

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

ETHYOL® powder for solution for infusion
ЕТИОЛ прах за инфузионен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон ETHYOL съдържа 500 mg Amifostine anhydrous

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-10003/15-11-04

660/13-07-04 *Мендел*

Име на съставката	Формула		Функция
	%w/w	mg/vial	
Amifostine	100	500	Активна съставка

ETHYOL не съдържа консерванти

3. Лекарствена форма

Прах за инфузионен разтвор.

ETHYOL е под формата на стерилен лиофилизиран прах, който преди да се приложи като интравенозна инфузия се разтваря със стерилен физиологичен разтвор (0.9 % р-р на NaCl) - 9.7 ml за флакон от 500 mg.

4. Клинични данни

4.1. Показания

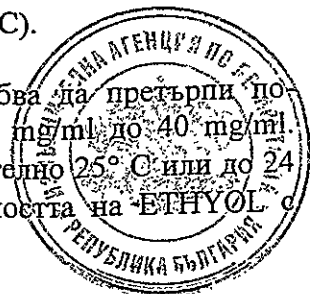
- **Химиотерапия** - ETHYOL е предназначен за защита от хематотоксичност, индуцирана от химиотерапевтици, водещи до образуване на връзки в молекулата на ДНК (класически алкилиращи лекарствени продукти като cyclophosphamide и други алкилиращи лекарствени продукти като например mitomycin C и съединения на платината); за защита от острите и хронични нехематологични прояви на токсичност (от увреждане на бъбреците, нервите и на слуховия апарат), предизвикани от терапия с cisplatin; както и да осигури по-добро спазване на химиотерапевтичния режим.
- **Радиологична терапия** - ETHYOL е предназначен за предпазване от остра и късна ксеростомия, при ракови заболявания на главата и врата, във връзка със стандартната фракционна радиологична терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди да се приложи интравенозно ETHYOL трябва да се разтвори със стерилен физиологичен разтвор - 9.7 ml за флакон от 500 mg. Така приготвеният разтвор (500 mg amifostine/10 ml) може да се съхранява при температура (15°- 25°C) или 24 часа в хладилник (2°-8° C).

Химиотерапия

След първоначалното разреждане, полученият разтвор на ETHYOL трябва да претърпи по-нататъшно разреждане до постигане на концентрация на amifostine от 5 mg/ml до 40 mg/ml. Разтворът е стабилен до шест часа, съхраняван при температура приблизително 25° C или до 24 часа, съхраняван в хладилник (2° до 8° C). Не е установена съвместимостта на ETHYOL с



разтвори, различни от физиологичен инжекционен разтвор (0.9 % р-р на NaCl) или разтвори на натриев хлорид с други добавки. Не се препоръчва употребата на други разтвори.

Препоръчаната начална доза за възрастни е 910 mg/m² приложена веднъж дневно под формата на 15-минутна интравенозна инфузия. Тя започва 30 минути преди началото на химиотерапията, провеждана с лекарствени продукти, които също се прилагат под формата на кратка инфузия. Съобщава се, че 15-минутното вливане на ETHYOL в доза 740 - 910 mg/m² се понася по-добре в сравнение с по-продължителни вливания. Не са провеждани системни проучвания с по-кратки вливания на ETHYOL.

По време на вливането на ETHYOL трябва да се следи артериалното кръвно налягане. Вливането на ETHYOL трябва да се прекъсне в случай, че систолното кръвно налягане падне значително под базовите стойности, посочени в следната инструкция:

Инструкция за прекъсване на вливането на amifostine поради спад на систолното кръвно налягане

	Базови стойности на систолното кръвно налягане (mm Hg)				
	< 100	100 - 119	120 - 139	140 - 179	≥ 180
Спад на систолното кръвно налягане по време на вливането на amifostine (mm Hg)	20	25	30	40	50

Ако кръвното налягане се нормализира до 5 минути и пациентът е асимптомен, инфузията може да продължи и да се влее цялата доза ETHYOL. В случай, че не е възможно прилагането на цялата доза ETHYOL през следващите вливания тя трябва да се намали до 740 mg/m². Например, дозата от 910 mg/m² трябва да се намали на 740 mg/m².

Радиологична терапия

Необходимо е разтваряне, както е обяснено по-горе, с 9.7 ml физиологичен разтвор (0.9 % р-р на NaCl).

За предпазване от токсичните явления, дължащи се на радиологичната терапия, препоръчителната доза ETHYOL е 200 mg/m² приложена като 3-минутна IV инфузия, започваща 15-30 минути преди стандартната фракционна радиологична терапия.

