

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ETHYOL 50 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 500 mg Pulver enthält 500 mg Amifostin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Amifostin ist ein weißes, kristallines Pulver, das in Wasser leicht löslich ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chemotherapie

ETHYOL ist angezeigt zur Reduktion des Infektionsrisikos aufgrund von Neutropenie (z.B. neutropenisches Fieber), sofern die Neutropenie durch eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und Cisplatin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stadium III oder IV nach FIGO) verursacht wird.

ETHYOL ist angezeigt bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (Keimzelltumoren ausgenommen) zum Schutz vor kumulativer Nierentoxizität bei Cisplatin-haltigen Therapieschemata mit Cisplatin-Dosen von 60–120 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Eine angemessene Hydratation ist dabei sicherzustellen.

Strahlentherapie

ETHYOL ist angezeigt bei kombinierter Anwendung mit einer fraktionierten Standard-Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren zum Schutz vor akuter und chronischer Xerostomie. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ETHYOL im Zusammenhang mit einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie wurde nicht untersucht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vor der Anwendung sollte das rekonstituierte Arzneimittel visuell auf nicht gelöste Partikel und Verfärbungen untersucht werden, wenn dies die Lösung und das Behältnis erlauben. Das Arzneimittel ist nicht anzuwenden, wenn es trüb erscheint oder sich ein Niederschlag gebildet hat.

ETHYOL darf nur unter Aufsicht von Ärzten gegeben werden, die über Erfahrungen mit der Chemotherapie oder Strahlentherapie bei Krebserkrankungen verfügen.

Dosierung

Chemotherapie

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die eine Cisplatin/Cyclophosphamid-Kombinationstherapie erhalten,

Tabelle 1

Richtlinien für die Unterbrechung der ETHYOL-Infusion aufgrund von systolischem Blutdruckabfall

Systolischer Blutdruck (mmHg) vor Infusionsbeginn	< 100	100–119	120–139	140–179	≥ 180
Abfall des systolischen Blutdruckes (mmHg) während der ETHYOL-Infusion	20	25	30	40	50

beträgt die empfohlene ETHYOL-Anfangsdosis 910 mg/m² KOF. Diese wird als einmalige 15-minütige i. v. Infusion innerhalb von 30 Minuten vor der Chemotherapie, die wiederum jeweils als Kurzinfusion verabreicht wird, angewandt.

Falls ETHYOL zur Reduktion der cisplatin-assoziierten Nierentoxizität vorgesehen ist, sollte sich die Anfangsdosis von ETHYOL nach der Dosierung von Cisplatin richten. Bei Cisplatin-Dosen von 100–120 mg/m² KOF ist die empfohlene ETHYOL-Anfangsdosis 910 mg/m² KOF, die als 15-minütige i. v. Infusion innerhalb von 30 Minuten vor Chemotherapiebeginn verabreicht wird. Bei einer Cisplatin-Dosis unter 100 mg/m² KOF, aber höher oder gleich 60 mg/m² KOF, liegt die empfohlene ETHYOL-Anfangsdosis bei 740 mg/m² KOF, die als 15-minütige i. v. Infusion innerhalb von 30 Minuten vor Chemotherapiebeginn gegeben wird. Erwiesenermaßen ist eine 15-minütige Infusion einer ETHYOL-Dosis von 740–910 mg/m² KOF besser verträglich als eine längerdauernde Infusion. Systematische Untersuchungen von Infusionen kürzerer Dauer in Kombination mit Chemotherapie-Regimen liegen nicht vor.

Während der Infusion von ETHYOL sollte der Blutdruck überwacht werden.

Die Infusion von ETHYOL sollte unterbrochen werden, wenn der systolische Blutdruck signifikant von den Ausgangswerten, wie in der Tabelle 1 dargestellt, absinkt.

Falls der Blutdruck innerhalb von 5 Minuten wieder auf den Ausgangswert zurückgeht und der Patient keinerlei Symptome aufweist, kann die Infusion fortgesetzt werden, um somit die gesamte ETHYOL-Dosis zu verabreichen. Sofern die volle Dosis von ETHYOL nicht angewendet werden kann, sollte sie in nachfolgenden Chemotherapiezyklen um ca. 20 % reduziert werden. Zum Beispiel würde die Dosis von 910 mg Amifostin/m² auf 740 mg Amifostin/m² herabgesetzt werden.

