

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ethylol 50 mg/ml polvere per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino da 500 mg di polvere contiene 500 mg di amifostina.

Nota: L'amifostina è espressa su base anidra.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

L'Amifostina è una polvere cristallina bianca che si scioglie in acqua.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

#### **Chemioterapia**

Ethylol è indicato per ridurre il rischio di infezione correlato a neutropenia (es. febbre neutropenica) dovuta al regime di associazione ciclofosfamide e cisplatino in pazienti in stadio avanzato (FIGO stadio III o IV) di carcinoma ovarico.

Ethylol è indicato per proteggere i pazienti con tumori solidi in stadio avanzato derivanti da cellule non germinali, dalla nefrotossicità cumulativa del cisplatino e degli schemi terapeutici che lo contengono, dove l'intervallo della dose unitaria sia compreso tra 60 e 120 mg/m<sup>2</sup>, insieme ad adeguate misure di idratazione.

#### **Radioterapia**

Ethylol è indicato, in associazione alla radioterapia standard frazionata, per proteggere dalla xerostomia acuta e tardiva nei pazienti affetti da tumore testa-collo. Non è stato stabilito il rapporto rischio/beneficio di Ethylol in associazione con radioterapia ad intensità modulata.

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Somministrazione endovenosa

*Precauzioni che devono essere prese prima del maneggiamento e della somministrazione del medicinale*

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

I prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente, prima della somministrazione, quando il contenitore e la soluzione lo permettano, per rilevare la eventuale presenza di particelle o di decolorazione. Non utilizzare se si osserva intorbidamento o precipitato.

Ethylol deve essere utilizzato solo sotto la supervisione di un medico esperto in chemioterapia oncologica o radioterapia.

## **Posologia**

### **Chemioterapia**

Nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato che ricevono la terapia di associazione cisplatino e ciclofosfamide, la dose iniziale raccomandata di Ethylol è di 910 mg/m<sup>2</sup>, somministrata in dose singola per infusione della durata di 15 minuti, iniziando entro i 30 minuti precedenti la chemioterapia con farmaci somministrati per infusione breve.

Se Ethylol viene somministrato per ridurre la nefrotossicità associata a cisplatino, la dose di partenza di Ethylol deve essere correlata con la dose e lo schema posologico di cisplatino. Per dosi di cisplatino di 100-120 mg/m<sup>2</sup>, la dose di partenza raccomandata di Ethylol è 910 mg/m<sup>2</sup> somministrata come infusione della durata di 15 minuti, iniziando entro i 30 minuti precedenti la chemioterapia. Se la dose di cisplatino è inferiore a 100 mg/m<sup>2</sup>, ma superiore o uguale a 60 mg/m<sup>2</sup>, la dose di partenza raccomandata di Ethylol è 740 mg/m<sup>2</sup>, somministrata sotto forma di infusione della durata di 15 minuti iniziando entro i 30 minuti precedenti la chemioterapia. Viene riferito che l'infusione della durata di 15 minuti per le dosi di 740-910 mg/m<sup>2</sup> è meglio tollerata delle infusioni di durata superiore. Tempi di infusione ulteriormente ridotti non sono stati valutati in modo sistematico con i vari regimi chemioterapici.

Durante l'infusione di Ethylol deve essere monitorata la pressione arteriosa.

L'infusione di Ethylol deve essere interrotta se la pressione arteriosa sistolica diminuisce in modo significativo rispetto ai valori basali come riportato nella seguente tabella:

### **Linee guida per l'interruzione dell'infusione di Ethylol a causa della diminuzione della pressione sistolica**

	Valori basali della pressione sanguigna sistolica (mm Hg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥ 180
Diminuzione della pressione sanguigna sistolica durante infusione di Ethylol (mm Hg)	20	25	30	40	50

Se la pressione arteriosa ritorna alla norma entro 5 minuti e se il paziente è asintomatico, è possibile continuare l'infusione e somministrare l'intera dose di Ethylol. Se non si può procedere alla somministrazione dell'intera dose, la dose di Ethylol per i cicli chemioterapici successivi deve

essere ridotta del 20% circa. Per esempio, la dose di 910 mg/m<sup>2</sup> dovrebbe essere ridotta a 740 mg/m<sup>2</sup>.