Кръвното налягане трябва да се измерва преди и по време на инфузията (вж. Химиотерапия по-горе, Инструкция за прекъсване на вливането на amifostine поради спад на систолното кръвно налягане и вж. Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

Препоръчва се даването на антиеметиците - dexamethasone 20 mg IV и 5-HT3 антагонист преди и заедно с amifostine, особено когато се използват химиотерапевтици със силно еметогенно действие, като например cisplatin. ETHYOL трябва да се прилага само под контрола на лекар, опитен в химиотерапията на раковите заболявания или радиологичната терапия.

4.3. Противопоказания

- Доказана свръхчувствителност към съединения aminothiols.
- ETHYOL не трябва да бъде прилаган на хипотензивни или дехидратирани пациенти.
- Тъй като ETHYOL се прилага във връзка с лекарствени продукти с доказан тератогенен и мутагенен потенциал, тази терапия не трябва да бъде прилагана на бременни и кърмачки.
- Поради липса на опит ETHYOL е противопоказан при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, при деца или при възрастни над 70 години.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Преди прилагане на ETHYOL пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. По време на вливането на ETHYOL пациентите трябва да бъдат в легнало положение, като се следи кръвното им налягане.



Инструкцията за прекъсване и продължаване на инфузията amifostine в случай на спад на систолното кръвно налягане се намира в раздел "Дозировка и начин на приложение". В случай на хипотензия пациентът трябва да бъде поставен в положение на Trendelenburg и да му се влее физиологичен разтвор. Важно е препоръчаната доза ($740-910 \text{ mg/m}^2$) на инфузията amifostine да се приложи до 15 минути. По-дългото вливане на amifostine е свързано с по-висока честота на нежелани лекарствени реакции.

Възможно е понижаване на кръвното налягане по време или малко след инфузията на ETHYOL, въпреки хидратирането и подходящото положение на пациента.

Ограничени са данните за последствията от употребата на ETHYOL в терапевтичен режим, включващ химиотерапия с cisplatin или алкилиращи средства (доза ETHYOL: 910 mg/m^2)

Преди започване на радиологичната терапия, ETHYOL трябва да бъде приложен в препоръчителната доза (200 mg/m^2 за фракция от 2 Gy) повече от 3 минути.

Тъй като паротидните жлези не подлежат на радиологична терапия, ETHYOL не се препоръчва в тези случаи.

Препоръчва се даването на антиеметици включващи dexamethasone 20 mg IV и 5-HT₃ антагонист преди и заедно с amifostine, особено когато се използват химиотерапевтици със силно еметогенно действие, като например cisplatin.

При дози, съответстващи на радиологичната терапия (200 mg/m^2 за фракция от 2 Gy), препоръчително е прилагането на профилактична антиеметична терапия.

Когато ETHYOL се прилага с химиотерапевтици със силно еметогенен ефект водният баланс на пациента трябва да се следи внимателно.

Преди започване на химиотерапията, антихипертензивната терапия трябва да се спре 24 часа преди прилагането на ETHYOL, като по време на вливането пациентът се наблюдава внимателно. Пациенти, подложени едновременно на терапия с ETHYOL, радиологична и антихипертензивна терапия, трябва да бъдат наблюдавани с особено внимание.

Изключително рядко се съобщава за случаи на клинично значима хипокалциемия. При пациенти с риск за възникване на хипокалциемия, като например тези с нефрозен синдром, серумните нива на калция трябва да се контролират. При необходимост калциевият недостатък се коригира. Да се внимава с пациенти, лекувани с лекарствени продукти, които понижават нивото на калция.

Рядко се съобщава за конвулсии, наблюдавани по време на лечение с ETHYOL. Пациенти, които приемат други лекарствени продукти, с вероятност да предизвикат конвулсии, трябва да бъдат строго наблюдавани по време на терапията.

Не са проведени специфични изследвания върху лекарствените взаимодействия при пациенти, приемащи ETHYOL и радиологична терапия.

В редки случаи, понижаването на кръвното налягане, се свързва с диспнея, апнея, хипоксия, конвулсии, загуба на съзнание и респираторен блок. Клинично значимо понижаване на кръвното налягане може да се дължи на бъбречно увреждане.

Липсва опит за прилагането на ETHYOL при деца и възрастни над 70 г., както и при пациенти с тежки чернодробни или бъбречни увреждания. Ето защо в тези случаи ETHYOL не трябва да се прилага. (Виж "Противопоказания")

По време на терапията с ETHYOL трябва да се обърне специално внимание на пациенти с бъбречно заболяване или съществуващ риск от бъбречна недостатъчност, като повръщане, дехидратация, тежка хипотония, нефротоксична химиотерапия или възраст над 60 години.