Strahlentherapie

Bei der Anwendung von ETHYOL zum Schutz vor toxischen Schäden bei einer Strahlentherapie beträgt die empfohlene Dosis 200 mg/m² täglich, die als 3-minütige i. v. Infusion 15–30 Minuten vor der fraktionierten Standard-Strahlentherapie verabreicht wird.

Vor und nach der Infusion sollte der Blutdruck gemessen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ETHYOL bei Kindern ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor; daher wird ETHYOL

nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

Ältere Menschen (> 70 Jahre)

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von ETHYOL bei Patienten über 70 Jahren; daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Hierzu sind keine Daten verfügbar; die Anwendung wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Amifostin oder Aminothiolverbindungen.

ETHYOL sollte nicht hypotonen oder dehydrierten Patienten verabreicht werden.

Da ETHYOL in Verbindung mit Arzneimitteln verabreicht wird, die bekanntlich teratogene Eigenschaften besitzen, sollten schwangere oder stillende Frauen nicht mit ETHYOL behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der ETHYOL-Infusion ist für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

Während der ETHYOL-Infusion sollte der Patient auf dem Rücken liegen. Im Falle eines Blutdruckabfalles sollte der Patient in die Trendelenburg-Lagerung gebracht und physiologische Kochsalzlösung infundiert werden. Jedoch kann ein Blutdruckabfall trotz ausreichender Hydratation und korrekter Lagerung des Patienten während oder kurz nach der ETHYOL-Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Vor der Chemotherapie ist darauf zu achten, dass die Infusion der empfohlenen ETHYOL-Dosis (740–910 mg Amifostin/m² KOF) über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben wird. Die Verabreichung von ETHYOL in einer längerdauernden Infusion ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden. Richtlinien für die Unterbrechung und die Wiederaufnahme der ETHYOL-Infusion im Falle eines systolischen Blutdruckabfalles sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Sofern es aus medizinischen Gründen möglich ist, sollte vor der Chemotherapie eine antihypertensive Behandlung 24 Stunden vor der ETHYOL-Infusion unterbrochen werden. Der Blutdruck dieser Patienten ist während und nach der Behandlung sorgfältig zu überwachen und einzustellen, da aufgrund einer intravenösen Hydratation, eines Abbruchs der antihypertensiven Therapie oder aus anderen Gründen eine vorübergehende Hypertonie oder eine Verschlimmerung einer vorbestehenden Hypertonie auftreten kann. Patienten, die eine ETHYOL-Behandlung und eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit einer begleitenden

antihypertensiven Therapie erhalten, sollten sorgfältig während der Behandlung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Über schwerwiegende Hautreaktionen, die eine Hospitalisierung und einen Therapieabbruch erforderten, wurde selten im Zusammenhang mit der Anwendung von ETHYOL berichtet. Diese Hautreaktionen, die zum Teil tödlich verliefen, umfassten Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, toxische Hautreaktion und bullöse Toxizität. Die meisten der Fälle traten bei Patienten auf, die ETHYOL als Radioprotektivum erhielten bzw. nach 10 oder mehr Tagen einer ETHYOL-Behandlung.

Eine Hautuntersuchung sollte bei jedem Patienten vor der Behandlung mit ETHYOL durchgeführt werden, wobei besonders auf folgende Symptome zu achten ist:

- Jeglicher Hautausschlag, der die Lippen oder die Schleimhaut betrifft und der nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist (z. B. Schleimhautentzündung durch Bestrahlung, Herpes simplex, etc.).
- Erythematöse, ödematöse oder bullöse Läsionen an den Handinnenflächen oder Fußsohlen und/oder andere kutane Reaktionen am Rumpf (Vorderseite, Rücken, Unterleib).
- Kutane Reaktionen in Verbindung mit Fieber oder anderen körperlichen Symptomen.

Die Hautreaktionen sind klar von einer durch Bestrahlung bedingten Dermatitis sowie von Hautreaktionen, die eine andere Ursache haben, abzugrenzen.

Bei Hautreaktionen, die abseits der Injektionsstelle oder des Bestrahlungspunktes und ohne bekannte Ursache auftreten, ist ETHYOL abzusetzen und eine dermatologische Untersuchung und Biopsie in Betracht zu ziehen, um die Reaktion zu beurteilen.