### **Radioterapia**

Se Ethyol viene utilizzato per la protezione dalla tossicità associata alla radioterapia, la dose raccomandata è di 200 mg/m<sup>2</sup> somministrata giornalmente per infusione endovenosa della durata di 3 minuti iniziando entro 15-30 minuti prima della radioterapia standard frazionata.

La pressione sanguigna deve essere misurata prima e dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

### **Popolazioni speciali**

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Ethyol nei bambini non sono state stabilite, pertanto l'uso di Ethyol non è raccomandato nella popolazione pediatrica.

#### *Popolazione anziana*

La necessità di adeguamenti del dosaggio nella popolazione anziana non è stata studiata, pertanto l'uso di Ethyol non è raccomandato in questi pazienti.

#### *Compromissione renale ed epatica*

Non ci sono dati disponibili, l'uso non è raccomandato.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità ai composti aminotiolici e all'amifostina.

Ethyol non deve essere somministrato a pazienti ipotensi o disidratati.

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

Ipotensione (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti devono essere adeguatamente idratati prima dell'infusione di Ethyol e mantenuti in posizione supina nel corso dell'infusione della soluzione ricostituita di Ethyol. Se si manifesta ipotensione, i pazienti devono essere posti nella posizione di Trendelenburg e va loro somministrata soluzione fisiologica in infusione. Tuttavia ipotensione si può presentare durante o appena dopo l'infusione di Ethyol nonostante l'adeguata idratazione e la posizione del paziente.

Prima di iniziare la chemioterapia, è importante che l'infusione della dose consigliata di Ethyol (740-910 mg/m<sup>2</sup>) venga somministrata in 15 minuti. Il protrarsi della somministrazione di Ethyol è associato ad una incidenza più elevata di effetti indesiderati. Linee guida per l'interruzione e la ripresa della somministrazione di Ethyol nel caso di episodio di ipotensione vengono riportate nel paragrafo 4.2.

Se attuabile sotto il profilo medico, prima della chemioterapia una eventuale terapia antiipertensiva deve essere interrotta 24 ore prima della somministrazione di Ethyol. Deve essere posta attenzione nel monitorare e gestire la pressione sanguigna di questi pazienti durante e dopo il trattamento. I pazienti in trattamento con Ethyol e chemio- o radioterapia e terapia antiipertensiva concomitante, oltre che i pazienti con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari preesistenti, quali ischemia, aritmie, insufficienza cardiaca o una storia di ictus o attacchi ischemici transitori, devono essere monitorati attentamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni cutanee gravi (vedere sezione 4.8)

Durante la somministrazione di Ethyol sono state riportate raramente reazioni cutanee gravi che hanno richiesto il ricovero in ospedale e l'interruzione del trattamento. Queste reazioni cutanee, che sono state talvolta fatali, includono casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, tossidermia, formazione di bolle su base tossica e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti a cui è stato somministrato Ethyol come radioprotettivo e si è manifestata dopo 10 giorni o più di somministrazione di Ethyol.

La valutazione cutanea del paziente prima di ogni somministrazione di Ethyol deve essere eseguita con particolare attenzione allo sviluppo di quanto segue:

- Qualsiasi rash che interessi le labbra o le mucose non imputabile ad altra eziologia (ad esempio mucositi da radioterapia, herpes simplex, etc)
- Lesioni eritematose, edematose, o bollose sui palmi delle mani o sulla pianta dei piedi e/o altre reazioni cutanee sul busto (fronte, dorso, addome)
- Reazioni cutanee associate a febbre o altri sintomi costituzionali

Le reazioni cutanee devono essere chiaramente distinte dalla dermatite indotta da radioterapia e dalle reazioni cutanee correlate ad una eziologia alternativa.

