

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETHYOL[®] 500 mg I.V. infüzyon için liyofilize toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 500 mg amifostin

Yardımcı maddeler:

Etil alkol* k.m.

*Liyofilizasyon işlemi sırasında kaybolur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz.

Beyaz toz.

Hazırlama sonrası berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ETHYOL[®], ilerlemiş (FIGO evre III veya IV) over kanserli hastalarda tekrarlanan sisplatin dozlarına bağlı olarak gelişen kümülatif renal toksisitenin azaltılmasında endikedir.

ETHYOL[®], radyasyona bağlı gelişen kserostominin şiddetini ve insidansını azaltmada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Kemoterapi : Sisplatin ve siklofosfamid kombinasyon rejimi alan ilerlemiş over kanserli hastalarda ETHYOL[®]'ün önerilen başlangıç dozu kısa süreli infüzyonla verilen ajanlarla kemoterapiye başlamadan önceki 30 dakika içinde başlayan 15 dakikalık infüzyonla tek doz olarak verilen 910 mg/m² ' dir.

Eğer ETHYOL[®] sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi azaltmak amacı ile kullanılıyorsa, ETHYOL[®]'ün başlangıç dozu, sisplatinin dozu ve uygulama programı ile uyumlu olmalıdır. 100-120 mg/m² sisplatin dozları için önerilen ETHYOL[®] başlangıç dozu, kemoterapiden 30 dakika önce başlanan ve 15 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanan 910 mg/m² ETHYOL[®]'dur. Sisplatin dozu 100 mg/m²'den daha az fakat 60 mg/m² veya daha fazla ise, önerilen ETHYOL[®] başlangıç dozu, kemoterapiden 30 dk. önce, 15 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanan 740 mg/m²'dir. 740-910 mg/m² doz için 15 dakikalık infüzyon uzatılmış infüzyondan daha iyi tolere edilir. İnfüzyon süresinin daha fazla azaltılmasının etkileri sistematik olarak araştırılmamıştır.

ETHYOL[®]'ün infüzyonu sırasında, arteriyel kan basıncı izlenmelidir.

Sistolik kan basıncı, aşağıdaki tabloya uygun olarak başlangıçtaki değerinden belirgin olarak azalırsa, ETHYOL[®] infüzyonu durdurulmalıdır.

ETHYOL® İnfüzyonunun Durdurulmasını Gerektiren Kan Basıncı Düşüş Miktarları

	Sistolik kan basıncı başlangıç değeri (mm Hg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥180
ETHYOL® infüzyonu sırasında sistolik kan basıncındaki düşüş miktarı (mm Hg)	20	25	30	40	50

Eğer kan basıncı 5 dakika içinde normale dönerse ve hasta asemptomatikse tekrar infüzyona başlanabilir ve tam doz ETHYOL® verilebilir. Eğer tam doz ETHYOL® verilemezse, bundan sonraki *kemoterapi* siklusları için ETHYOL® dozu yaklaşık %20 azaltılmalıdır. Örneğin 910 mg/m²'lik doz, 740 mg/m² olmalıdır.

Radyoterapi :

Eğer ETHYOL®, radyoterapiye bağlı toksisiteye karşı koruma amaçlı kullanılıyorsa, ETHYOL®'ün önerilen dozu, standart fraksiyone radyasyon terapisinin 15-30 dakika öncesinde 3 dakikalık I.V. infüzyon olarak uygulanan günde bir defa 200 mg/m²'dir.

Kan basıncı, infüzyon öncesinde ve hemen sonrasında ölçülmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:

Intravenöz kullanım.

Hazırlama:

ETHYOL® intravenöz infüzyon öncesinde hazırlanması gereken steril liyofilize bir tozdur. Her bir tek kullanımlık flakon 500 mg amifostin içerir.

I.V. uygulamadan önce ETHYOL®, steril % 0.9 sodyum klorür-çözeltisi ile hazırlanır. Hazırlanan çözelti (500 mg amifostin/10 mL) oda sıcaklığında (<25°C) 6 saat veya buzdolabında (2-8°C) 24 saat saklanabilir.

UYARI: Parenteral ürünler kullanılmadan önce renk değişimi ve partiküller madde açısından gözle incelenmelidir. Bulanık veya çökelti oluşmuş çözeltiler kullanılmaz. Sadece konusu tedavisinde deneyimli hekimlerin gözetiminde kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik kullanımda etkinlik ve güvenilirliği henüz tespit edilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda ETHYOL® kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: ETHYOL® uygulamasının güvenilirliği yaşlı hastalarda tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle ETHYOL® özel bir dikkat ile kullanılmalıdır.

70 yaşın üzerindeki hastalarda ETHYOL® kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aminotiyol bileşiklerine duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Hipotansif veya dehidrate olan hastalara ETHYOL® uygulanmamalıdır.

ETHYOL®, teratojen veya mutajen olarak bilinen ilaçlarla birlikte uygulanacağı için, tedavi hamile veya emziren annelerde uygulanmamalıdır.

Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda, çocuklarda ve 70 yaşın üzerindeki hastalardaki deneyimin yetersiz olmasından dolayı, ETHYOL® bu hasta gruplarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, ETHYOL® infüzyonundan önce yeterince hidrate edilmeli ve infüzyon boyunca sırt üstü yatar pozisyonunda tutulmalıdır. Hipotansiyon gelişmesi durumunda hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli ve ayrı bir I.V. yol kullanılarak normal serum fizyolojik infüze edilmelidir. Hastanın pozisyonuna ve yeterli hidrasyonuna rağmen ETHYOL® infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında hipotansiyon gelişebilir (İstenmeyen etkiler ve uyarılar bölümüne bakınız).