Die Hautreaktion ist symptomatisch zu behandeln. Eine Wiederaufnahme der Anwendung von ETHYOL sollte nach Ermessen eines Kliniklers aufgrund der medizinischen Abklärung und einer angemessenen dermatologischen Untersuchung erfolgen.

ETHYOL ist dauerhaft nach Auftreten von Hautreaktionen abzusetzen, die sich als Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom oder exfoliative Dermatitis erwiesen haben bzw. nach Auftreten von Hautreaktionen, die mit Fieber oder anderen körperlichen Symptomen im Zusammenhang stehen, die nicht auf eine andere Ätiologie zurückzuführen sind.

Aufgrund des Risikos von Hautreaktionen sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig darauf achten, einen Haut- oder Schleimhautkontakt mit dem Arzneimittel zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Anwendung von ETHYOL sollte besonders die Nierenfunktion von Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz überwacht werden. Hierzu gehören Erbrechen, Dehydratation, schwere Hypotonie, nephrotoxische Chemotherapie oder ein Alter über 60 Jahre.

Obwohl nur in Einzelfällen eine klinisch relevante Hypokalzämie auftritt, sollte bei

Patienten mit einem Hypokalzämie-Risiko (z. B. Nephrotisches Syndrom oder Patienten, die eine Mehrfachgabe von ETHYOL erhalten) der Calciumblutspiegel überwacht werden. Falls erforderlich, ist eine Calciumsubstitution angezeigt. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine Hypokalzämie verursachen können.

Bei der Anwendung von ETHYOL wurde in Einzelfällen auch über Krampfanfälle berichtet. Vorsicht ist geboten während der Behandlung von Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die als mögliche Nebenwirkung Krampfanfälle auslösen können.

Es wird empfohlen, eine antiemetische Therapie vor und während der Behandlung mit ETHYOL anzuwenden, wenn ETHYOL zusammen mit einer Chemotherapie in der erforderlichen ETHYOL-Dosis (740–910 mg/m² KOF) eingesetzt wird. Diese sollte 20 mg Dexamethason intravenös und einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten umfassen, insbesondere dann, wenn es mit einer stark emetogenen Chemotherapie wie Cisplatin angewendet wird. Wenn ETHYOL mit einer stark emetogenen Chemotherapie verabreicht wird, sollte das Flüssigkeitsgleichgewicht des Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei den für eine Strahlentherapie notwendigen Dosen (200 mg/m² KOF pro Fraktion von 2 Gy) wird eine prophylaktische Gabe von Antiemetika empfohlen.

Vor der Strahlentherapie sollte die empfohlene ETHYOL-Dosis (200 mg/m² KOF pro Fraktion von 2 Gy) über eine Dauer von 3 Minuten verabreicht werden. Befinden sich die Speicheldrüsen nicht im zu bestrahlenden Bereich, so ist ETHYOL nicht indiziert.

Daten zur konsekutiven Anwendung von ETHYOL in Regimen mit einer Chemotherapie wie Cisplatin oder Alkylanzien (ETHYOL-Dosis: 910 mg/m² KOF) und einer Strahlentherapie (ETHYOL-Dosis: 200 mg/m² KOF) liegen nur begrenzt vor.

Es sind keine Daten verfügbar, die eine langfristige vorteilhafte Wirkung von Amifostin belegen in Bezug auf Sekundärkarzinome, späte Fibrose oder späte Hautschäden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erfahrungen aus Wechselwirkungs-Studien liegen nur begrenzt vor. Aufgrund der schnellen Plasmaclearance von Amifostin ist das Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sehr gering.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von ETHYOL und Antihypertonika oder anderen Arzneimitteln, die eine Hypotonie verstärken könnten, ist besondere Vorsicht geboten.

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt bei Patienten, die ETHYOL zusammen mit einer Strahlentherapie erhielten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Es gibt keine Daten zur Anwendung von ETHYOL bei Schwangeren. Tierexperimentelle

Studien haben eine Embryotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da dieses Arzneimittel in Verbindung mit Arzneimitteln verabreicht wird, die bekanntlich teratogene Eigenschaften besitzen, wird seine Anwendung bei Schwangeren sowie bei gebärfähigen Frauen ohne Kontrazeptionsschutz nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amifostin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling ist nicht auszuschließen. Daher ist vor Beginn einer ETHYOL-Therapie abzustellen.