Se si manifestano reazioni cutanee lontano dal sito di iniezione o al di fuori del raggio della radiazione senza una eziologia riconosciuta, la somministrazione di Ethyol deve essere sospesa e si deve considerare un consulto dermatologico e una biopsia per classificare la reazione. La reazione cutanea deve essere trattata in modo sintomatico. La ripresa della somministrazione di Ethyol deve essere a discrezione del clinico sulla base della valutazione medica e di un'appropriate consulenza dermatologica.

La somministrazione di Ethyol deve essere definitivamente sospesa per qualsiasi reazione cutanea classificata come eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, o dermatite esfoliativa e per ogni reazione cutanea associata a febbre o ad ogni altro sintomo costituzionale non imputabile a nessun'altra eziologia.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ad evitare il contatto del prodotto con la pelle o le membrane mucose a causa del rischio di reazioni cutanee, quali l'orticaria.

Reazioni per ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.3 e 4.8)

Come riportato al paragrafo 4.3, Ethyol è controindicato per i pazienti con ipersensibilità all'amifostina o ai composti aminotiolicici. Poiché l'amifostina può causare gravi reazioni di ipersensibilità, fra cui gravi reazioni cutanee, procedere con cautela dal momento che potrebbero sussistere maggiori rischi di reazioni crociate fra i composti tiolicici.

Insufficienza renale / ipocalcemia (vedere paragrafo 4.8)

Durante la terapia con Ethyol, speciale attenzione deve essere posta alla funzione renale di pazienti con noti fattori di rischio per l'insufficienza renale, quali vomito, disidratazione, ipotensione grave, uso di chemioterapia nefrotossica o età avanzata.

Sebbene le segnalazioni di ipocalcemia clinicamente rilevante siano rare, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati nei soggetti a rischio di ipocalcemia, come nel caso di pazienti affetti da sindrome nefrosica o pazienti ricevanti dosi multiple di Ethyol. Se necessario, si devono somministrare gli opportuni supplementi di calcio. Cautela è necessaria durante il trattamento dei pazienti che ricevono farmaci ipocalcemizzanti.

Convulsioni (vedere paragrafo 4.8)

Raramente sono state riportate convulsioni in corso di trattamento con Ethyol. Attenzione deve essere posta durante il trattamento di pazienti che ricevono altri farmaci potenzialmente convulsivanti.

Emesi (vedere paragrafo 4.8)

Si raccomanda la somministrazione di un regime antiemetico comprendente desametasone 20 mg e.v. ed un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub> prima ed in concomitanza con Ethyol alle dosi consigliate per la chemioterapia (740 - 910 mg/m<sup>2</sup> di Ethyol) specialmente quando utilizzato con chemioterapici altamente emetogeni come il cisplatino. Quando Ethyol viene somministrato con farmaci chemioterapici altamente emetogeni, è necessario monitorare attentamente il bilancio idrico del paziente. Alle dosi consigliate per la radioterapia (200 mg/m<sup>2</sup> per frazioni di 2 Gy) è raccomandato l'uso profilattico di antiemetici.

Ulteriori informazioni

Prima di iniziare la radioterapia, Ethyol deve essere somministrato alla dose raccomandata (200 mg/m<sup>2</sup> per frazioni di 2 Gy) in un periodo di tempo di 3 minuti. Ethyol non è indicato quando le ghiandole parotidiche sono escluse dal campo di radiazione.

Esistono dati limitati relativi all'uso consecutivo di Ethyol in regimi chemioterapici con cisplatino o agenti alchilanti (al dosaggio di Ethyol di 910 mg/m<sup>2</sup>) e radioterapia (al dosaggio di Ethyol di 200 mg/m<sup>2</sup>).