Не съществуват данни в подкрепа на дълготрайния благоприятен ефект на amifostine по отношение на вторични ракови заболявания, късна фиброза или късна кожна токсичност.

Внимание: Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат внимателно визуално прегледани преди употреба, ако е възможно, за наличие на частици или обезцветяване. Да не се употребява, в случай на помътняване или наличие на утайка.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Налице е ограничен опит от проучвания за взаимодействия. Бързият клирънс на плазмения amifostine намалява риска от взаимодействието му с други лекарствени продукти. Трябва особено



да се внимава при едновременното прилагане на EТНУОL с антихипертензивни лекарствени продукти или други лекарствени продукти, които могат да засилят хипотонията.

4.6. Бременност и кърмене

Не е установено дали amifostine или метаболитите му се излъчват в майчиното мляко. Ето защо се препоръчва кърменето да се прекъсне преди започване на терапията с EТНУОL.

При плъхове, приложен в дози над 200 mg/kg EТНУОL е проявил дозозависима ембриотоксичност, но не и тератогенност. Не са провеждани проучвания при бременни жени. Тъй като EТНУОL се прилага заедно с лекарствени продукти с доказан тератогенен ефект, тази терапия не трябва да се прилага на бременни жени. Ако пациентката забременее по време на терапията, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Прилагането на EТНУОL не уврежда централната нервна система, но тъй като EТНУОL се прилага с химиотерапевтици и антиеметици, цялостната терапия може да подтисне способността на пациента да шофира и работи с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за хипотония, проявяваща се във временно намаляване на систолното и по-рядко на диастолното кръвно налягане. Хипотонията настъпва средно на 13-тата минута от 15-минутна инфузия amifostine и продължава средно 5 минути. При някои пациенти, поради по-силния спад на систолното кръвно налягане, инфузията трябва да се прекъсне преждевременно. В тези случаи кръвното налягане се нормализира в рамките на 5-15 минути. Изключително рядко се съобщава за краткотрайна и бързо преминаваща загуба на съзнание.

Клиничните симптоми на хипотония обикновено се повлияват бързо с вливане на течности и поставяне на пациента в положение на Trendelenburg. В редки случаи е установено, че понижаването на кръвното налягане е свързано със състояния на диспнея, апнея, хипоксия, конвулсии, загуба на съзнание и респираторен блок. Клинично значимата хипотония може да бъде резултат от бъбречна недостатъчност. Ако кръвното налягане се нормализира до 5 минути и пациентът е асимптоматичен, инфузията може да се продължи до вливането на цялата доза EТНУОL. При провеждане на рандомизирано проучване, засягащо ракови заболявания на главата и врата на пациентите беше приложена доза от 200 mg/m² EТНУОL след хидратация и преди радиологичната терапия. В резултат на това, при 15% от пациентите беше наблюдавано понижаване на кръвното налягане (включващо всички степени). При 3% от пациентите беше регистрирана хипотония III-та степен. При приложение на EТНУОL преди радиологична терапия, кръвното налягане трябва да се измерва преди и по време на инфузията на EТНУОL.

Често се съобщава за гадене и/или повръщане. Amifostine повишава честотата на слабо до умерено гадене/повръщане в първия ден на химиотерапията. Но amifostine не повишава честотата на гаденето и повръщането, които се появяват по-късно и са предизвикани от химиотерапия с cisplatin. Препоръчва се даването на антиеметици включващи dexamethasone 20 mg IV и 5-HT3 антагонист преди и заедно с EТНУОL.

Други нежелани лекарствени реакции, описани по време или след вливане на EТНУОL са зачервяване/чувство за затопляне, тръпки/чувство за изстудяване, виене на свят, сънливост, хълцане и кихане. Рядко се наблюдават конвулсии.

Известен фармакологичен ефект на EТНУОL е понижаването на плазмените нива на калция. Механизмът на хипокалциемията може да се дължи на индукцията на хипопаратирозидизъм. Не се съобщава за клинично значими прояви на хипокалциемия при прилагане на EТНУОL в препоръчаната доза. Изключително рядко се съобщава за клинични прояви на хипокалциемия при пациенти, получили няколко дози EТНУОL в рамките на 24 часа. (виж "Специални предупреждения и специални противопоказания при употреба").



При някои пациенти са били наблюдавани алергични реакции вариращи от слаб кожен обрив до студени тръпки. Няма съобщения за случаи на анафилаксия, свързана с употребата на ETHYOL. Наблюдавани са също така други кожни обриви, включващи erythema multiforme, а в много редки случаи – синдром на Stevens-Johnson, токсично-некротична епидермолиза, токсидермия и булозен обрив. Известни са също така редки случаи на треска по време или няколко часа след инфузията на ETHYOL.