Fertilität

Studien an Tieren haben eine bilaterale Degeneration des Keimepithels der Hoden gezeigt und eine bilaterale Hypospermie in den Nebenhoden (siehe Abschnitt 5.3). Ob ein Risiko bei Menschen besteht, ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spezifische ZNS-toxische Wirkungen sind mit der Verabreichung von ETHYOL nicht verbunden.

Da die ETHYOL-Behandlung auch chemotherapeutische und antiemetische Maßnahmen einschließt, könnte das gesamte Behandlungskonzept die Fähigkeit des Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, von denen berichtet wurde, sind Übelkeit, Erbrechen, vorübergehender Abfall des Blutdrucks. Die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit/ Erbrechen milder bis mäßiger Ausprägung wird durch ETHYOL am 1. Tag der Chemotherapie erhöht; gewöhnlich stand dies im zeitlichen Zusammenhang mit der ETHYOL-Verabreichung. ETHYOL erhöht jedoch nicht die Häufigkeit von verzögert auftretender Übelkeit bzw. Erbrechen nach Chemotherapie mit Cisplatin. Ein Abfall des Blutdrucks ist gewöhnlich von kurzer Dauer und tritt kurz nach der ETHYOL-Verabreichung auf, kann aber möglicherweise andauern oder Stunden nach der Verabreichung manifest werden. In einigen Fällen muss wegen stärker ausgeprägten Abfalls des systolischen Blutdruckes die Infusion frühzeitig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Der Blutdruckabfall kann durch Flüssigkeitszufuhr und Hochlagern der Beine therapiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Fieber und Schüttelfrost können während der ETHYOL-Verabreichung oder innerhalb von einigen Stunden auftreten.

Die Nebenwirkungen, für die ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Behandlung besteht, sind nachfolgend aufgeführt, eingeteilt nach Körpersystem, Organklasse und absoluten Häufigkeiten. Die Häufigkeitsangaben werden definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/1000$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/10000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Die Häufigkeitsangaben von

Nebenwirkungen, von denen in klinischen Studien berichtet wurden (Tabelle 2), basieren auf Berichten von 342 in die Studien eingeschlossenen Patienten.

Häufigkeitsangaben über Nebenwirkungen nach Markteinführung basieren auf den Pharmakovigilanz-Berichten von schätzungsweise über 100.000 mit ETHYOL behandelten Patienten.

Die Tabelle 3 fasst Nebenwirkungshäufigkeiten, basierend auf den Pharmakovigilanz-Berichten, zusammen; die Nebenwirkungen, von denen während klinischer Studien berichtet wurde, sind in dieser Tabelle nicht nochmals aufgeführt. Schwere Vorfälle von myokardialer Ischämie traten gewöhnlich bei vorliegender Hypotonie auf. Schwere Hautüberempfindlichkeitsreaktionen können sich Wochen nach der Initiierung einer ETHYOL-Therapie entwickeln.

HAUTREAKTIONEN

Über schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufene Hautreaktionen einschließlich Erythema multiforme, in seltenen Fällen Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurde berichtet. Die Häufigkeiten, die sich aus der begrenzten Anzahl der Patienten in klinischen Studien ergaben, sind folgende:

- Häufig bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten (105 Fälle pro 10.000 Patienten)
- Selten bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten (7 Fälle pro 10.000 Patienten)

Die Berichtshäufigkeiten hinsichtlich schwerwiegender Hautreaktionen bei der Anwendung von Ethyol nach Markteinführung sind:

- Selten bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten
- Sehr selten bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

SCHWERWIEGENDE ALLERGISCHE REAKTIONEN

Über schwerwiegende allergische Reaktionen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von ETHYOL berichtet. In den meisten Fällen waren dies nicht-spezifische Symptome wie Kältegefühl, Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb und Hautausschlag.

In Einzelfällen wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet, deren Erscheinungsformen Atemnot, Hypotonie, Urtikaria und selten Herzstillstand einschließen können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

Tabelle 2

Häufigkeit von in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen¹

Organsystem		Nebenwirkung
Herzkrankungen	Häufig:	Arrhythmie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Häufig:	Übelkeit, Erbrechen Schluckauf
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Häufig:	Hitzegefühl Fieber, Rigor, Unwohlsein, Kältegefühl
Stoffwechselfstörungen	Häufig:	Hypokalzämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig:	Somnolenz, Benommenheit, Synkope (Ohnmacht)
Erkrankungen der Atemwege	Sehr häufig:	Niesen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Gelegentlich:	Hautausschlag Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Häufig:	Hypotonie, Flush Hypertonie

¹ Beinhaltet die zwei randomisierten Phase III Studien an Patienten mit Ovarialkarzinom (WR-0001) und an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (WR-0038).

