

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ethyol 50 mg/ml, polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial de 500 mg de polvo contiene 500 mg de amifostina

NOTA: La amifostina se expresa en base anhidra.

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

La amifostina es un polvo blanco y cristalino, fácilmente soluble en agua.

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 (estadio III o 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. No se ha establecido la relación beneficio/riesgo de Ethyol en asociación con radioterapia de intensidad modulada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Forma de administración

Administración intravenosa.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

El producto reconstituido se debe 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.

Posología

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 perfusiones 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 sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ethyol en niños, por lo que su uso no está recomendado en la población pediátrica.

Uso en ancianos

No se ha estudiado la necesidad de ajustar las dosis en pacientes ancianos, por lo que su uso no está recomendado en estos pacientes.

Insuficiencia hepática y renal

No se dispone de datos, por lo que su uso no está recomendado en estos pacientes.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión (ver la sección 4.8)

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 decúbito 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.

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 re-iniciar la administración de Ethyol en caso de disminución de la presión arterial sistólica se dan en la sección 4.2.

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. Los pacientes que estén recibiendo medicación antihipertensiva concomitante, además de pacientes con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes como cardiopatía isquémica, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, o con historial de accidente cardiovascular o ataques isquémicos transitorios, deberán ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento.

Reacciones cutáneas graves (ver la sección 4.8).

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, toxicidad ampollosa y una reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). 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.

Los profesionales sanitarios deberán tener la precaución de evitar el contacto del producto con la piel o membranas mucosas debido al riesgo de reacciones cutáneas, p. ej. urticaria.

Reacciones de hipersensibilidad severa (ver las secciones 4.3 y 4.8)

Como se menciona en el apartado 4.3, Ethyol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la amifostina o a los compuestos aminotiólicos. Como la amifostina puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones cutáneas graves, hay que ser prudente ya que puede haber mayor riesgo de reactividad cruzada entre los compuestos tiólicos.

Insuficiencia renal/hipocalcemia (ver la sección 4.8)

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 ancianos.

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.

Convulsiones (ver la sección 4.8)

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.

Vómitos (ver la sección 4.8)

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.

Información adicional

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo y mujeres en edad reproductiva

No se dispone de datos suficientes del uso de Ethyol en embarazadas. Los estudios en animales han demostrado embriotoxicidad (ver la sección 5.3). Dado que este medicamento se administra con tratamientos que se sabe que son teratogénicos, no se recomienda su administración durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si la amifostina o sus metabolitos se eliminan en la leche humana. Así, no se puede excluir un riesgo para los neonatos/bebés. Además, como Ethyol se administra junto con medicamentos que son teratogénicos y mutágenos conocidos, se recomienda que antes del comienzo del tratamiento con Ethyol se interrumpa la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales han demostrado degeneración bilateral del epitelio germinal de los testículos y oligospermia bilateral en epididímo (ver la sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

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

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente son náuseas, vómitos e hipotensión pasajera. Ethyol aumentó la incidencia de náuseas/vómitos de grado de leve a moderado, el día 1 de quimioterapia, esto por lo general se asociaba temporalmente con la administración de Ethyol. Ethyol no aumenta la incidencia de náuseas y vómitos retardados inducidos por la quimioterapia basada en cisplatino. La hipotensión es por lo general breve y asociada con la administración de Ethyol, pero puede persistir o hacerse evidente horas después de la administración. En algunos casos, la perfusión tuvo que finalizarse

antes de tiempo debido a una caída más pronunciada de la presión arterial sistólica (ver la sección 4.2). La hipotensión puede tratarse mediante administración de fluidos y tratamiento postural (ver la sección 4.4). Durante o a las pocas horas de la administración de Ethyol pueden presentarse fiebre y escalofríos.

Los acontecimientos adversos considerados al menos posiblemente relacionados al tratamiento se enumeran a continuación mediante clasificación por aparatos, órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias de los acontecimientos adversos comunicados en los ensayos clínicos (tabla de abajo) están basadas en las comunicaciones de 342 pacientes participantes.

Frecuencia de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos¹

Clasificación de órganos del sistema		Reacciones adversas
Trastornos Cardíacos	Frecuentes:	arritmia
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuentes:	náuseas, vómitos
	Frecuentes:	hipo
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Frecuentes:	fiebre, escalofríos, sensación de malestar,
Trastornos del Metabolismo	Frecuentes:	hipocalcemia
Trastornos del Sistema Nervioso	Frecuentes:	somnolencia, mareos, síncope (pérdida de consciencia)
Trastornos Respiratorios	Muy frecuente:	estornudar
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo ²	Frecuentes:	erupción (incluyendo erupción generalizada), eritema, erupción macular (o maculopapular), dermatitis
	Poco frecuentes:	eritema multiforme
Trastornos Vasculares	Muy frecuentes:	hipotensión, enrojecimiento facial
	Frecuentes:	hipertensión ²

¹Incluyendo los dos estudios aleatorizados en Fase III en pacientes con cáncer de ovario (WR-0001) y en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (WR-0038).

²Ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias de acontecimientos adversos de pos-comercialización se basan en comunicaciones de farmacovigilancia recibidas de alrededor de 100.000 pacientes estimados que recibieron Ethyol.

Las reacciones adversas comunicadas durante los estudios clínicos (por favor, ver tabla más abajo) no se repiten en la tabla de abajo la cual resume frecuencias de acontecimientos adversos basados en comunicaciones de farmacovigilancia.

Frecuencia de Reacciones Adversas en Base a los Informes de Farmacovigilancia

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas
---	----------------------------

Trastornos Cardíacos	Raros:	fibrilación/flúter auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia
	Muy raros:	isquemia miocárdica ¹ , infarto de miocardio, parada cardíaca, bradicardia
Trastornos Gastrointestinales	Raros:	diarrea
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Raros:	dolor de pecho
	Muy raros:	molestia torácica
	No conocidos:	en el lugar de la inyección (incluye rash cutáneo/ eritema, prurito, urticaria, dolor, inflamación, hematomas e hinchazón local)
Trastornos del Sistema Inmunológico ²	Raros:	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides
Trastornos del Sistema Nervioso	Raros:	convulsiones
Trastornos Oculares	No conocidos	diplopía, visión borrosa ³
Trastornos Respiratorios	Raros:	disnea, apnea, hipoxia
	Muy raros:	, parada respiratoria
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo ²	Raros:	urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, prurito
	Muy raros:	dermatitis exfoliativa, toxicodermia y dermatitis bullosa
	Frecuencia no conocida:	reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos Renales y Urinarios	Raros:	fallo renal

¹Los eventos isquémicos miocárdicos graves se dieron normalmente en el marco de la hipotensión.

²Ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

³Estos efectos fueron notificados como parte de las reacciones relacionadas con la perfusión de amifostina, y fueron de naturaleza transitoria.

DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS

Manifestaciones cutáneas (ver la sección 4.4.)

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, las frecuencias son:

- Frecuente en pacientes que recibieron radioterapia [105 casos por 10.000 pacientes]

- Rara en pacientes que recibieron quimioterapia [7 casos por 10.000 pacientes]

Las frecuencias de reacciones cutáneas graves comunicadas con Ethyol tras la comercialización son:

- Rara en pacientes que recibieron radioterapia
- Muy rara en pacientes que recibieron quimioterapia.

Puede desarrollarse una hipersensibilidad cutánea grave semanas después del inicio de la administración de Ethyol.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilactoides graves (ver la sección 4.4)

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

Hipertensión

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos, Código ATC: 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 la sección 4.4).

Estudios clínicos

Quimioterapia para cáncer ovárico

Un ensayo aleatorizado y controlado comparó seis ciclos de 1000 mg/m² de ciclofosfamida y de 100 mg/m² de cisplatino con o sin el pretratamiento con Ethyol en dosis de 910 mg/m². Tras varios ciclos de pretratamiento (CP) de la quimioterapia con Ethyol se redujo notablemente la toxicidad renal acumulada con cisplatino, como demostró la proporción de pacientes que tuvieron una reducción $\geq 40\%$ en el aclaramiento de la creatinina con respecto a los valores del pretratamiento, subidas prolongadas de la creatinina en suero ($>1,5$ mg/dl) o hipomagnesiemia aguda. En las siguientes tablas se ofrecen análisis escogidos de los efectos de Ethyol en la reducción de la toxicidad renal acumulada de cisplatino en el estudio aleatorizado sobre el cáncer ovárico.

Proporción de pacientes con una reducción $\geq 40\%$ en el aclaramiento calculado de creatinina*

	ETHYOL + CP	CP	valor de p (bilateral)
Todas las pacientes	16/122 (13 %)	36/120 (30 %)	0,001

*los valores de aclaramiento de la creatinina se calcularon utilizando la fórmula Cockcroft-Gault, *Nephron* 1976; 16:31-41.

Grados de toxicidad del NCI de los niveles de magnesio en suero en el último ciclo de tratamiento de cada paciente

Grado CTC- NCI: (mEq/l)	0 >1,4	1 $\leq 1,4 -$ >1,1	2 $\leq 1,1 -$ 0,8	3 $\leq 0,8 -$ >0,5	4 $\leq 0,5$	valor de p*
Todas las pacientes	92	13	3	0	0	0,001
ETHYOL+CP	73	18	7	5	1	
CP						

*Basado en una estadística χ^2 Mantel-Haenszel bilateral

Se demostró que el pretratamiento con amifostina (910 mg/m²) protege contra la toxicidad hematológica acumulada asociada a la combinación de cisplatino (100 mg/m²) y ciclofosfamida (1000 mg/m²) en el tratamiento de cánceres ováricos de fases III y IV. La incidencia de la neutropenia de grado 4 asociada a la fiebre y/o a las infecciones fue el principal criterio de valoración utilizado para evaluar la toxicidad hematológica. En la siguiente tabla se presenta la incidencia total por paciente de la neutropenia asociada con fiebre y/o síntomas de infección que exigen un tratamiento con antibióticos tras 6 ciclos de tratamiento a intervalos de 3 semanas en las 242 pacientes.

Incidencia de la neutropenia con fiebre y/o síntomas de infección que exige tratamiento con antibióticos

	ETHYOL + CP	CP	valor de p*
Incidencia total por paciente	8/122	26/120	0,001

*Basado en una estadística χ^2 Mantel-Haenszel bilateral

La preservación de la eficacia antineoplásica de la quimioterapia con cisplatino-ciclofosfamida se evaluó a través de los datos de respuesta del tumor. Los resultados muestran que la amifostina no reduce la eficacia antineoplásica de la quimioterapia con cisplatino-ciclofosfamida.

Radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello

Se realizó un ensayo aleatorizado y controlado de la radiación fraccionada estándar (RT) (1,8 Gy - 2,0 Gy/día durante 5 días/semana durante 5-7 semanas) con o sin Ethyol, administrado en dosis de 200 mg/m² mediante perfusión intravenosa de 3 minutos 15-30 minutos antes de cada fracción de radiación, en 315 pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los principales criterios de valoración de la eficacia de este estudio para evaluar las toxicidades asociadas a la radiación en la zona de la cabeza y el cuello fueron la incidencia de la xerostomía aguda (padecida ≤ 90 días a partir del inicio del tratamiento con radiación) y tardía (padecida a partir de 1 año después del inicio del tratamiento con radiación) de grado 2 o superior y la mucositis aguda de grado 3 o superior. La incidencia de la xerostomía aguda y tardía de grado 2 o superior se redujo notablemente (véase la siguiente tabla). Aunque la incidencia de la mucositis de grado 3 o superior fue menor en el grupo con amifostina, la diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue estadísticamente irrelevante.

Incidencia de la xerostomía de grado 2 o superior (criterios RTOG)			
	ETHYOL + RT	RT	valor de p*
Aguda (padecida ≤ 90 días a partir del inicio del tratamiento con radiación)	51 % (75/148)	78 % (120/153)	p <0,0001
Tardía (padecida a partir de 1 año después del inicio del tratamiento con radiación)	34 % (33/97)	57 % (60/106)	p = 0,0019

*Basada en la prueba exacta de Fisher.

El principal parámetro para evaluar la eficacia antineoplásica fue la incidencia del control locorregional transcurrido 1 año. El control locorregional, la supervivencia una vez superada la enfermedad y la supervivencia global fueron comparables en ambos grupos de tratamiento tras un año de seguimiento.

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 $\mu\text{mol/L}$. El Vdss 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 $\mu\text{mol/L}$. 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 $\mu\text{mol/kg}$.

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

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.

Ethyol ha demostrado tener una embriotoxicidad relacionada con la dosis en ratas, a dosis mayores de 200 mg/kg.

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 tras dosis aproximadamente 10 veces (50 mg/kg/día) superiores a la dosis clínica máxima utilizada en radioprotección (5 mg/kg/día) en el hombre. Estos cambios no desaparecieron después de 4 semanas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros excepto con los medicamentos citados en la sección 6.6.

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

6.3. Periodo de validez

4 años.

Solución reconstituida:

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

Conservar por debajo de 25° C.

Solución reconstituida:

Consulte las condiciones de conservación de la solución reconstituida en la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ethyol (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. La cápsula de plástico de tipo "flip-off" es azul.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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).

La solución de Ethyol reconstituida es una solución incolora.

La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.650

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 febrero 1996
Fecha de la última renovación: 23 marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

23 marzo 2018