4.9. Предозиране

Във фаза I на клиничните проучвания максималната приложена единична доза ETHYOL е била 1300 mg/m². При възрастни няма сведения за прилагането на единични дози по-големи от горепосочената. По време на клинично проучване деца са получавали единични дози ETHYOL до 2,7 g/m² без нежелани ефекти. Прилагането на многократни дози (до 3 пъти над препоръчаната единична доза от 740 - 910 mg/m²) по време на 24-часов период на клинично проучване е било безопасно. При прилагането на ETHYOL на 2-ия и на 4-ия час след първата доза не е било отбелязано повишаване или натрупване на странични ефекти, особено на гадене, повръщане или хипотония. Хипотонията е най-вероятният симптом при предозиране и трябва да бъде овладяна с вливане на физиологичен разтвор или с друга симптоматична терапия. LD₅₀ при мишки варира от 554 mg / kg до 1140 mg / kg.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

ETHYOL (amifostine; ethanethiol, 2-[(3-amino propyl) amino] - dihydrogen phosphite (естер) е органичен тиофосфат, който при животни избирателно защитава нормалните тъкани, но не и туморите срещу цитотоксичността на йонизиращото лъчение, на химиотерпевтици, водещи до образуване на връзки в молекулата на ДНК (класически алкилиращи медикаменти, като например cyclophosphamide и други като mitomycin - C и съединения на платината). Алкалната фосфатаза дефосфолирира ETHYOL до активния му метаболит WR-1065 (свободен тиол), който бързо напуска кръвта.

5.2. Фармакокинетични свойства

Клинико-фармацевтичните изследвания показват, че amifostine се отстранява бързо от плазмата като 6 минути след прилагането му в плазмата остават < 10 %. Amifostine се метаболизира бързо до основния си метаболит WR-1065 (свободен тиол). WR-33278 (disulfide) е следващия неактивен метаболит. Не е известно дали amifostine преминава през плацентарната бариера. След 15-минутно вливане на ETHYOL в доза от 910 mg / m², α-полуживотът е < 1 минута, а полуживотът на излъчване на amifostine < 10 минути.

По време на 15-минутно вливане на 910 mg/m² максималната плазмена концентрация на amifostine е около 200 μmol/l, Vdss е 7l, а клирънсът е 2l/min. По време на 15-минутна инфузия максималната плазмена концентрация на активния метаболит WR-1065 е около 35 μmol/l. Измерванията на WR-1065 в клетки на костния мозък при трима пациенти от 5-8 минути след инфузията са показали стойности съответно 82, 121 и 227 μmol/kg. По-малко от 4% от amifostine и метаболитите му се излъчват в урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност (Мутагенен и карциногенен потенциал)



Самостоятелни проучвания за карциногенност не са били провеждани, тъй като ETHYOL се комбинира с лекарствени продукти, които имат карциногенен потенциал. *Salmonella typhimurium* Ames тест не е разкрил мутагенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

ETHYOL не съдържа консерванти.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Препоръчва се вече готовият разтвор на ETHYOL да не се смесва или прилага заедно с друг лекарствен продукт.

Преди приложение на друг лекарствен продукт е необходимо промиване с нормален физиологичен разтвор.

6.3. Срок на годност

ETHYOL, лиофилизиран прах е стабилен 24 месеца при температура до 25 °C.

Готовият за инфузия разтвор, който се получава след разтварянето на лиофилизирания прах със стерилен физиологичен разтвор (0.9 % р-р на NaCl) - 9.7 ml за флакон от 500 mg може да се съхранява 6 часа при температура до 25°C или 24 часа в хладилник (2 °- 8 °C).

6.4. Специални условия на съхранение

Флаконът ETHYOL, съдържащ лиофилизиран прах е означен с надпис:

" Да се съхранява при температура до 25°C."

6.5. Данни за опаковката

ETHYOL (amifostine) лиофилизиран прах за приготвяне на инфузионен разтвор - 10 ml прозрачен стъклен флакон, запушен със сива гумена тапа, запечатан с алуминиев пръстен, върху който има пластмасова капачка. Всеки флакон съдържа 500 mg amifostine. За флаконите от 500 mg пластмасовата капачка е бяла.

7. Име и адрес на производителя

USB Pharma B.V.,
Lagelandseweg 78
6446 CG Nijmegen,
The Netherlands

8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Schering-Plough Europe
73 Rue de Stalle
B - 1180 Brussels
Belgium



9. Дата на първа регистрация

24.08.1998 г.

10. Номер на разрешението за употреба

9800257

11. Дата на последна редакция на текста

Април 2003 г.