Kemoterapiden önce, önerilen doz (740-910 mg/m²) infüzyonun, 15 dakika verilmesi önemlidir. İnfüzyon süresi uzadığında ETHYOL®'ün yan etki insidansı artar. Sistolik kan basıncında düşüş olması durumunda ETHYOL® infüzyonunun durdurulması ve yeniden başlatılmasıyla ilgili ana hatlar bölüm 4.2.'dedir (Pozoloji ve uygulama şekli)

Medikal açıdan uygun ise, kemoterapi öncesi ETHYOL® uygulanmasından 24 saat önce antihipertansif tedavi kesilmelidir. I.V. hidrasyon, antihipertansif ilacın kesilmesi ve diğer nedenlerden dolayı geçici hipertansiyon veya hipertansiyonun şiddetlenmesi oluşabilir. Bu hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve düzenlenmesine dikkat edilmelidir. Etyhol® ve kemoterapi veya radyoterapi ile beraber antihipertansif ilaç alan hastalar, tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

ETHYOL® kullanımı ile, seyrek olarak tedavinin kesilmesini ve hastaneye yatırılmayı gerektiren ciddi kutanöz reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bazen ölümcül olabilen bu kutanöz reaksiyonlar, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, toksoderma ve bulöz toksisite vakalarını içerir. Bu vakaların çoğu , radyoprotektan olarak ETHYOL® alan hastalarda ve ETHYOL®'e maruziyetten 10 gün veya sonrasında oluşmuştur. Her ETHYOL® uygulamasından önce hastanın kutanöz değerlendirilmesi, aşağıda belirtilen konulardaki gelişime özel bir dikkat gösterilerek yapılmalıdır:

- Başka bir etiyolojiye (örneğin; radyasyon mukoziti, herpes simplex, vb.) bağlı olmadığı bilinen, dudakları veya mukozayı içeren herhangi bir döküntü
- Avuç içlerinde veya ayak tabanlarında eritematöz, edematöz veya bulöz lezyonlar ve/veya vücutta diğer kutanöz reaksiyonlar (ön, sırt, abdomen)
- Ateş veya diğer bünyesel semptomlarla ilişkili kutanöz reaksiyonlar

Kutanöz reaksiyonlar, radyasyon dermatiti ve farklı bir etiyolojisi olan kutanöz reaksiyonlardan açıkça ayırt edilmelidir.

Bilinen bir etiyolojisi olmaksızın enjeksiyon bölgesinin veya radyasyon alanının dışında oluşan kutanöz reaksiyonlarda hastaya ETHYOL® verilmemeli ve reaksiyonu sınıflandırmak

için dermatolojik konsültasyon veya biyopsi yapılmalıdır. Kutanöz reaksiyon semptomatik olarak tedavi edilmelidir. ETHYOL®'ün doktor tarafından tekrar başlatılması, tıbbi değerlendirme ve dermatolojik konsültasyon sonuçlarına göre olmalıdır.

Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz olarak değerlendirilen herhangi bir kutanöz reaksiyonda, Stevens-Johnson sendromu veya eksfoliyatif dermatit ve ateş ile beraber oluşan herhangi bir kutanöz reaksiyon veya diğer herhangi bir etiyolojiye bağlı olmadığı bilinen diğer semptomların ortaya çıktığı durumlarda ETHYOL® kullanımı daimi olarak kesilmelidir. Kutanöz reaksiyonların riski nedeniyle, uygulama sırasında ilacın deri veya mukozal membran ile temas etmemesine dikkat edilmelidir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler)

ETHYOL®'ün kullanımı sırasında, 60 yaşın üzerindeki hastalara veya nefrotoksik kemoterapi, ciddi hipotansiyon, dehidratasyon ve kusma gibi böbrek yetmezliğinin bilinen risk faktörlerini taşıyan hastalarda böbrek fonksiyonuna dikkat edilmelidir.

Hipokalsemi riski olan (nefrotik sendrom veya multidoz ETHYOL® kullanan hastalar gibi) hastalarda serum kalsiyum düzeyleri izlenmelidir (İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız).Gerektiğinde kalsiyum desteği verilebilir. Hipokalsemik ajanlar alan hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

ETHYOL® uygulaması ile beraber, seyrek olarak konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Konvülsiyona neden olabilecek potansiyeldeki ilaçların kullanıldığı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

70 yaşın üzerindeki hastalarda ve çocuklarda kullanımına dair yeterli bilgi yoktur. Ciddi hepatik veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ETHYOL®'ün kullanımına ilişkin kayıtlar mevcut değildir. Bu nedenle, çocuklarda, 70 yaşın üzerindeki hastalarda, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ETHYOL® kullanılmamalıdır.

Özellikle sisplatin gibi şiddetli emetojenik kemoterapi ile beraber ETHYOL® uygulanmasından önce ve uygulama sırasında (740-910 mg/m² ETHYOL®), 20 mg I.V. deksametazon ve bir 5-HT3 antagonistini içeren bir antiemetik rejiminin uygulanması önerilmiştir. ETHYOL®, şiddetli emetojenik kemoterapi ile beraber uygulandığında, hastanın sıvı dengesi dikkatle takip edilmelidir. Radyoterapi dozlarında (Her 2 Gy fraksiyonu için 200 mg/m²), profilaktik antiemetik uygulanması önerilmektedir.

Radyoterapiden önce, ETHYOL® 3 dakikalık infüzyon şeklinde önerilen dozda uygulanmalıdır (Her 2 Gy fraksiyonu için 200mg/m²). Parotid bezlerinin radyasyon alanı içinde olmadığı durumlarda ETHYOL® endike değildir.

Sisplatin veya alkilleyici ajanlar ile kemoterapi (ETHYOL® dozu: 910 mg/m²) ve radyoterapiyi (ETHYOL® dozu: 200 mg/m²) içeren ardışık rejimlerde ETHYOL®'ün beraber kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Sekonder kanser, geç fibroz veya geç cilt toksisitesi ile ilgili olarak amifostin'den uzun süreli bir yararlı etkiyi destekleyecek veri mevcut değildir.

ETHYOL®'ün içeriğinde bulunan etil alkol üretim işlemi sırasında kaybolduğu için, bu maddeye bağlı bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşme çalışmalarından elde edilen veriler sınırlıdır. Plazmadan amifostinin hızlı klirensi, amifostin ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşim riskini en aza indirir.

