmente náuseas y vómitos o hipotensión. El síntoma más probable de sobredosis sería la hipotensión que debe tratarse con la perfusión de suero fisiológico normal o cualquier otro tratamiento sintomático. La DL₅₀ en el ratón está comprendida entre 554 mg/kg y 1140 mg/kg.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: V03A F05

Ethyol (amifostina; etanetiol, éster dihidrogenofosfato del 2-[(3-amino propil)aminol]), es un tiofosfato orgánico que, en modelos animales, protege de manera selectiva los tejidos normales, pero no los tumorales, frente a la citotoxicidad de las radiaciones ionizantes, de los agentes quimioterápicos que se unen al DNA (agentes alquilantes clásicos, como la ciclofosfamida, y agentes alquilantes no clásicos como la mitomicina C) y los análogos del platino.

Ethyol es un profármaco que es desfosforilado por la fosfatasa alcalina en su metabolito activo, WR-1065 (tiol libre), que abandona rápidamente la corriente sanguínea.

Un efecto farmacológico conocido de Ethyol es la disminución de las concentraciones de calcio sérico. Un posible mecanismo de hipocalcemia puede ser la inducción de hipoparatiroidismo (ver también apartado 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios de farmacocinética clínica han mostrado que la amifostina es aclarada rápidamente del plasma, permaneciendo en el plasma <10% a los 6 minutos tras la administración del fármaco. La amifostina es rápidamente metabolizada a su metabolito activo, WR-1065 (tiol libre). El WR-33278 (disulfuro) es el metabolito subsiguiente, inactivo. Se desconoce si la amifostina atraviesa la barrera placentaria.

Tras la perfusión durante 15 minutos de una dosis de 910 mg/m², la semivida α es < 1 minuto, mientras que la semivida de eliminación de la amifostina es < 10 minutos.

En la perfusión durante 15 minutos de una dosis de 910 mg/m², la concentración pico plasmática de la amifostina es de aproximadamente 200 μ mol/L. El Vd_{ss} es de 7 L y el aclaramiento de 2 L/min. La concentración pico plasmática del metabolito activo, WR-1065, durante la perfusión de 15 minutos es de aproximadamente 35 μ mol/L. La determinación del WR-1065 en las células de médula ósea a los 5-8 minutos de la perfusión en 3 pacientes mostró unos valores de 82, 121 y 227 μ mol/kg.

El mecanismo principal de eliminación de Ethyol es a través del metabolismo, en vez de a través de la eliminación renal y gastrointestinal. Después de una perfusión intravenosa de 15 minutos de 740 mg/m² de Ethyol, la excreción renal del fármaco original y de sus dos metabolitos conocidos fue baja durante la hora después de la administración del fármaco, con una media del 1,05%, 1,38% y 4,2% de la dosis administrada del fármaco original, tiol y disulfuro, respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad (Potencial mutagénico y carcinogénico)

Dada la asociación de Ethyol con agentes que poseen por sí mismos potencial carcinogénico, no se han llevado a cabo estudios especiales de carcinogénesis. El test de Ames en *Salmonella typhimurium* no reveló actividad mutagénica.

En un estudio de 90 días de toxicidad intravenosa en la rata, se observó degeneración bilateral del epitelio germinal de los testículos y oligospermia bilateral en epidídimo en los grupos de dosis media y alta (50 y 75 mg/kg/día). Se observó la evidencia de estos efectos en machos después de 4 semanas sin tratamiento. Todas las demás alteraciones observadas en el grupo de dosis baja fueron mínimas y reversibles y se consideraron sin relevancia clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

No aplicable.

6.2 Incompatibilidades

Se recomienda que con la solución reconstituida de Ethyol no se mezclen o administren otros fármacos.

La línea intravenosa se debe lavar con suero fisiológico normal antes de la administración de otros agentes.

6.3 Período de validez

24 meses.

En su uso, se ha demostrado estabilidad química y física de la solución reconstituida durante 24 horas entre 2-8°C y 6 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ethylol (amifostina), polvo liofilizado para perfusión, se presenta en vial de vidrio transparente de 10 ml, con tapón de goma gris, con sello de aluminio y cápsula de plástico de tipo "flip-off". Cada vial contiene 500 mg de amifostina ó 375 mg de amifostina. La cápsula de plástico de tipo "flip-off" es blanca para el vial de 500 mg y roja oscura para el vial de 375 mg.

Presentación: los viales de 500 mg se presentan en envases de 3 y los viales de 375 mg en envases de 5.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MedImmune Oncology, Inc
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen
Holanda

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.650

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

16 de Febrero de 1996

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO:

28 de Enero de 2003