Tabelle 3

Häufigkeit von Nebenwirkungen, basierend auf Pharmakovigilanz-Berichten

Organsystem		Nebenwirkungen
Herzkrankungen	Selten: Sehr selten:	Vorhofflimmern/-flattern, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie Myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Herzstillstand, Bradykardie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten:	Durchfall
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten: Sehr selten:	Brustschmerzen Engegefühl in der Brust
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Selten:	Konvulsion
Erkrankungen der Atemwege	Selten: Sehr selten:	Dyspnoe, Apnoe, Hypoxie Larynxödem, Atemstillstand
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: Sehr selten:	Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Pruritus Dermatitis exfoliativa, Toxikodermie, bullöse Dermatitis
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Selten:	Nierenversagen
Gefäßerkrankungen	Sehr selten:	Verschlimmerung einer Hypertonie

(Siehe auch Abschnitt 4.4)

4.9 Überdosierung

In Phase I-Studien war die höchste verabreichte ETHYOL-Einzeldosis 1300 mg/m² KOF.

Über höhere Einzeldosen bei Erwachsenen liegen keine Erfahrungen vor.

Im Rahmen einer klinischen Studie erhielten Kinder ETHYOL-Einzeldosen bis zu 2,7 g/m² KOF, wobei sich keine unerwünschten Wirkungen zeigten.

Mehrmalige Gaben (bis zu 3-malige Verabreichung der empfohlenen Einzeldosis von 740–910 mg/m²) innerhalb von 24 Stunden wurden unter Studienbedingungen komplikationslos verabreicht. Nach wiederholter Infusion, 2 und 4 Stunden nach Erstinfusion, wurden keine verstärkten bzw. kumulativen Nebenwirkungen beobachtet. Dies betrifft insbesondere Übelkeit und Erbrechen sowie Blutdruckabfall. Am wahrscheinlichsten

äußert sich eine Überdosierung durch einen Blutdruckabfall. Dieser kann durch Gabe einer physiologischen Kochsalzlösung oder mit anderen symptomatischen Maßnahmen behoben werden. Die LD₅₀ variiert bei Mäusen von 554 mg/kg bis 1140 mg/kg.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika, ATC-Code: V03A F05

ETHYOL (Amifostin; Ethanthiol, 2-[(3-Aminopropyl)-amino]-dihydrogenphosphat (ester)) ist ein organisches Thiophosphat, das im Tiermodell gesundes Gewebe – nicht aber Tumorgewebe – selektiv gegen die Zytotoxizität ionisierender Strahlen, DNA-bindender

Zytostatika (klassische Alkylanzien wie Cyclophosphamid als auch nicht klassische Alkylanzien wie Mitomycin-C) sowie Platinanaloga schützt.

ETHYOL ist eine Muttersubstanz (Prodrug), die durch alkalische Phosphatase zum aktiven Metaboliten, WR-1065 (freies Thiol), dephosphoryliert und schnell den Blutkreislauf verlässt.

Der Abfall der Calciumkonzentration im Serum ist eine bekannte pharmakologische Begleiterscheinung von ETHYOL. Eine Hypokalzämie kann möglicherweise durch das Auslösen eines Hypoparathyreoidismus hervorgerufen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Klinische Studien

Chemotherapie bei Ovarialkarzinom

Eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Cyclophosphamid 1000 mg/m² und Cisplatin 100 mg/m² mit oder ohne Vorbehandlung mit ETHYOL 910 mg/m² über sechs Zyklen. Nach mehreren Zyklen Chemotherapie führte eine Vorbehandlung mit ETHYOL zu einer signifikanten Reduzierung der Cisplatin-assoziierten kumulativen Nephrotoxizität bei denjenigen Patienten, bei denen im Vergleich zu Vorbehandlungswerten eine Abnahme der Kreatinin-Clearance von $\geq 40\%$, sowie ein verzögerter Anstieg von Serumkreatinin ($> 1,5$ mg/dl), oder eine schwere Hypomagnesiämie festgestellt wurden. Die Tabellen 4 und 5 enthalten eine Auswahl von Analysen zur Wirkung von ETHYOL bei der Verringerung der kumulativen Cisplatin-induzierten Nephrotoxizität in der randomisierten Ovarialkarzinom-Studie.