ETHYOL® ile antihipertansif ilaçlar veya hipotansiyon oluşturabilecek bir ilaç kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

ETHYOL® ile beraber, radyoterapi alan hastalarda hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya / doğum/ ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ETHYOL® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

ETHYOL® sıçanlarda 200mg/kg dozundan daha yüksek dozlarda, doz-ilişkili embriyotoksik etki gösterirken, teratojenik değildir. Gebelerde ETHYOL® ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu ilaç, bilinen teratojenik tedaviler ile beraber uygulandığı için, ETHYOL® gebelerde kullanılmamalıdır. ETHYOL® kullanımı sırasında gebe kalındığı takdirde, hasta, fetüs üzerine olan potansiyel risklerden haberdar edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Amifostin veya metabolitlerinin anne sütüne geçişi hakkında bilgi yoktur. Bu nedenle, ETHYOL® tedavisinden önce emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda testislerin germinal epitelyumun bilateral dejenerasyonu ve epididimideslerde bilateral hipospermia gözlenmiştir.

Ancak insanlar üzerindeki potansiyel riski bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ETHYOL® uygulamasına bağlı intrinsik santral sinir sistemi toksisitesi yoktur. Bununla birlikte kemoterapi ve antiemetik ilaçlarla birlikte kullanıldığı için total tedavi rejimi hastanın araç ve makina kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, kusma ve geçici hipotansiyondur. ETHYOL® kemoterapinin birinci gününde hafif ila orta şiddette bulantı/kusma insidansını artırmış olup, bu durum genellikle zamansal açıdan ETHYOL® uygulamasıyla ilişkilendirilmektedir.

ETHYOL®, sisplatin esaslı kemoterapinin indüklediği gecikmiş bulantı veya kusma insidansını artırmamaktadır. Hipotansiyon genellikle kısa süreli ve ETHYOL® verilmesiyle yakından ilişkilidir, ancak uygulamadan saatler sonra sürebilir veya görülebilir. Bazı vakalarda sistolik kan basıncında daha belirgin bir düşüşe bağlı olarak infüzyona vaktinden önce son verilmek zorunda kalınmıştır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hipotansiyon, sıvı verilerek ve postürel kontrol sağlanarak tedavi edilebilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). ETHYOL® verildiği sırada veya verildikten birkaç saat sonra ateş ve sertlik görülebilir.

Yan etkiler vücut sistemi, organ sınıfı ve sıklığı ile aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) olarak sınıflanmıştır. Klinik çalışmalarda raporlanan bu yan etkiler (aşağıda yer alan tablo) 342 kayıtlı hastada üzerinde yapılmıştır.

Klinik Çalışmalarda Görülen Yan Etkilerin Sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq \%10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$),	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)
Metabolik bozukluklar		Hipokalsemi	
Sinir sistemi hastalıkları		Uyku hali Sersemlik Bilinç kaybı	
Kardiyovasküler hastalıkları	Hipotansiyon Kabarıklık	Aritmi Hipertansiyon	
Solunum rahatsızlıkları	Hapşırma		
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı Kusma	Hıçkırık	
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü	Eritema multiforme
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Sıcaklık hissi	Ateş Rigor Kırıklık, kırgınlık Üşüme hissi	

*Over kanserli hastalar (WR-0001) ve baş-boyun kanserli hastalarda (WR-0038) olmak üzere iki Faz III randomize çalışmalarını içerir.

Pazarlama sonrası advers olayların sıklığı, 100.000'i aşkın tahmini ETHYOL[®] alıcısından gelen farmakovijilans raporlarını temel almaktadır. Klinik çalışmalar sırasında bildirilen advers olaylar (yukarıdaki tabloya bakınız), advers olay sıklığını farmakovijilans raporlarını temel alarak özetleyen aşağıdaki tabloda tekrarlanmamaktadır. Ciddi miyokard iskemisi olayları genellikle hipotansiyon durumunda görülmüştür. ETHYOL[®] verilmeye başlanmasından haftalar sonra deride şiddetli aşırı duyarlılık gelişebilir.

Farmakovijilans Raporlarına Dayalı İstenmeyen Yan Etkilerin Sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	Seyrek (≥1/10.000-<1/1000)	Çok seyrek (< 1/10.000)
Metabolik bozukluklar	Alerjik reaksiyon Anafilaktik reaksiyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Konvülsiyon	
Kardiyovasküler bozukluklar	Atrial fibrilasyon Supraventiküler taşikardi Taşikardi	Miyokard iskemisi Miyokard infarktüsü Kalbin durması Bradikardi Ağırlaşmış hipertansiyon
Solunum rahatsızlıkları	Dispne Apne Hipoksi	Gırtlak ödemi Solunumun durması
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Ürtiker Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz Kaşıntı	Eksfoliatif dermatit Toksikoderma Büllöz dermatiti
Böbrek ve idrar hastalıkları	Böbrek yetmezliği	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Göğüs ağrısı	Göğüs sıkışması

*(bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

DERİDEKİ BELİRTİLER

Aralarında eritema multiforme ve bazı seyrek vakalarda Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizin de bulunduğu ciddi, bazıları ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalardaki sınırlı sayıda hastada görülen sıklıklar şöyledir:

- Radyoterapi gören hastalarda yaygın görülmektedir (10.000 hastada 105 vaka)
- Kemoterapi gören hastalarda seyrek görülmektedir (10.000 hastada 7 vaka)

Pazarlama sonrası durumda ETHYOL® ile ciddi cilt reaksiyonu görülme sıklıkları şöyledir:

- Radyoterapi gören hastalarda seyrek görülmektedir.
- Kemoterapi gören hastalarda çok seyrek görülmektedir (bkz. bölüm 4.4 –Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) .