Non sono disponibili dati per supportare l'efficacia a lungo termine dell'amifostina nei confronti dei tumori secondari, della fibrosi tardiva e della tossicità cutanea tardiva.

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

Sono disponibili solo pochi dati dagli studi di interazione. La rapida clearance plasmatica di amifostina minimizza il rischio di interazioni tra amifostina stessa ed altri farmaci.

Deve essere prestata particolare attenzione in caso di somministrazione contemporanea di Ethyol con farmaci antiipertensivi o con altri farmaci che possano accentuare l'ipotensione.

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con altri medicinali in pazienti che ricevono Ethyol associato a radioterapia.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

##### Gravidanza e potenziale stato di gravidanza

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di Ethyol in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato embriotossicità (vedere paragrafo 5.3). Poiché questo farmaco viene somministrato in associazione ad agenti con dimostrata attività teratogena, questa terapia non è raccomandata durante una gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione di amifostina o dei suoi metaboliti nel latte materno. Non si può escludere un rischio per i neonati/bambini. Inoltre, quando Ethyol è somministrato in concomitanza con farmaci noti come teratogeni o mutageni, si raccomanda di interrompere l'allattamento prima di iniziare la terapia con Ethyol.

##### Fertilità

Studi negli animali hanno mostrato una degenerazione bilaterale dell'epitelio germinale dei testicoli e ipospermia bilaterale negli epididimi (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto.

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

Non esiste tossicità intrinseca a livello del sistema nervoso centrale associata alla somministrazione di Ethyol, ma poiché Ethyol deve essere somministrato con una terapia chemioterapica ed antiemetica, le modalità terapeutiche generali possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse che sono state segnalate con maggiore frequenza sono nausea, vomito e ipotensione transitoria. Ethyol ha incrementato l'incidenza di nausea/vomito di grado lieve o moderato il giorno 1 della chemioterapia e questo è stato di solito temporaneamente associato alla somministrazione di Ethyol. Ethyol non aumenta l'incidenza di nausea e vomito ritardati indotti dalla chemioterapia a base di cisplatino. L'ipotensione è solitamente di breve durata e strettamente associata alla somministrazione di Ethyol, ma può persistere o manifestarsi a distanza di ore dalla somministrazione. In alcuni casi, l'infusione deve essere terminata in anticipo a causa di una diminuzione della pressione sanguigna sistolica troppo pronunciata (vedere paragrafo 4.2). L'ipotensione può essere trattata con la somministrazione di fluidi e il controllo della postura (vedere paragrafo 4.4). Piressia e brividi possono verificarsi durante o entro qualche ora dopo la somministrazione di Ethyol.

Di seguito sono elencati, per sistema corporeo, organo e frequenza assoluta, gli eventi avversi ritenuti almeno possibilmente correlati al trattamento. La frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000 < 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La frequenza degli eventi avversi riportati negli studi clinici (tabella sottostante) si basa sulle segnalazioni riportate in 342 pazienti arruolati.

Agenzia Italiana del Farmaco



### Frequenza degli effetti indesiderati negli studi clinici<sup>1</sup>

<b>Classificazione sistema/organo</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie cardiache	Comune: aritmia
Patologie gastrointestinali	Molto comune: nausea, vomito Comune: singhiozzo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: piressia, brividi, malessere
Disturbi del metabolismo	Comune: ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso	Comune: sonnolenza, capogiri, sincope (perdita di coscienza)
Patologie respiratorie	Molto comune: starnuti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>2</sup>	Comune: rash (fra cui eruzioni cutanee generalizzate), eritema, eruzioni cutanee maculari (o maculo-papulose), dermatite Non comune: eritema multiforme
Patologie vascolari	Molto comune: ipotensione, rossore Comune: ipertensione <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inclusi i due studi randomizzati di Fase III in pazienti con tumore ovarico (WR-0001) e in pazienti con tumore testa-collo (WR-0038)

<sup>2</sup>Fare riferimento alla descrizione delle reazioni avverse selezionate.