Es zeigte sich, dass bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen der Stadien III und IV eine Vorbehandlung mit Amifostin (910 mg/m²) einen protektiven Effekt hat bei kumulativer hämatologischer Toxizität, die mit der Kombinationstherapie von Cisplatin (100 mg/m²) und Cyclophosphamid (1000 mg/m²) assoziiert ist. Primärer Endpunkt zur Beurteilung der hämatologischen Toxizität war die Inzidenz von Grad-4-Neutropenie assoziiert mit Fieber und/oder Infektionen. Die Tabelle 6 zeigt die Gesamtinzidenz für alle 242 Patienten mit Neutropenie, die Fieber und/oder Anzeichen und Symptome einer Infektion aufwiesen und nach sechs Therapiezyklen in dreiwöchigem Abstand mit Antibiotika behandelt werden mussten.

Die Erhaltung der antitumoralen Wirksamkeit der Cisplatin/Cyclophosphamid Kombinations-Chemotherapie wurde anhand des Tumoransprechens bewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass Amifostin die antitumorale Wirksamkeit der Cisplatin/Cyclophosphamid Kombinations-Chemotherapie nicht reduziert.

Strahlentherapie für Kopf-Hals-Karzinome

In einer randomisierten kontrollierten Studie an 315 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen zu fraktionierter Standard-Strahlentherapie (1,8 bis 2,0 Gy pro Tag/fünf Tage pro Woche/für 5–7 Wochen) mit oder ohne ETHYOL-Gabe, in einer Dosis von 200 mg/m² als 3-minütige i. v. Infusion 15–30 Minuten vor jeder Bestrahlungsfraction appliziert. Primäre Wirksamkeits-Endpunkte dieser Studie zur Toxizität bei Bestrahlung der

Tabelle 4

Anteil der Patienten mit einer Abnahme der errechneten Kreatinin-Clearance von $\geq 40\%$ *

	ETHYOL + CP	CP	p-Wert (2-seitig)
Alle Patientinnen	16/122 (13 %)	36/120 (30 %)	0,001

* Kreatinin-Clearance wurde mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel errechnet, *Nephron* 1976; 16:31–41.

Tabelle 5

NCI-Toxizitätsgrad des Magnesium-Serumspiegels für den letzten Therapiezyklus der einzelnen Patienten

NCI-CTC Grad: (mEq/L)	0 > 1,4	1 $\leq 1,4 \rightarrow 1,1$	2 $\leq 1,1 \rightarrow 0,8$	3 $\leq 0,8 \rightarrow 0,5$	4 $\leq 0,5$	p-Wert*
Alle Patientinnen						0,001
ETHYOL + CP	92	13	3	0	0	
CP	73	18	7	5	1	

* Basierend auf der 2-seitigen Chi-Quadrat-Statistik nach Mantel-Haenszel

Tabelle 6

Inzidenz von Neutropenie mit Fieber bzw. Anzeichen einer Infektion, die eine Antibiotikabehandlung erforderlich machte

	ETHYOL + CP	CP	p-Wert*
Gesamtinzidenz pro Patient	8/122	26/120	0,001

* Basierend auf der 2-seitigen Chi-Quadrat-Statistik nach Mantel-Haenszel

Tabelle 7

Inzidenz Xerostomie \geq Grad 2 (RTOG-Kriterien)

	ETHYOL + RT	RT	p-Wert*
Akut (aufgetreten ≤ 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie)	51 % (75/148)	78 % (120/153)	$p < 0,0001$
Später (aufgetreten innerhalb eines Jahres nach Beginn der Strahlentherapie)	34 % (33/97)	57 % (60/106)	$p = 0,0019$

* Auf Basis des Exakten Fisher-Tests.