CİDDİ ALERJİK REAKSİYONLAR

ETHYOL[®]'ün kullanımı ile ciddi alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Non-spesifik semptomlar ile sunulan vakaların çoğunluğu titreme, rigor, göğüs ağrısı ve kutanöz döküntüleri içerir. Dispne, hipotansiyon, ürtiker ve seyrek olarak kardiyak arrest belirtileri gösteren anafilaktik reaksiyonlar seyrek olarak rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Faz I çalışmalarda, bir defada uygulanan maksimum ETHYOL[®] dozu 1300 mg/m²'dir. Erişkinlerde bunun üzerinde tek doz çalışması yoktur. Bir klinik çalışmada, 2.7 g/m²'ye kadar verilen tek doz ETHYOL[®] ile çocuklarda hiç bir yan etki görülmemiştir. Multiple dozlar (740-910 mg/m²'lik tavsiye edilen tek dozun 3 katı kadar) çalışma koşulları altında 24 saatlik süre içinde güvenli bir şekilde uygulanmıştır. ETHYOL[®]'ün başlangıç dozundan 2 ve 4 saat sonra tekrarlanan ikinci uygulamalarda yan etkilerde, özellikle bulantı, kusma veya hipotansiyonda kümülatif artış görülmemiştir. Doz aşımının muhtemel yan etkisi hipotansiyondur. Bu durumda serum fizyolojik uygulanabilir ve semptomatik tedavi yapılır. Faredeki LD₅₀ değeri 554 mg/kg-1140 mg/kg arasında değişmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik tedavi için detoksifikasyon ajanı.

ATC kodu: V03A F05

ETHYOL[®] (amifostin, etanetiyoil, 2-[(3-aminopropil) aminol]-, dihidrojen fosfat (ester)), organik bir tiyofosfattır. Bir ön ilaç olan Amifostin, özellikle normal dokularda radyasyonun ve sisplatin gibi DNA-bağlayıcı kemoterapötik ajanların, siklofosfamid gibi klasik alkilleyici ajanlar, mitomisin-C gibi klasik olmayan alkilleyici ajanlar ve platin analoglarının toksik etkilerini azaltır.

ETHYOL[®], aktif metaboliti olan WR-1065 (serbest tiyol)'e alkalın fosfataz tarafından defosforile olan ve kan dolaşımını hızla terkeden bir ön ilaçtır.

Serum kalsiyum konsantrasyonlarındaki azalma ETHYOL[®]'ün bilinen bir farmakolojik etkisidir. Hipokalseminin muhtemel bir mekanizması, hipoparatiroidizmin indüksiyonu olabilir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Dağılım:

910 mg/m²'lik dozun 15 dakikalık infüzyonu sırasında, amifostinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 200µmol/L, dağılım hacmi 7L ve klirensi 2L/dakikadır. 15 dakikalık infüzyon sırasında WR-1065 aktif metabolitinin doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık 35 µmol/L'dir. 3 hastada infüzyondan 5-8 dakika sonra kemik iliği hücrelerinde WR-1065 ölçümü, 82, 121 ve 227 µmol/kg'dır.

Amifostinin kan plasenta bariyerini geçip geçmediği bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Klinik farmakokinetik çalışmalar, amifostinin hızla plazmadan kaybolduğunu göstermiştir. İlacın uygulanmasından 6 dakika sonra amifostinin %10'undan azı plazmada kalır. Amifostin, aktif metaboliti WR-1065'e (serbest tiyol) hızla metabolize olur. WR33278 (disülfit), sonraki inaktif metabolitidir.

ETHYOL® için baskın olan klirens mekanizması renal ve gastrointestinal eliminasyondan çok, metabolize olmasıdır. 740 mg/m² ETHYOL®'ün 15 dakikalık intravenöz uygulamasından sonra, bilinen iki metaboliti ve ana ilacın böbrekten atılımı, ilaç uygulamasından sonraki bir saat içinde düşüktür, ana ilaç, tiyol ve disülfit için sırasıyla uygulanan dozun %1.05, %1.38 ve %4.2'sidir.

Eliminasyon:

910 mg/m²'lik dozun 15 dakikalık infüzyonundan sonra α yarı ömrü 1 dakikadan az ve eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadan azdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

ETHYOL®'ün karsinojenik potansiyeli olmayan ajanlarla kombinasyonu için hiçbir karsinojenik çalışma yapılmamıştır. Ames *salmonella typhimurium* testi, hiçbir mutajenik aktivite göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan 90 günlük bir intravenöz toksisite çalışmasında, orta ve yüksek doz gruplarında (50 ve 75 mg/kg/gün) testislerin germinal epitelyumun bilateral dejenerasyonu ve epididimideslerde bilateral hipospermia gözlenmiştir. Bu etkilerin belirtileri, tedavisiz 4 hafta sonra erkeklerde görülmüştür. Düşük doz gruplarında görülen diğer tüm anormaliteler minimal ve geri dönüşümlüdür. Klinik olarak önemli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Etil alkol*,
Enjeksiyonluk su *

*Liyofilizasyon işlemi sırasında kaybolurlar.

6.2. Geçimsizlikler

Diğer ilaçlarla karıştırılması veya hazırlanan ETHYOL® çözeltisi ile beraber uygulanması önerilmez.

İntravenöz uygulama yapılan damar, diğer ajanların uygulanmasından önce serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Hazırlanan ETHYOL® çözeltisi, 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığında 6 saat, buzdolabında (2 – 8 °C) ise 24 saat saklanabilir. Mikrobiyolojik açıdan, ürün derhal kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ETHYOL® liyofilize toz 10mL-berrak cam flakonlardadır. Ağzında gri renkli kauçuk tıpa bulunur. Plastik kapaklı alüminyum ile kapatılmıştır. Her flakonda 500mg amifostin bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Gaziumurpaşa Sok. Bimar Plaza No:38 D:4
Balmumcu 34349, Beşiktaş-İstanbul
Tel: (0212) 275 39 69 Faks: (0212) 211 29 77
e-mail:erkim@erkim-ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

10. 09 .1998-104/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10. 09 .1998

Ruhsat yenileme tarihi: 10.09.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETHYOL[®] 500 mg I.V. infüzyon için liyofilize toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 500 mg amifostin

Yardımcı maddeler:

Etil alkol* k.m.

*Liyofilizasyon işlemi sırasında kaybolur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz.

Beyaz toz.

Hazırlama sonrası berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ETHYOL[®], ilerlemiş (FIGO evre III veya IV) over kanserli hastalarda tekrarlanan sisplatin dozlarına bağlı olarak gelişen kümülatif renal toksisitenin azaltılmasında endikedir.

ETHYOL[®], radyasyona bağlı gelişen kserostominin şiddetini ve insidansını azaltmada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Kemoterapi : Sisplatin ve siklofosfamid kombinasyon rejimi alan ilerlemiş over kanserli hastalarda ETHYOL[®]'ün önerilen başlangıç dozu kısa süreli infüzyonla verilen ajanlarla kemoterapiye başlamadan önceki 30 dakika içinde başlayan 15 dakikalık infüzyonla tek doz olarak verilen 910 mg/m² ' dir.

Eğer ETHYOL[®] sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi azaltmak amacı ile kullanılıyorsa, ETHYOL[®]'ün başlangıç dozu, sisplatinin dozu ve uygulama programı ile uyumlu olmalıdır. 100-120 mg/m² sisplatin dozları için önerilen ETHYOL[®] başlangıç dozu, kemoterapiden 30 dakika önce başlanan ve 15 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanan 910 mg/m² ETHYOL[®]'dur. Sisplatin dozu 100 mg/m²'den daha az fakat 60 mg/m² veya daha fazla ise, önerilen ETHYOL[®] başlangıç dozu, kemoterapiden 30 dk. önce, 15 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanan 740 mg/m²'dir. 740-910 mg/m² doz için 15 dakikalık infüzyon uzatılmış infüzyondan daha iyi tolere edilir. İnfüzyon süresinin daha fazla azaltılmasının etkileri sistematik olarak araştırılmamıştır.

ETHYOL[®]'ün infüzyonu sırasında, arteriyel kan basıncı izlenmelidir.

Sistolik kan basıncı, aşağıdaki tabloya uygun olarak başlangıçtaki değerinden belirgin olarak azalırsa, ETHYOL[®] infüzyonu durdurulmalıdır.

ETHYOL® İnfüzyonunun Durdurulmasını Gerektiren Kan Basıncı Düşüş Miktarları

	Sistolik kan basıncı başlangıç değeri (mm Hg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥180
ETHYOL® infüzyonu sırasında sistolik kan basıncındaki düşüş miktarı (mm Hg)	20	25	30	40	50

Eğer kan basıncı 5 dakika içinde normale dönerse ve hasta asemptomatikse tekrar infüzyona başlanabilir ve tam doz ETHYOL® verilebilir. Eğer tam doz ETHYOL® verilemezse, bundan sonraki *kemoterapi* siklusları için ETHYOL® dozu yaklaşık %20 azaltılmalıdır. Örneğin 910 mg/m²'lik doz, 740 mg/m² olmalıdır.

Radyoterapi :

Eğer ETHYOL®, radyoterapiye bağlı toksisiteye karşı koruma amaçlı kullanılıyorsa, ETHYOL®'ün önerilen dozu, standart fraksiyone radyasyon terapisinin 15-30 dakika öncesinde 3 dakikalık I.V. infüzyon olarak uygulanan günde bir defa 200 mg/m²'dir.

Kan basıncı, infüzyon öncesinde ve hemen sonrasında ölçülmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:

Intravenöz kullanım.

Hazırlama:

ETHYOL® intravenöz infüzyon öncesinde hazırlanması gereken steril liyofilize bir tozdur. Her bir tek kullanımlık flakon 500 mg amifostin içerir.

I.V. uygulamadan önce ETHYOL®, steril % 0.9 sodyum klorür-çözeltisi ile hazırlanır. Hazırlanan çözelti (500 mg amifostin/10 mL) oda sıcaklığında (<25°C) 6 saat veya buzdolabında (2-8°C) 24 saat saklanabilir.

UYARI: Parenteral ürünler kullanılmadan önce renk değişimi ve partiküller madde açısından gözle incelenmelidir. Bulanık veya çökelti oluşmuş çözeltiler kullanılmaz. Sadece konusu tedavisinde deneyimli hekimlerin gözetiminde kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik kullanımda etkinlik ve güvenilirliği henüz tespit edilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda ETHYOL® kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: ETHYOL® uygulamasının güvenilirliği yaşlı hastalarda tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle ETHYOL® özel bir dikkat ile kullanılmalıdır.

70 yaşın üzerindeki hastalarda ETHYOL® kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aminotiyol bileşiklerine duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Hipotansif veya dehidrate olan hastalara ETHYOL® uygulanmamalıdır.

ETHYOL®, teratojen veya mutajen olarak bilinen ilaçlarla birlikte uygulanacağı için, tedavi hamile veya emziren annelerde uygulanmamalıdır.

Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda, çocuklarda ve 70 yaşın üzerindeki hastalardaki deneyimin yetersiz olmasından dolayı, ETHYOL® bu hasta gruplarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, ETHYOL® infüzyonundan önce yeterince hidrate edilmeli ve infüzyon boyunca sırt üstü yatar pozisyonunda tutulmalıdır. Hipotansiyon gelişmesi durumunda hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli ve ayrı bir I.V. yol kullanılarak normal serum fizyolojik infüze edilmelidir. Hastanın pozisyonuna ve yeterli hidrasyonuna rağmen ETHYOL® infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında hipotansiyon gelişebilir (İstenmeyen etkiler ve uyarılar bölümüne bakınız).

Kemoterapiden önce, önerilen doz (740-910 mg/m²) infüzyonun, 15 dakika verilmesi önemlidir. İnfüzyon süresi uzadığında ETHYOL®'ün yan etki insidansı artar. Sistolik kan basıncında düşüş olması durumunda ETHYOL® infüzyonunun durdurulması ve yeniden başlatılmasıyla ilgili ana hatlar bölüm 4.2.'dedir (Pozoloji ve uygulama şekli)

Medikal açıdan uygun ise, kemoterapi öncesi ETHYOL® uygulanmasından 24 saat önce antihipertansif tedavi kesilmelidir. I.V. hidrasyon, antihipertansif ilacın kesilmesi ve diğer nedenlerden dolayı geçici hipertansiyon veya hipertansiyonun şiddetlenmesi oluşabilir. Bu hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve düzenlenmesine dikkat edilmelidir. Etyhol® ve kemoterapi veya radyoterapi ile beraber antihipertansif ilaç alan hastalar, tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

ETHYOL® kullanımı ile, seyrek olarak tedavinin kesilmesini ve hastaneye yatırılmayı gerektiren ciddi kutanöz reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bazen ölümcül olabilen bu kutanöz reaksiyonlar, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, toksoderma ve bulöz toksisite vakalarını içerir. Bu vakaların çoğu , radyoprotektan olarak ETHYOL® alan hastalarda ve ETHYOL®'e maruziyetten 10 gün veya sonrasında oluşmuştur. Her ETHYOL® uygulamasından önce hastanın kutanöz değerlendirilmesi, aşağıda belirtilen konulardaki gelişime özel bir dikkat gösterilerek yapılmalıdır:

- Başka bir etiyolojiye (örneğin; radyasyon mukoziti, herpes simplex, vb.) bağlı olmadığı bilinen, dudakları veya mukozayı içeren herhangi bir döküntü
- Avuç içlerinde veya ayak tabanlarında eritematöz, edematöz veya bulöz lezyonlar ve/veya vücutta diğer kutanöz reaksiyonlar (ön, sırt, abdomen)
- Ateş veya diğer bünyesel semptomlarla ilişkili kutanöz reaksiyonlar

Kutanöz reaksiyonlar, radyasyon dermatiti ve farklı bir etiyolojisi olan kutanöz reaksiyonlardan açıkça ayırt edilmelidir.

Bilinen bir etiyolojisi olmaksızın enjeksiyon bölgesinin veya radyasyon alanının dışında oluşan kutanöz reaksiyonlarda hastaya ETHYOL® verilmemeli ve reaksiyonu sınıflandırmak

için dermatolojik konsültasyon veya biyopsi yapılmalıdır. Kutanöz reaksiyon semptomatik olarak tedavi edilmelidir. ETHYOL[®]'ün doktor tarafından tekrar başlatılması, tıbbi değerlendirme ve dermatolojik konsültasyon sonuçlarına göre olmalıdır.

Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz olarak değerlendirilen herhangi bir kutanöz reaksiyonda, Stevens-Johnson sendromu veya eksfoliyatif dermatit ve ateş ile beraber oluşan herhangi bir kutanöz reaksiyon veya diğer herhangi bir etiyolojiye bağlı olmadığı bilinen diğer semptomların ortaya çıktığı durumlarda ETHYOL[®] kullanımı daimi olarak kesilmelidir. Kutanöz reaksiyonların riski nedeniyle, uygulama sırasında ilacın deri veya mukozal membran ile temas etmemesine dikkat edilmelidir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler)

ETHYOL[®]'ün kullanımı sırasında, 60 yaşın üzerindeki hastalara veya nefrotoksik kemoterapi, ciddi hipotansiyon, dehidratasyon ve kusma gibi böbrek yetmezliğinin bilinen risk faktörlerini taşıyan hastalarda böbrek fonksiyonuna dikkat edilmelidir.

Hipokalsemi riski olan (nefrotik sendrom veya multidoz ETHYOL[®] kullanan hastalar gibi) hastalarda serum kalsiyum düzeyleri izlenmelidir (İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız).Gerektiğinde kalsiyum desteği verilebilir. Hipokalsemik ajanlar alan hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

ETHYOL[®] uygulaması ile beraber, seyrek olarak konvülsiyonlar rapor edilmiştir. Konvülsiyona neden olabilecek potansiyeldeki ilaçların kullanıldığı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

70 yaşın üzerindeki hastalarda ve çocuklarda kullanımına dair yeterli bilgi yoktur. Ciddi hepatik veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ETHYOL[®]'ün kullanımına ilişkin kayıtlar mevcut değildir. Bu nedenle, çocuklarda, 70 yaşın üzerindeki hastalarda, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ETHYOL[®] kullanılmamalıdır.

Özellikle sisplatin gibi şiddetli emetojenik kemoterapi ile beraber ETHYOL[®] uygulanmasından önce ve uygulama sırasında (740-910 mg/m² ETHYOL[®]), 20 mg I.V. deksametazon ve bir 5-HT3 antagonistini içeren bir antiemetik rejiminin uygulanması önerilmiştir. ETHYOL[®], şiddetli emetojenik kemoterapi ile beraber uygulandığında, hastanın sıvı dengesi dikkatle takip edilmelidir. Radyoterapi dozlarında (Her 2 Gy fraksiyonu için 200 mg/m²), profilaktik antiemetik uygulanması önerilmektedir.

Radyoterapiden önce, ETHYOL[®] 3 dakikalık infüzyon şeklinde önerilen dozda uygulanmalıdır (Her 2 Gy fraksiyonu için 200mg/m²). Parotid bezlerinin radyasyon alanı içinde olmadığı durumlarda ETHYOL[®] endike değildir.

Sisplatin veya alkilleyici ajanlar ile kemoterapi (ETHYOL[®] dozu: 910 mg/m²) ve radyoterapiyi (ETHYOL[®] dozu: 200 mg/m²) içeren ardışık rejimlerde ETHYOL[®]'ün beraber kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Sekonder kanser, geç fibroz veya geç cilt toksisitesi ile ilgili olarak amifostin'den uzun süreli bir yararlı etkiyi destekleyecek veri mevcut değildir.

ETHYOL[®]'ün içeriğinde bulunan etil alkol üretim işlemi sırasında kaybolduğu için, bu maddeye bağlı bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşme çalışmalarından elde edilen veriler sınırlıdır. Plazmadan amifostinin hızlı klirensi, amifostin ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşim riskini en aza indirir.

ETHYOL® ile antihipertansif ilaçlar veya hipotansiyon oluşturabilecek bir ilaç kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

ETHYOL® ile beraber, radyoterapi alan hastalarda hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya / doğum/ ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ETHYOL® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

ETHYOL® sıçanlarda 200mg/kg dozundan daha yüksek dozlarda, doz-ilişkili embriyotoksik etki gösterirken, teratojenik değildir. Gebelerde ETHYOL® ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu ilaç, bilinen teratojenik tedaviler ile beraber uygulandığı için, ETHYOL® gebelerde kullanılmamalıdır. ETHYOL® kullanımı sırasında gebe kalındığı takdirde, hasta, fetus üzerine olan potansiyel risklerden haberdar edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Amifostin veya metabolitlerinin anne sütüne geçişi hakkında bilgi yoktur. Bu nedenle, ETHYOL® tedavisinden önce emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda testislerin germinal epitelyumun bilateral dejenerasyonu ve epididimideslerde bilateral hipospermia gözlenmiştir.

Ancak insanlar üzerindeki potansiyel riski bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ETHYOL® uygulamasına bağlı intrinsik santral sinir sistemi toksisitesi yoktur. Bununla birlikte kemoterapi ve antiemetik ilaçlarla birlikte kullanıldığı için total tedavi rejimi hastanın araç ve makina kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, kusma ve geçici hipotansiyondur. ETHYOL® kemoterapinin birinci gününde hafif ila orta şiddette bulantı/kusma insidansını artırmış olup, bu durum genellikle zamansal açıdan ETHYOL® uygulamasıyla ilişkilendirilmektedir.

ETHYOL®, sisplatin esaslı kemoterapinin indüklediği gecikmiş bulantı veya kusma insidansını artırmamaktadır. Hipotansiyon genellikle kısa süreli ve ETHYOL® verilmesiyle yakından ilişkilidir, ancak uygulamadan saatler sonra sürebilir veya görülebilir. Bazı vakalarda sistolik kan basıncında daha belirgin bir düşüşe bağlı olarak infüzyona vaktinden önce son verilmek zorunda kalınmıştır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hipotansiyon, sıvı verilerek ve postürel kontrol sağlanarak tedavi edilebilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). ETHYOL® verildiği sırada veya verildikten birkaç saat sonra ateş ve sertlik görülebilir.

Yan etkiler vücut sistemi, organ sınıfı ve sıklığı ile aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) olarak sınıflanmıştır. Klinik çalışmalarda raporlanan bu yan etkiler (aşağıda yer alan tablo) 342 kayıtlı hastada üzerinde yapılmıştır.

Klinik Çalışmalarda Görülen Yan Etkilerin Sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq \%10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$),	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)
Metabolik bozukluklar		Hipokalsemi	
Sinir sistemi hastalıkları		Uyku hali Sersemlik Bilinç kaybı	
Kardiyovasküler hastalıkları	Hipotansiyon Kabarıklık	Aritmi Hipertansiyon	
Solunum rahatsızlıkları	Hapşırma		
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı Kusma	Hıçkırık	
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü	Eritema multiforme
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Sıcaklık hissi	Ateş Rigor Kırıklık, kırgınlık Üşüme hissi	

*Over kanserli hastalar (WR-0001) ve baş-boyun kanserli hastalarda (WR-0038) olmak üzere iki Faz III randomize çalışmalarını içerir.

Pazarlama sonrası advers olayların sıklığı, 100.000'i aşkın tahmini ETHYOL[®] alıcısından gelen farmakovijilans raporlarını temel almaktadır. Klinik çalışmalar sırasında bildirilen advers olaylar (yukarıdaki tabloya bakınız), advers olay sıklığını farmakovijilans raporlarını temel alarak özetleyen aşağıdaki tabloda tekrarlanmamaktadır. Ciddi miyokard iskemisi olayları genellikle hipotansiyon durumunda görülmüştür. ETHYOL[®] verilmeye başlanmasından haftalar sonra deride şiddetli aşırı duyarlılık gelişebilir.

Farmakovijilans Raporlarına Dayalı İstenmeyen Yan Etkilerin Sıklığı

Sistem Organ Sınıfı	Seyrek ($\geq 1/10.000 < 1/1000$)	Çok seyrek ($< 1/10.000$)
Metabolik bozukluklar	Alerjik reaksiyon Anafilaktik reaksiyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Konvülsiyon	
Kardiyovasküler bozukluklar	Atrial fibrilasyon Supraventiküler taşikardi Taşikardi	Miyokard iskemisi Miyokard infarktüsü Kalbin durması Bradikardi Ağırlaşmış hipertansiyon
Solunum rahatsızlıkları	Dispne Apne Hipoksi	Gırtlak ödemi Solunumun durması
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Ürtiker Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz Kaşıntı	Eksfoliatif dermatit Toksikoderma Büllöz dermatiti
Böbrek ve idrar hastalıkları	Böbrek yetmezliği	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Göğüs ağrısı	Göğüs sıkışması

*(bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

DERİDEKİ BELİRTİLER

Aralarında eritema multiforme ve bazı seyrek vakalarda Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizin de bulunduğu ciddi, bazıları ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalardaki sınırlı sayıda hastada görülen sıklıklar şöyledir:

- Radyoterapi gören hastalarda yaygın görülmektedir (10.000 hastada 105 vaka)
- Kemoterapi gören hastalarda seyrek görülmektedir (10.000 hastada 7 vaka)

Pazarlama sonrası durumda ETHYOL® ile ciddi cilt reaksiyonu görülme sıklıkları şöyledir:

- Radyoterapi gören hastalarda seyrek görülmektedir.
- Kemoterapi gören hastalarda çok seyrek görülmektedir (bkz. bölüm 4.4 –Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) .

CİDDİ ALERJİK REAKSİYONLAR

ETHYOL[®]'ün kullanımı ile ciddi alerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Non-spesifik semptomlar ile sunulan vakaların çoğunluğu titreme, rigor, göğüs ağrısı ve kutanöz döküntüleri içerir. Dispne, hipotansiyon, ürtiker ve seyrek olarak kardiyak arrest belirtileri gösteren anafilaktik reaksiyonlar seyrek olarak rapor edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Faz I çalışmalarında, bir defada uygulanan maksimum ETHYOL[®] dozu 1300 mg/m²'dir. Erişkinlerde bunun üzerinde tek doz çalışması yoktur. Bir klinik çalışmada, 2.7 g/m²'ye kadar verilen tek doz ETHYOL[®] ile çocuklarda hiç bir yan etki görülmemiştir. Multiple dozlar (740-910 mg/m²'lik tavsiye edilen tek dozun 3 katı kadar) çalışma koşulları altında 24 saatlik süre içinde güvenli bir şekilde uygulanmıştır. ETHYOL[®]'ün başlangıç dozundan 2 ve 4 saat sonra tekrarlanan ikinci uygulamalarda yan etkilerde, özellikle bulantı, kusma veya hipotansiyonda kümülatif artış görülmemiştir. Doz aşımının muhtemel yan etkisi hipotansiyondur. Bu durumda serum fizyolojik uygulanabilir ve semptomatik tedavi yapılır. Faredeki LD₅₀ değeri 554 mg/kg-1140 mg/kg arasında değişmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik tedavi için detoksifikasyon ajanı.

ATC kodu: V03A F05

ETHYOL[®] (amifostin, etanetiyoil, 2-[(3-aminopropil) aminol]-, dihidrojen fosfat (ester)), organik bir tiyofosfattır. Bir ön ilaç olan Amifostin, özellikle normal dokularda radyasyonun ve sisplatin gibi DNA-bağlayıcı kemoterapötik ajanların, siklofosfamid gibi klasik alkilleyici ajanlar, mitomisin-C gibi klasik olmayan alkilleyici ajanlar ve platin analoglarının toksik etkilerini azaltır.

ETHYOL[®], aktif metaboliti olan WR-1065 (serbest tiyol)'e alkalın fosfataz tarafından defosforile olan ve kan dolaşımını hızla terkeden bir ön ilaçtır.

Serum kalsiyum konsantrasyonlarındaki azalma ETHYOL[®]'ün bilinen bir farmakolojik etkisidir. Hipokalseminin muhtemel bir mekanizması, hipoparatiroidizmin indüksiyonu olabilir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Dağılım:

910 mg/m²'lik dozun 15 dakikalık infüzyonu sırasında, amifostinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 200µmol/L, dağılım hacmi 7L ve klirensi 2L/dakikadır. 15 dakikalık infüzyon sırasında WR-1065 aktif metabolitinin doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık 35 µmol/L'dir. 3 hastada infüzyondan 5-8 dakika sonra kemik iliği hücrelerinde WR-1065 ölçümü, 82, 121 ve 227 µmol/kg'dır.

Amifostinin kan plasenta bariyerini geçip geçmediği bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Klinik farmakokinetik çalışmalar, amifostinin hızla plazmadan kaybolduğunu göstermiştir. İlacın uygulanmasından 6 dakika sonra amifostinin %10'undan azı plazmada kalır. Amifostin, aktif metaboliti WR-1065'e (serbest tiyol) hızla metabolize olur. WR33278 (disülfit), sonraki inaktif metabolitidir.

ETHYOL® için baskın olan klirens mekanizması renal ve gastrointestinal eliminasyondan çok, metabolize olmasıdır. 740 mg/m² ETHYOL®'ün 15 dakikalık intravenöz uygulamasından sonra, bilinen iki metaboliti ve ana ilacın böbrekten atılımı, ilaç uygulamasından sonraki bir saat içinde düşüktür, ana ilaç, tiyol ve disülfit için sırasıyla uygulanan dozun %1.05, %1.38 ve %4.2'sidir.

Eliminasyon:

910 mg/m²'lik dozun 15 dakikalık infüzyonundan sonra α yarı ömrü 1 dakikadan az ve eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadan azdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

ETHYOL®'ün karsinojenik potansiyeli olmayan ajanlarla kombinasyonu için hiçbir karsinojenik çalışma yapılmamıştır. Ames *salmonella typhimurium* testi, hiçbir mutajenik aktivite göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan 90 günlük bir intravenöz toksisite çalışmasında, orta ve yüksek doz gruplarında (50 ve 75 mg/kg/gün) testislerin germinal epitelyumun bilateral dejenerasyonu ve epididimideslerde bilateral hipospermia gözlenmiştir. Bu etkilerin belirtileri, tedavisiz 4 hafta sonra erkeklerde görülmüştür. Düşük doz gruplarında görülen diğer tüm anormaliteler minimal ve geri dönüşümlüdür. Klinik olarak önemli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Etil alkol*,
Enjeksiyonluk su *

*Liyofilizasyon işlemi sırasında kaybolurlar.

6.2. Geçimsizlikler

Diğer ilaçlarla karıştırılması veya hazırlanan ETHYOL® çözeltisi ile beraber uygulanması önerilmez.

İntravenöz uygulama yapılan damar, diğer ajanların uygulanmasından önce serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Hazırlanan ETHYOL® çözeltisi, 25°C'ye kadar olan oda sıcaklığında 6 saat, buzdolabında (2 – 8 °C) ise 24 saat saklanabilir. Mikrobiyolojik açıdan, ürün derhal kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ETHYOL® liyofilize toz 10mL-berrak cam flakonlardadır. Ağzında gri renkli kauçuk tıpa bulunur. Plastik kapaklı alüminyum ile kapatılmıştır. Her flakonda 500mg amifostin bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Gaziumurpaşa Sok. Bimar Plaza No:38 D:4
Balmumcu 34349, Beşiktaş-İstanbul
Tel: (0212) 275 39 69 Faks: (0212) 211 29 77
e-mail:erkim@erkim-ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

10. 09 .1998-104/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10. 09 .1998

Ruhsat yenileme tarihi: 10.09.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