La frequenza degli eventi avversi nel periodo successivo alla commercializzazione é basata su rapporti di farmacovigilanza ricevuti da oltre 100.000 pazienti stimati in trattamento con Ethyol. Gli eventi avversi riportati durante gli studi clinici (vedere tabella precedente) non sono ripetuti nella tabella sottostante che riassume la frequenza di eventi avversi basati sui rapporti di farmacovigilanza.

## Frequenza degli effetti indesiderati basata sui rapporti di farmacovigilanza

Classificazione sistema/organo		Effetto indesiderato
Patologie cardiache	Raro:	fibrillazione/flutter atriale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia
	Molto raro:	ischemia miocardica <sup>1</sup> , infarto miocardico, arresto cardiaco, bradicardia
Patologie gastrointestinali	Raro:	diarrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro:	dolore toracico
	Molto raro:	disagio toracico
	Non noto:	reazioni al sito di iniezione (inclusi rash/eritema, prurito, orticaria, dolore, infiammazione, ecchimosi e gonfiore localizzato)
Disturbi del sistema immunitario <sup>1</sup>	Raro:	ipersensibilità, reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi
Patologie del sistema nervoso	Raro:	convulsioni
Patologie dell'occhio	Non noto:	diplopia, visione offuscata <sup>3</sup>
Patologie respiratorie	Raro:	dispnea, apnea, ipossia
	Molto raro:	arresto respiratorio
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <sup>2</sup>	Raro:	orticaria, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, prurito
	Molto raro:	dermatite esfoliativa, tossidermia ed dermatite bollosa
	Non noto:	reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie renali e vie urinarie	Raro:	insufficienza renale

<sup>1</sup>Gravi eventi di ischemia miocardica sono stati di solito riportati nell'ambito degli episodi ipotensivi.

<sup>2</sup>Fare riferimento alla descrizione delle reazioni avverse selezionate.

<sup>3</sup>Questi eventi avversi sono stati segnalati nel quadro di reazioni correlate all'infusione di amifostina e sono di natura transitoria.

### DESCRIZIONI DI REAZIONI AVVERSE SELEZIONATE

#### **Manifestazioni cutanee (vedere paragrafo 4.)**

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi, in qualche caso fatali, includenti eritema multiforme e, in rari casi, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Nel numero limitato di pazienti inclusi negli studi clinici, la frequenza è:

- Comune in pazienti sottoposti con radioterapia [105 casi su 10.000 pazienti]
- Rara in pazienti sottoposti a chemioterapia [7 casi su 10.000 pazienti]

Nel periodo successivo alla commercializzazione, la frequenza di reazioni cutanee gravi segnalate con Ethyol è:

- Rara in pazienti sottoposti a radioterapia
- Molto rara in pazienti sottoposti a chemioterapia (vedere paragrafo 4.4).

Un'ipersensibilità cutanea grave può svilupparsi dopo diverse settimane dall'inizio della somministrazione di Ethyol.

#### **Ipersensibilità grave e reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.4)**

Con l'uso di Ethyol sono state riportate una grave ipersensibilità e gravi reazioni anafilattiche. La maggior parte dei casi si sono manifestati con sintomi non specifici includenti edema laringeo, brividi, irrigidimenti, dolore al torace ed eruzioni cutanee. Raramente sono state riportate reazioni anafilattoidi, le cui manifestazioni possono includere dispnea, ipotensione, orticaria e raramente arresto cardiaco.

#### **Ipertensione (vedere paragrafo 4.4)**

Se fattibile sotto il profilo medico, prima della chemioterapia dovrebbe essere interrotta la terapia anti-ipertensiva, 24 ore prima della somministrazione di Ethyol. Si dovrebbe procedere con il monitoraggio e la gestione della pressione sanguigna di tali pazienti durante e dopo il trattamento, poiché potrebbero verificarsi ipertensioni transienti o l'aggravarsi di ipertensioni già esistente, a causa di idratazioni intravenose, dell'interruzione di farmaci anti-ipertensivi e altro.

#### 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

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nel corso degli studi di fase I, la dose singola massima di Ethyol somministrata è stata di 1300 mg/m<sup>2</sup>. Non sono disponibili informazioni su dosi singole superiori somministrate negli adulti. Nel corso di uno studio clinico alcuni bambini sono stati trattati con dosi singole di Ethyol fino a 2,7 g/m<sup>2</sup> senza effetti indesiderati. Dosi multiple (fino a tre volte superiori alla dose singola raccomandata di 740-910 mg/m<sup>2</sup>) sono state somministrate senza effetti indesiderati in un periodo di 24 ore nelle condizioni dello studio. Dopo somministrazioni ripetute di Ethyol a 2 e 4 ore dopo la dose iniziale, non vi è stata evidenza di effetti indesiderati aumentati o cumulativi, in particolare nausea e vomito od ipotensione. Il sintomo più probabile del sovradosaggio è l'ipotensione che deve essere gestita con l'infusione di soluzione fisiologica od altri trattamenti sintomatici. La DL<sub>50</sub> nei topi è compresa fra 554 mg/kg e 1140 mg/kg.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agente disintossicante per trattamenti citostatici, Codice ATC V03AF05.

Ethyol (Amifostina; etanetiolo, 2-[(3-amino propil)amino]-diidrogeno fosfato (estere)) è un tiofosfato organico che, nei modelli animali, protegge selettivamente i tessuti normali, ma non quelli tumorali, dalla citotossicità propria delle radiazioni ionizzanti, degli agenti chemioterapici DNA-leganti (agenti alchilanti classici quali ciclofosfamide ed agenti alchilanti non classici, quali mitomicina-C) e degli analoghi del platino.

Ethyol è un profarmaco che viene defosforilato nel metabolita attivo WR-1065 (tiolo libero) dalla fosfatasi alcalina e che viene eliminato molto rapidamente dal circolo sanguigno.

Una diminuzione delle concentrazioni sieriche di calcio è un effetto farmacologico noto dell'Ethyol. Un possibile meccanismo dell'ipocalcemia può essere l'induzione di ipoparatiroidismo (vedere anche paragrafo 4.4).

### Studi clinici

#### Chemioterapia per carcinoma ovarico

Uno studio randomizzato e controllato ha confrontato sei cicli di ciclofosfamide 1000 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> con o senza pretrattamento con Ethyol a 910 mg/m<sup>2</sup>. Dopo più cicli di chemioterapia, il pretrattamento con Ethyol ha ridotto significativamente la tossicità renale cumulativa, associata al cisplatino, così come valutato dalla proporzione di pazienti che hanno presentato una riduzione nella clearance della creatinina  $\geq 40\%$  rispetto ai valori pretrattamento, delle elevazioni protratte nella creatinina sierica ( $>1,5$  mg/dl), o dell'ipomagnesemia grave. Nelle tabelle che seguono sono riportate analisi selezionate degli effetti di Ethyol nella riduzione della tossicità renale cumulativa del cisplatino osservata nello studio randomizzato del carcinoma ovarico.

#### **Proporzione di pazienti con riduzione $\geq 40\%$ nella clearance della creatinina calcolata\***

	ETHYOL + CP	CP	Valore di p (bilaterale)
Tutti i pazienti	16/122 (13%)	36/120 (30%)	0,001

\*I valori della clearance della creatinina sono stati calcolati mediante la formula di Cockcroft-Gault, *Nephron* 1976; 16:31-41.

#### **Gradi di tossicità NCI dei livelli sierici di magnesio per l'ultimo ciclo di terapia di ogni paziente**

Grado NCI-CTC: (mEq/l)	0 >1,4	1 $\leq 1,4$ - >1,1	2 $\leq 1,1$ -> 0,8	3 $\leq 0,8$ - >0,5	4 $\leq 0,5$	Valore di p*
<b>Tutti i pazienti</b>						0,001
ETHYOL+CP	92	13	3	0	0	
CP	73	18	7	5	1	

\*Basato sul test del Chi-Quadro secondo il metodo di Mantel-Haenszel con ipotesi bilaterale

Il pre-trattamento con amifostina (910 mg/m<sup>2</sup>) ha dimostrato di offrire protezione dalla tossicità ematologica cumulativa, associata alla combinazione cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamide (1000 mg/m<sup>2</sup>) nel trattamento del carcinoma ovarico di stadio III e IV. L'incidenza di neutropenia di grado

4 associata a febbre e / o infezioni era l'endpoint primario adottato per valutare la tossicità ematologica. Nella tabella che segue è riportata l'incidenza totale per paziente di neutropenia associata a febbre e / o a segni e sintomi di infezione necessitanti terapia antibiotica dopo 6 cicli di trattamento ad intervalli di 3 settimane per tutti i 242 pazienti.

**Incidenza di neutropenia con febbre e / o segni di infezione necessitanti  
terapia antibiotica**

	<b>ETHYOL + CP</b>	<b>CP</b>	<b>Valore di p*</b>
<b>Incidenza totale per paziente</b>	8/122	26/120	0,001

\*Basato sul test del Chi-Quadro secondo il metodo di Mantel-Haenszel con ipotesi bilaterale

La conservazione dell'efficacia antitumorale della chemioterapia con cisplatino-ciclofosfamide è stata valutata mediante i dati di risposta tumorale. I risultati mostrano che l'amifostina non riduce l'efficacia antitumorale della chemioterapia con cisplatino-ciclofosfamide.

Radioterapia per tumore del distretto cervico-facciale

Uno studio randomizzato e controllato di radiazione frazionata (RT) standard (1,8 Gy – 2,0 Gy/die per 5 giorni/settimana per 5-7 settimane) con o senza Ethyol, somministrato a 200 mg/m<sup>2</sup> sotto forma di infusione e.v. della durata di 3 minuti, 15-30 minuti prima di ogni frazione di radiazione, è stato condotto in 315 pazienti affetti da tumore del distretto cervico-facciale. Gli endpoint primari di efficacia di questo studio per la valutazione delle tossicità associate alla terapia radiante del distretto cervico-facciale erano l'incidenza di xerostomia acuta (manifestatasi ≤90 giorni dall'avvio della radioterapia) e tardiva (manifestatasi 1 anno dopo l'avvio della radioterapia) di grado 2 o superiore, e di mucosite acuta di grado 3 o superiore. L'incidenza di xerostomia acuta o tardiva di grado 2 era notevolmente ridotta (vedere la tabella che segue). Nonostante l'incidenza di mucosite acuta di grado 3 o superiore fosse più bassa nel braccio con amifostina, la differenza tra i due bracci di trattamento non era statisticamente significativa.

**Incidenza di xerostomia di grado 2 o superiore (criteri RTOG)**

	<b>ETHYOL + RT</b>	<b>RT</b>	<b>Valore di p*</b>
<b>Acuta</b> (manifestatasi ≤90 giorni dopo l'avvio della radioterapia)	51% (75/148)	78% (120/153)	p <0,0001
<b>Tardiva</b> (manifestatasi 1 anno dopo l'avvio della radioterapia)	34% (33/97)	57% (60/106)	p = 0,0019

\*Basata sul test esatto di Fisher.

Il parametro primario per la valutazione dell'efficacia antitumorale era l'incidenza del controllo locoregionale a 1 anno. Il controllo locoregionale, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva erano sovrapponibili tra i due gruppi di trattamento dopo un anno di follow-up.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica clinica hanno dimostrato che l'amifostina viene eliminata rapidamente dal plasma, con una presenza residua inferiore al 10%, 6 minuti dopo la

somministrazione. L'amifostina viene metabolizzata rapidamente nel metabolita attivo WR-1065 (tiolo libero). Il WR-33278 (disolfuro) è il successivo metabolita inattivo. Non è noto se l'amifostina attraversi la barriera placentare.

Dopo l'infusione di 15 minuti di una dose di 910 mg/m<sup>2</sup> di amifostina l'emivita  $\alpha$  è < 1 minuto, l'emivita di eliminazione è < 10 minuti.

Durante l'infusione di 15 minuti di 910 mg/m<sup>2</sup> il picco di concentrazione plasmatica di amifostina è approssimativamente 200  $\mu$ mol/l, il Vd<sub>ss</sub> è 7l e la clearance è 2l/min. Il picco delle concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo, WR-1065, nel corso dei 15 minuti di infusione è approssimativamente di 35  $\mu$ mol/l.

La quantità di WR-1065 nelle cellule del midollo osseo 5-8 minuti dopo l'infusione in 3 pazienti è stata 82, 121 e 227  $\mu$ mol/kg.

Il meccanismo principale della clearance dell'Ethyol è il metabolismo, piuttosto che l'eliminazione renale e gastrointestinale. Dopo una infusione endovenosa di 740 mg/m<sup>2</sup> di Ethyol della durata di 15 minuti, l'escrezione renale del farmaco originario e dei suoi due metaboliti noti era bassa durante l'ora successiva alla somministrazione del farmaco, mediamente 1,05%, 1,38% e 4,2% della dose somministrata di farmaco originario, tiolo, e di disolfuro, rispettivamente.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Considerato che Ethyol viene somministrato con agenti di per sé a potenziale cancerogeno non sono stati condotti specifici studi di cancerogenesi. Il test di Ames su *Salmonella Typhimurium* non ha rivelato alcuna attività mutagenica.

Ethyol ha evidenziato embriotossicità dose-correlata nei ratti a dosi superiori a 200 mg/kg.

In uno studio di 90 giorni sulla tossicità dopo somministrazione endovenosa nei ratti, sono state osservate degenerazione bilaterale dell'epitelio germinale dei testicoli e ipospermia bilaterale negli epididimi dopo la somministrazione di dosi approssimativamente 10 volte (50 mg/kg/giorno) superiori alla massima dose usata nella radioprotezione (5 mg/kg/giorno) nell'uomo. Queste alterazioni non erano regredite dopo 4 settimane.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Il set per somministrazione endovenosa deve essere lavato con soluzione fisiologica prima della somministrazione di altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità fisica e chimica durante l'uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a 2 - 8°C e per 6 ore a 25°C. Sotto l'aspetto microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

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

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Soluzione ricostituita.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

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

Ethyol (amifostina), polvere liofilizzata per infusione endovenosa, è contenuta in un flaconcino di vetro trasparente da 10 ml, chiuso da un tappo di gomma grigia, protetto da un sigillo in alluminio e da un tappo flip-off in plastica. Ogni flaconcino contiene 500 mg di amifostina. Il tappo flip-off di plastica è blu.

Contenuto della confezione: 3 flaconcini da 500 mg.

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

Prima della somministrazione endovenosa, Ethyol soluzione per infusione deve essere ricostituito con una soluzione di cloruro di sodio sterile allo 0,9% (9,7 ml per il flaconcino da 500 mg).

Ethyol è una soluzione incolore dopo la ricostituzione.

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

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

Clinigen Healthcare Ltd.

Pitcairn House

Crown Square

First Avenue

Burton-on-Trent

Staffordshire

DE14 2WW

Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 030725016 "polvere per soluzione per infusione 50 mg/ml", 3 flaconcini da 500 mg

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

Data della prima autorizzazione: 28 novembre 1997

Data del rinnovo più recente: 24 novembre 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{GG mese AAAA}

**11. DOSIMETRIA**

**12. ISTRUZIONI DI PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI**

Agenzia Italiana del Farmaco