Kopf-Hals-Region waren die Inzidenz der akuten Xerostomie \geq Grad 2 (aufgetreten ≤ 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie) und spätes Xerostomie (aufgetreten innerhalb eines Jahres nach Beginn der Strahlentherapie) sowie der akuten Mukositis \geq Grad 3. Die Inzidenz der akuten Xerostomie \geq Grad 2 und spätes Xerostomie war deutlich reduziert (siehe Tabelle 7). Obwohl der Amifostin-Arm eine niedrigere Inzidenz von akuter Mukositis \geq Grad 3 aufwies, war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Primärparameter zur Beurteilung der antitumoralen Wirksamkeit war die Inzidenz von lokoregionärer Kontrolle nach einem Jahr. Lokoregionäre Kontrolle, krankheitsfreies Überleben, sowie das Gesamtüberleben waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar nach einem Jahr Follow-up.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Klinische Studien zur Pharmakokinetik zeigen, dass Amifostin schnell aus dem Plasma ausgeschieden wird, wobei 6 Minuten nach Verabreichung des Pharmakons nur noch weniger als 10 % des Wirkstoffs im Plasma vorliegen. Amifostin wird rasch in den aktiven Metaboliten WR-1065 (freies

Thiol) metabolisiert. Aus diesem entsteht der inaktive Metabolit WR-33 278 (Disulfid). Es ist nicht bekannt, ob Amifostin die Plazentaschranke passiert.

Nach einer 15-minütigen Infusion einer Dosis von 910 mg/m² KOF ist $t_{1/2}(\alpha) < 1$ Min., die Eliminationshalbwertszeit von Amifostin $t_{1/2}(\beta) < 10$ Min.

Bei einer 15-minütigen Infusion von 910 mg/m² KOF beträgt die Spitzenkonzentration von Amifostin im Plasma ca. 200 $\mu\text{mol/l}$, das Verteilungsvolumen $V_{d_{ss}} = 7$ l und die Clearance 2 l/Min. Für den aktiven Metaboliten WR-1065 ergeben sich während einer 15-minütigen Infusion Plasmaspitzenkonzentrationen von ca. 35 $\mu\text{mol/l}$. 5–8 Minuten nach der Infusion wurden für WR-1065 bei 3 Patienten im Knochenmark Konzentrationen von 82, 121 und 227 $\mu\text{mol/l}$ gemessen.

Der vorherrschende Clearance-Mechanismus für ETHYOL ist Metabolismus und weniger die renale oder gastrointestinale Ausscheidung. Nach einer 15-minütigen intravenösen Infusion von 740 mg/m² KOF ETHYOL war die renale Ausscheidung der Muttersubstanz und ihrer beiden bekannten Metaboliten innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung des Arzneimittels

gering, durchschnittlich 1,05 %, 1,38 % bzw. 4,2 % der verabreichten Menge an Mutter-substanz, des Thiols bzw. des Disulfids.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Hinblick auf die Kombination von Amifostin mit Substanzen, die selbst ein kanzerogenes Potential besitzen, wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. Im *Ames salmonella typhimurium*-Test wurde keine mutagene Aktivität von ETHYOL nachgewiesen.

ETHYOL zeigte bei Ratten eine dosisabhängige Embryotoxizität in Dosierungen über 200 mg/kg.

In einer Toxizitätsstudie über 90 Tage an Ratten wurde nach intravenöser Applikation einer ungefähr 10mal (50 mg/kg/Tag) höheren Dosis als die maximale klinische Dosis, die als Strahlenschutz beim Menschen (5 mg/kg/Tag) gegeben wurde, eine bilaterale Degeneration des germinalen Hodenepithels und eine bilaterale Hypospermie in den Nebenhoden festgestellt. Diese Veränderungen hatten sich nach 4 Wochen nicht zurückgebildet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Der Infusionsschlauch sollte vorab mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült werden, bevor andere Arzneimittel verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel sofort verbraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern.

Rekonstituierte Lösung

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das lyophilisierte ETHYOL-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist in durchsichtige 10 ml-Durchstechflaschen aus Glas abgefüllt, die mit einem grauen Gummistopfen, einer Aluminiumbördelkappe und einem Flip-off-Verschluss aus Kunststoff versehen sind.

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Amifostin.

Die Durchstechflaschen haben einen blauen Flip-off-Verschluss.

Packungsgrößen:

Die Durchstechflaschen mit 500 mg werden als 3er-Packung angeboten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der intravenösen Verabreichung wird ETHYOL-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit steriler Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) rekonstituiert (9,7 ml für eine 500-mg-Durchstechflasche).

ETHYOL ergibt nach Rekonstitution eine farblose Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Clinigen Healthcare Ltd.
Pitcairn House
Crown Square
First Avenue
Burton-on-Trent
Staffordshire
DE14 2WW
England

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

29573.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Januar 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt