

ETHYOL[®]

amifostina

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:

Pó liofilizado para Infusão intravenosa.

ETHYOL 500mg - embalagem com três frascos-ampolas de 10 mL com 500 mg de amifostina sob a forma de pó liofilizado estéril, que deverá ser reconstituído em 9,7 mL de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9%.

USO ADULTO**Composição:**

Cada frasco-ampola de ETHYOL contém 500 mg de amifostina.

ETHYOL não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**Características farmacológicas**Farmacodinâmica

ETHYOL é a amifostina (etanetiol, 2-[(3-amino propil) amino]-diidrogênio-fosfato[éster]), um tiofosfato orgânico que, em modelos animais, protege seletivamente os tecidos normais, sem proteger o tecido tumoral contra a citotoxicidade de radiações ionizantes e quimioterápicos que se ligam ao DNA (agentes alquilantes clássicos como a ciclofosfamida e não-clássicos como a mitomicina-C e os análogos da platina).

Farmacocinética

ETHYOL é uma pró-droga desfosforilada pela fosfatase alcalina para o metabólito ativo WR-1065 (tiol livre), que é rapidamente depurado da corrente sanguínea.

Estudos farmacocinéticos mostraram que menos de 10% da amifostina permanece no plasma 6 minutos após a administração, por ser a droga rapidamente eliminada da corrente sanguínea.

A amifostina é metabolizada rapidamente no seu metabólito ativo WR-1065 (tiol livre). O WR-33278 (dissulfeto) é o metabólito inativo subsequente.

Não se sabe se a amifostina atravessa a barreira placentária.

Após uma infusão em 15 minutos de uma dose de 910 mg/m² de superfície corpórea de ETHYOL, a meia-vida é menor que 1 minuto, sendo que a meia-vida de eliminação é inferior a 10 minutos.

Durante a infusão de 910 mg/m² de superfície corpórea em 15 minutos, o pico de concentração plasmática da amifostina é de, aproximadamente, 200 µmol/litro, o volume de distribuição é de 7 litros e a depuração plasmática é de 2 litros/min. O pico de concentração plasmática do metabólito ativo WR-1065 durante os 15 minutos de infusão é de, aproximadamente, 35 µmol/litro. Dosagens do WR-1065 nas células da medula óssea de três pacientes, realizadas de 5 a 8 minutos após a infusão, foram de 82, 121 e 227 µmol/kg.

O mecanismo dominante de depuração para o ETHYOL é o metabolismo e não a eliminação através das vias renal e gastrointestinal. Após a infusão intravenosa de 740mg/m² de ETHYOL durante 15 minutos, a excreção renal da substância mãe e dos dois metabólitos conhecidos foi baixa durante a hora após administração da droga, com média de 1,05% (para a droga mãe), 1,38% (para o tiol) e 4,2% (para o dissulfeto) da dose administrada da droga mãe.

Dados de segurança pré-clínicos

Em um estudo de toxicidade intravenosa de 90 dias em ratos, após doses aproximadamente 10 vezes (50mg/kg/dia) maiores do que a dose máxima utilizada clinicamente em radioproteção (5

mg/kg/dia) em humanos, foram observadas degeneração do epitélio germinativo dos testículos e hipospermia bilateral nos epidídimos. Essas alterações não reverteram depois de 4 semanas.

Potencial Carcinogênico e Mutagênico

Uma vez que ETHYOL geralmente é utilizado em associação com drogas de potencial carcinogênico, não foram realizados estudos de carcinogenicidade com essa droga.

Os testes de Ames de *Salmonella typhimurium* não revelaram atividade mutagênica.

Resultados de eficácia

Estudos Clínicos

O programa de estudos clínicos para demonstrar a eficácia e a segurança do ETHYOL incluiu estudos comparativos randomizados e alguns não randomizados. O benefício terapêutico do ETHYOL foi demonstrado pela quimioproteção seletiva em pacientes que receberam cisplatina, agentes alquilantes ou tratamento radioterápico em vários tipos de tumor, sem perda de eficácia antitumoral. As conclusões dos estudos clínicos foram as seguintes:

1) O ETHYOL conferiu proteção contra toxicidade hematológica grave associada com altas doses de cisplatina e/ou agentes alquilantes, resultando em benefícios clínicos significativos para os pacientes.

Os pacientes que receberam 910 mg/m² de ETHYOL antes da cisplatina (100 mg/m²) e da ciclofosfamida (1000 mg/m²) em seguida exigiram um número significativamente menor de hospitalizações (p = 0,004) e permanências mais breves (p = 0,022), devido à sua menor taxa de infecções graves, índice significativamente menor de trombocitopenia grau 3/4 após o primeiro ciclo de quimioterapia com dose completa e granulocitopenia significativamente menos prolongada (p = 0,011), em comparação com pacientes que receberam apenas a quimioterapia. No grupo tratado apenas com a quimioterapia, houve um óbito em decorrência de *sepsis* e cinco pacientes não completaram o tratamento em decorrência de toxicidade hematológica.

Os pacientes que receberam 740 mg/m² de ETHYOL antes da ciclofosfamida (1000 mg/m²) apresentaram “nádires” de granulócitos menos graves (média de 1244/mm³ vs 501/mm³, p < 0,001) e recuperação significativamente mais rápida da granulocitopenia (média de 2,2 vs 5,4 dias; p < 0,001) e da leucopenia (2,5 vs 4,7 dias; p = 0,022,) em comparação com um ciclo de tratamento prévio apenas com a ciclofosfamida nos mesmos 21 pacientes. Nenhum paciente apresentou febre ou *sepsis* quando houve o pré-tratamento com o ETHYOL em comparação com 3/21 (14%) dos pacientes quando receberam apenas a ciclofosfamida, que apresentaram febre associada com neutropenia e necessitaram de hospitalização e antibióticos. Além disso, dois pacientes do grupo desenvolveram trombocitopenia ao receber apenas a ciclofosfamida, contra nenhum paciente do grupo submetido ao tratamento prévio com o ETHYOL.

Pacientes com câncer colorretal que receberam 910 mg/m² de ETHYOL antes da mitomicina (20 mg/m²) desenvolveram menos trombocitopenia significativamente, tanto em frequência (p = 0,0098) como em gravidade (p = 0,014), em comparação com pacientes tratados apenas com a mitomicina-C.

2) ETHYOL conferiu proteção contra ototoxicidade, neurotoxicidade e nefrotoxicidade relacionadas à cisplatina.

Pacientes com câncer ovariano avançado foram randomizadas em duas *coortes* de 121 pacientes de modo a receber 910 mg/m² de ETHYOL antes de cada um de 6 ciclos de cisplatina (100 mg/m²) e ciclofosfamida (1000 mg/m²), em comparação com pacientes que receberam apenas a quimioterapia. Em cada *coorte*, o pré-tratamento com o ETHYOL reduziu significativamente a toxicidade renal cumulativa associada com a cisplatina, avaliada por uma menor proporção de pacientes com perda ≥ 40% na depuração de creatinina a partir dos valores pré-tratamento (ver Tabela 1 abaixo), ou pela proporção com elevações prolongadas nos níveis séricos de creatinina (> 1,5 mg/dL), ou hipomagnesemia grave. Um número menor de pacientes que receberam o

ETHYOL descontinuaram o tratamento em decorrência de nefrotoxicidade e um número significativamente menor apresentou aumento prolongado nos níveis séricos de creatinina ($p = 0,040$). A toxicidade neurológica, incluindo manifestação de ototoxicidade por perda auditiva, também apresentou redução significativa ($p = 0,022$). A eficácia citoprotetora resultou na aceitação de uma dose cumulativa média mais alta de cisplatina.

Quimioterapia para câncer ovariano

Um estudo controlado randomizado comparou seis ciclos de ciclofosfamida 1000 mg/m^2 e cisplatina 100 mg/m^2 com ou sem pré-tratamento com ETHYOL a 910 mg/m^2 , em duas *coortes* sucessivas de 121 pacientes com câncer ovariano avançado. Em ambas as *coortes*, após múltiplos ciclos de quimioterapia, o pré-tratamento com o ETHYOL reduziu significativamente a toxicidade renal cumulativa associada com a cisplatina, avaliada pela proporção de pacientes que apresentou diminuição $\geq 40\%$ na depuração de creatinina a partir dos valores pré-tratamento, elevações prolongadas nos níveis séricos de creatinina ($> 1,5 \text{ mg/dL}$) ou hipomagnesemia grave. As análises de subgrupo sugeriram que o efeito do ETHYOL esteve presente em pacientes que haviam recebido antibióticos nefrotóxicos, ou que apresentavam diabetes ou hipertensão preexistentes (e que, dessa forma, poderiam apresentar risco aumentado de nefrotoxicidade significativa), bem como em pacientes que não apresentavam esses riscos. Análises selecionadas dos efeitos do ETHYOL na redução da toxicidade renal cumulativa da cisplatina no estudo randomizado de câncer ovariano são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 abaixo.

Tabela 1 Proporção de pacientes com redução $\geq 40\%$ na depuração de creatinina calculada*

	ETHYOL+CP	CP	valor de p (bicaudal)
Todos os pacientes	16/122 (13%)	36/120 (30%)	0,001
Primeira <i>coorte</i>	10/63	20/58	0,018
Segunda <i>coorte</i>	6/59	16/62	0,026

*Os valores de depuração de creatinina foram calculados utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault, *Nephron* 1976; 16:31-41.

Tabela 2 Grau de toxicidade do NCI [National Cancer Institute (Instituto Nacional do Câncer)] dos níveis séricos de magnésio para o último ciclo de terapia de cada paciente

Grau NCI-CTC: (mEq/L)	0 >1,4	1 $\leq 1,4 > 1,1$	2 $\leq 1,1 > 0,8$	3 $\leq 0,8 > 0,5$	4 $\leq 0,5$	valor de p*
Todos os pacientes						0,001
ETHYOL+CP	92	13	3	0	0	
CP	73	18	7	5	1	
Primeira <i>coorte</i>						0,017
ETHYOL+CP	49	10	3	0	0	
CP	35	8	6	3	1	
Segunda <i>coorte</i>						0,012
ETHYOL+CP	43	3	0	0	0	
CP	38	10	1	2	0	

* Com base na estatística do Qui-Quadrado de Mantel-Haenszel bicaudal.

No estudo randomizado de câncer ovariano, ETHYOL não apresentou efeito detectável sobre a eficácia antitumoral da quimioterapia com cisplatina-ciclofosfamida. As taxas de resposta objetiva (incluindo taxa de remissão completa confirmada patologicamente), tempo para progressão e duração da sobrevivida foram todos semelhantes nos grupos de estudo do ETHYOL e controle. A tabela abaixo resume os principais achados de eficácia do estudo randomizado de câncer ovariano.

Tabela 3 Comparação dos principais achados de eficácia

	ETHYOL +CP	CP
Taxa de resposta tumoral patológica completa	21,3%	15,8%
Tempo para progressão (meses)		
Mediana (± 95% IC)	15,8 (13,2, 25,1)	18,1 (12,5, 20,4)
Média (± Erro padrão)	19,8 (±1,04)	19,1 (±1,58)
Razão de risco (Intervalo de Confiança de 95%)	0,98 (0,64, 1,4)	
Sobrevida (meses)		
Mediana (± 95% IC)	31,3 (28,3, 38,2)	31,8 (26,3, 39,8)
Média (± Erro padrão)	33,7 (±2,03)	34,3 (±2,04)
Razão de risco (Intervalo de Confiança de 95%)	0,97 (0,69, 1,32)	

Radioterapia para câncer de cabeça e pescoço

Um estudo controlado randomizado de radioterapia fracionada convencional (1,8 Gy – 2,0 Gy/dia por 5 dias/semana por 5-7 semanas) com ou sem ETHYOL, administrado a uma dose de 200 mg/m² na forma de infusão intravenosa, de 3 minutos 15-30 minutos antes de cada fração de radiação, foi conduzido em 315 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Foi exigido que os pacientes tivessem pelo menos 75% de ambas as glândulas parótidas no campo de radiação. A incidência de xerostomia Grau 2 ou superior aguda (90 dias ou antes a partir do início da radioterapia) e tardia (9-12 meses após a radioterapia), avaliada pelos Critérios de Escores de Morbidade Aguda e Tardia do *RTOG*, foi reduzida significativamente nos pacientes que receberam ETHYOL (Tabela 4).

Tabela 4 Incidência de xerostomia Grau 2 ou superior (critérios do *RTOG*)

	ETHYOL +RT	RT	valor de p
Aguda (≤90 dias a partir do início da radioterapia)	51% (75/148)	78% (120/153)	p<0,0001
Tardia^a (9-12 meses após a radioterapia)	35% (36/103)	57% (63/111)	p=0,0016

^aCom base no número de pacientes para os quais havia disponibilidade de dados exatos.

Em um ano após a radioterapia, a coleta de saliva total após a radioterapia revelou que, em um número maior de pacientes submetidos ao ETHYOL houve produção de saliva > 0,1 g (72% vs 49%). Além disso, a produção mediana de saliva em um ano foi superior nos pacientes que receberam o ETHYOL (0,26 g vs 0,1 g). As coletas de saliva estimulada não revelaram diferenças entre os braços de tratamento. Essas melhoras na produção de saliva foram sustentadas pelas respostas subjetivas dos pacientes a um questionário relacionado à secura oral.

No estudo randomizado de câncer de cabeça e pescoço, o controle locorregional, a sobrevida livre de doença e a sobrevida total foram todos comparáveis nos dois grupos de tratamento após um ano de acompanhamento (ver Tabela 5).

Tabela 5 Comparação dos principais achados de eficácia em 1 ano

	ETHYOL +RT	RT
Taxa de controle locorregional^a	76,1%	75,0%
Razão de Risco ^b	1,013	
Intervalo de Confiança de 95%	(0,671, 1,530)	
Taxa de sobrevida livre de doença^a	74,6%	70,4%
Razão de Risco ^b	1,035	

Intervalo de Confiança de 95%	(0,702, 1,528)	
Taxa de sobrevida total^a	89,4%	82,4%
Razão de Risco ^b	1,585	
Intervalo de Confiança de 95%	(0,961, 2,613)	

^aTaxas em 1 ano estimadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier

^bRazão de risco > 1,0 está a favor do braço ETHYOL + RT

Indicações

Quimioterapia: ETHYOL é indicado para proteção contra toxicidade hematológica induzida por agentes quimioterápicos que se ligam ao DNA (agentes alquilantes clássicos, como a ciclofosfamida, e não-clássicos, como a mitomicina-C e análogos da platina). É também indicado como proteção contra toxicidades não-hematológicas, agudas e cumulativas (nefro, neuro e ototoxicidade) associadas à terapia à base de platina; é indicado para proporcionar melhor adesão a esses tipos de tratamento quimioterápico.

ETHYOL é indicado para reduzir a neutropenia relacionada com o risco de infecção (por exemplo neutropenia febril) decorrente da associação de ciclofosfamida e cisplatina em pacientes com carcinoma de ovário avançado (FIGO estágios III ou IV). ETHYOL é indicado para a proteção de pacientes com tumores sólidos avançados originários de células não-germinativas portadores de nefrotoxicidade cumulativa decorrente do tratamento à base de cisplatina, cuja dose varie de 60 a 120 mg/m², associada à hidratação adequada.

Radioterapia: ETHYOL é indicado em associação com o tratamento padrão de radioterapia fracionada para câncer de cabeça e pescoço na proteção contra a xerostomia aguda ou tardia.

Contra-indicações

ETHYOL é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao aminotiol e seus compostos.

Pacientes hipotensos ou em estado de desidratação não devem receber ETHYOL.

Uma vez que ETHYOL é administrado concomitantemente com drogas teratogênicas e mutagênicas, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou em fase de lactação.

Devido à falta de experiência com o seu uso em pacientes portadores de insuficiência hepática ou renal, em crianças ou em pacientes com idade superior a 70 anos, ETHYOL está contra-indicado nesses grupos.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Antes da administração intravenosa, ETHYOL deverá ser reconstituído em 9,7 mL de solução de cloreto de sódio estéril a 0,9%. A solução reconstituída (500 mg de amifostina/10 mL) é estável durante 6 horas em temperatura ambiente (entre 15 e 25°C) ou durante 24 horas sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser utilizado imediatamente.

Recomenda-se que nenhum outro medicamento seja misturado ou administrado com a solução reconstituída de ETHYOL. Antes da administração de qualquer outro agente, deve-se administrar solução fisiológica na via venosa utilizada.

ATENÇÃO: Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para detecção de partículas e alterações da coloração sempre que a solução ou o frasco permitirem. Não administre caso a solução esteja opaca ou apresentando precipitações.

Posologia

Quimioterapia:

Após a reconstituição, a solução de ETHYOL deve ser diluída até alcançar a concentração variável de 5 mg/mL a 40 mg/mL de amifostina, mantendo-se estável por até 6 horas quando armazenada em temperatura até 25°C ou por até 24 horas quando armazenada sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Ainda não foi estabelecida a compatibilidade de ETHYOL com outras soluções além da

solução de cloreto de sódio a 0,9% para injeção ou solução de cloreto de sódio com conservante. Não é recomendado o uso de outras soluções.

Em pacientes com carcinoma ovariano avançado recebendo um regime combinado de cisplatina e ciclofosfamida, a dose inicial recomendada de ETHYOL é de 910 mg/m² de superfície corpórea, administrada uma vez por dia, por infusão intravenosa com duração de 15 minutos, iniciando-se 30 minutos antes da quimioterapia com agentes administrados por curta infusão.

Caso ETHYOL seja utilizado com a intenção de redução da nefrotoxicidade associada com a cisplatina, a dose inicial de ETHYOL deverá ser correlacionada à dose e esquema da cisplatina. Para doses de cisplatina de 100 a 120 mg/m², a dose inicial recomendada de ETHYOL é de 910 mg/m² administrada em infusão intravenosa com duração de 15 minutos, iniciando-se 30 minutos antes da quimioterapia. Se a dose administrada de cisplatina for menor do que 100 mg/m², mas maior ou igual a 60 mg/m², a dose inicial recomendada de ETHYOL é de 740 mg/m², administrada em infusão intravenosa com duração de 15 minutos, iniciando-se 30 minutos antes da quimioterapia. A infusão durante 15 minutos para a dose de 740 a 910 mg/m² é supostamente melhor tolerada do que infusões com durações mais extensas. Tempos de infusão reduzidos adicionais não foram explorados sistematicamente.

A infusão de ETHYOL deverá ser interrompida, se a pressão sistólica cair significativamente em relação à basal, segundo os valores mostrados no quadro a seguir:

Orientação para interrupção da infusão de amifostina mediante queda da pressão sistólica

Diminuição da pressão Sistólica durante a infusão de amifostina (mmHg)	Pressão sistólica basal (mmHg)				
	< 100	100-119	120-139	140-179	≥ 180
	20	25	30	40	50

Se a pressão arterial retornar ao normal em 5 minutos e o paciente estiver assintomático, a infusão poderá ser reiniciada até que a dose total programada de ETHYOL possa ser administrada. Se a dose total não puder ser administrada, a dose a ser utilizada nos próximos ciclos deverá ser reduzida em 20%, por exemplo, de 910 mg/m² para 740 mg/m².

Radioterapia:

Reconstituir segundo descrição anterior com 9,7 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Para proteger contra a toxicidade associada à radioterapia, a dose recomendada de ETHYOL é de 200 mg/m², administrada diariamente em infusão de 3 minutos, iniciando de 15 a 30 minutos antes da terapia padrão de radiação fracionada.

A pressão sanguínea deve ser medida antes e após a infusão (ver "Advertências").

ETHYOL deve ser usado somente sob supervisão de médicos com experiência em quimioterapia ou radioterapia.

ATENÇÃO: O FRASCO-AMPOLA E OS MATERIAIS PARA INFUSÃO DEVEM SER DESCARTADOS DE MODO SEGURO EM UM RECIPIENTE ADEQUADO.

Advertências

Os pacientes devem ser adequadamente hidratados antes da infusão e mantidos em posição supina durante a infusão da solução reconstituída de ETHYOL, com a pressão arterial monitorada.

Os parâmetros para interrupção e reinício da infusão de amifostina, em caso de diminuição da pressão sistólica, são encontrados no item "Posologia". Se ocorrer

hipotensão, os pacientes deverão ser colocados em posição de Trendelenburg e deverá ser infundida solução salina normal. É importante que a infusão da dose recomendada (740 a 910 mg/m² de superfície corpórea) seja administrada num período superior a 15 minutos. A administração de amifostina em infusões muito prolongadas está associada com maior incidência de efeitos colaterais.

Pode ocorrer hipotensão durante ou logo após a infusão de ETHYOL, mesmo que o paciente esteja recebendo hidratação e posicionado adequadamente.

Em alguns raros casos, às vezes durante ou após a infusão, as seguintes reações foram relatadas: taquicardia, bradicardia, dispneia, apneia, hipóxia, dor torácica, isquemia miocárdica, insuficiência renal, infarto do miocárdio, convulsões, perda da consciência, parada respiratória e parada cardíaca.

Reações cutâneas graves, em alguns casos requerendo hospitalização e descontinuação do tratamento, foram raramente relatadas com o uso de ETHYOL. Essas reações, em alguns casos fatais, incluem eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica, toxoderma e toxicidade bolhosa. A maioria dos casos, ocorreu em pacientes recebendo ETHYOL como radioprotetor e surgiram após 10 ou mais dias de exposição ao ETHYOL. Os pacientes devem ser submetidos à avaliação cutânea antes de cada administração de ETHYOL, com particular atenção nos casos do desenvolvimento de:

- Qualquer erupção envolvendo os lábios ou as mucosas desconhecendo-se o agente etiológico (ex.: mucosite por irradiação, herpes simplex, etc.);
- Lesões eritematosas, edematosas ou bolhosas nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés e/ou outras reações cutâneas no tronco (frente, costas e abdome);
- Reações cutâneas associadas à febre ou outros sintomas gerais.

As reações cutâneas devem ser claramente diferenciadas das dermatites induzidas por radiação e das reações cutâneas relacionadas a outras etiologias.

Para reações cutâneas que surjam fora do local da injeção ou do local da radioterapia cuja etiologia seja desconhecida, o tratamento com ETHYOL deve ser interrompido e uma análise dermatológica e biópsia devem ser realizadas, a fim de classificar a reação. O tratamento deverá ser sintomático. O reinício da administração de ETHYOL deverá ocorrer, a critério médico, baseado na avaliação clínica e em uma consulta dermatológica.

ETHYOL deve ser permanentemente suspenso caso as reações cutâneas sejam: eritema multiforme, necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson ou dermatite esfoliativa e para reação cutânea associada à febre ou qualquer outro sintoma geral desconhecido devido a qualquer outro agente etiológico.

Dados referentes ao uso consecutivo de ETHYOL em tratamentos quimioterápicos com cisplatina ou com agentes alquilantes (ETHYOL na dose de 910 mg/m²) e radioterapia (ETHYOL na dose dose de 200 mg/m²) são limitados.

Antes da terapia por radiação, ETHYOL deve ser administrado na dose recomendada (200 mg/m² por fração de 2 Gy) por mais de 3 minutos.

ETHYOL não é indicado para os casos em que as glândulas parótidas não estão no campo da radiação.

Recomenda-se o uso de medicação antiemética, incluindo dexametasona 20 mg IV e antagonista 5-HT3 antes e durante a infusão de amifostina, especialmente quando se utilizar quimioterápicos fortemente emetogênicos, como a cisplatina.

Os antieméticos profiláticos são recomendados para doses consideráveis destinadas à radioterapia (200 mg/m² por fração de 2 Gy).

O balanço hídrico do paciente deve ser monitorado cuidadosamente quando a amifostina for administrada com quimioterápicos altamente emetogênicos.

Terapias anti-hipertensivas devem ser suspensas 24 horas antes da administração da amifostina para quimioterapia e esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento. Pacientes em tratamento com ETHYOL e radioterapia, recebendo concomitantemente medicação anti-hipertensiva, devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento.

Apesar dos relatos de hipocalcemia clinicamente relevante serem muito raros, o nível sérico de cálcio deve ser monitorado em pacientes com risco de hipocalcemia, como a associada à síndrome nefrótica. Caso necessário, deve-se administrar suplementos de cálcio, conforme a necessidade. Devem ser tomadas precauções especiais quanto aos pacientes que estejam fazendo uso de agentes hipocalcemiantes.

Raros casos de convulsões foram relatados com a administração de ETHYOL. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com outras drogas potencialmente convulsogênicas.

Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi realizado em pacientes tratados com ETHYOL e radioterapia.

Gravidez e lactação

Embora ETHYOL tenha apresentado embriotoxicidade relacionada à dose em ratas recebendo doses acima de 200 mg/kg, ele não é teratogênico. Não existem estudos em mulheres grávidas. Como ETHYOL é administrado com agentes reconhecidamente teratogênicos, essa terapia não deve ser utilizada por gestantes. Se as pacientes engravidarem enquanto em uso dessa terapia, deverão ser conscientizadas do risco potencial para o feto.

Fertilidade: estudos em animais mostraram a ocorrência de degeneração do epitélio germinativo dos testículos bilateral e hipospermia bilateral nos epidídimos (ver “Dados de segurança pré-clínicos”). O potencial risco para humanos é desconhecido.

Categoria C.

Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se a amifostina ou seus metabólitos são excretados no leite materno de mulheres em fase de lactação, sendo recomendada a interrupção do aleitamento antes do início do tratamento com ETHYOL.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não foram realizados estudos de ETHYOL em crianças, assim como em pacientes com mais de 70 anos.

Também não foi documentado o uso de amifostina em pacientes com disfunções hepática ou renal graves.

Portanto, ETHYOL não deve ser usado em crianças ou idosos (pacientes com mais de 70 anos), ou naqueles com disfunção hepática ou renal graves (ver “Contra-indicações”). Recomenda-se atenção especial à função renal em pacientes com fatores de risco conhecidos de insuficiência renal, como: vômito, desidratação, hipotensão grave, quimioterapia nefrotóxica, ou idade acima de 60 anos.

Não há dados disponíveis para assegurar um efeito benéfico de longa duração com o uso de amifostina para câncer secundário, fibrose tardia ou toxicidade cutânea tardia.

Interações medicamentosas

A rápida depuração plasmática da amifostina minimiza os riscos de interação entre essa e outras drogas. Por esse motivo, são limitados os estudos de interação com a amifostina.

Atenção especial deve ser dada ao uso concomitante de ETHYOL com medicação anti-hipertensiva ou outras drogas que possam potencializar a hipotensão.

Reações adversas a medicamentos

Foi relatada hipotensão arterial, manifestada por redução transitória da pressão sistólica e menos frequentemente por diminuição da pressão arterial diastólica. O tempo médio para o início da hipotensão foi de 13 minutos em um período de 15 minutos de infusão de amifostina e a duração média foi de 5 minutos em um estudo randomizado em pacientes com câncer ovariano, em que se administrou amifostina 910 mg/m² antes da quimioterapia.

Em alguns casos, a infusão precisou ser interrompida prematuramente devido a uma queda mais acentuada da pressão sistólica. Nesses casos, a pressão sistólica retornou ao normal dentro de 5 a 15 minutos. Foram relatados raros casos de perda rápida e reversível da consciência.

Os sintomas clínicos da hipotensão normalmente são revertidos rapidamente pela infusão de líquidos e por meio de mudanças posturais. Em alguns casos raros, às vezes, durante ou após a hipotensão foram relatados: taquicardia, bradicardia, dispneia, apneia, hipóxia, dor torácica, isquemia miocárdica, insuficiência renal, infarto do miocárdio, convulsões, perda da consciência, parada respiratória e cardíaca. Se a pressão arterial retornar aos níveis de normalidade em 5 minutos e o paciente se apresentar assintomático, a infusão poderá ser restabelecida, no intuito de se aplicar a dose programada.

Foram relatados raros casos de arritmias, tais como: fibrilação/*flutter* atrial e taquicardia supraventricular. Em algumas vezes, estas foram associadas com hipotensão ou reações alérgicas.

Em casos raros, foram observadas hipertensão transitória e exacerbação de hipertensão pré-existente após a administração de ETHYOL.

Foi relatada hipotensão (todos os graus) em 15% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam 200 mg/m² de ETHYOL após hidratação e antes da radioterapia em um estudo randomizado. Em 3% dos pacientes foi observada hipotensão grau 3. Com a administração de ETHYOL antes da radioterapia, a pressão sanguínea deve ser medida antes e depois da infusão de ETHYOL.

Náuseas e/ou vômitos são relatados frequentemente. A amifostina aumentou a incidência de náuseas/vômitos de leve a moderada no dia 1 da quimioterapia. No entanto, não aumenta a incidência de náuseas/vômitos tardios provocados pela quimioterapia à base de cisplatina. Recomenda-se a adoção de um regime antiemético, incluindo dexametasona 20 mg IV e antagonista do receptor 5-HT₃, antes e concomitante ao uso de ETHYOL.

Outros efeitos colaterais foram descritos durante ou após o uso de ETHYOL: rubor/sensação de ondas de calor, calafrios ou sensação de frio, tontura, sonolência, soluços e crises de espirros. Também foram descritos raros casos de convulsões.

A diminuição da concentração sérica de cálcio é um efeito farmacológico conhecido do uso de ETHYOL.

O mecanismo de hipocalcemia pode ser devido à indução do hipoparatiroidismo. Nenhuma manifestação clinicamente relevante de hipocalcemia foi relatada nas doses recomendadas. Contudo, ocorreram raros casos de hipocalcemia clínica em pacientes que receberam doses múltiplas de ETHYOL dentro de um período de 24 horas (ver “Advertências”).

Reações alérgicas graves foram relatadas com ETHYOL. A maioria dos casos apresentou sintomas não-específicos incluindo calafrios, rigidez, dores torácicas e erupções cutâneas. Raramente foram relatadas reações anafilactoides, cujas manifestações incluíram dispneia, hipotensão, urticária e, raramente, parada cardíaca. Muito raramente foram relatadas pressão torácica, dermatose tóxica e dermatite esfoliativa.

Foram relatadas reações cutâneas graves, em alguns casos fatais, que incluíram eritema multiforme e, em raros casos, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise tóxica epidérmica. Em um número limitado de pacientes nos ensaios clínicos, o índice declarado foi de 4 dos 379 pacientes recebendo radioterapia (105,5 casos para 10.000 pacientes) e 1 excluído dos 1356 pacientes recebendo quimioterapia (7,4 casos para 10.000 pacientes). A incidência de reações cutâneas graves relatadas com ETHYOL após o início da comercialização é estimada em 6,0 a 9,0 casos para 10.000 pacientes recebendo radioterapia e de 0,8 a 10 casos para 10.000 recebendo quimioterapia (ver “Advertências”).

Foram relatados raros casos de febre durante ou poucas horas após a infusão de ETHYOL.

Superdose

Em estudos clínicos de Fase I, a dose única máxima administrada foi de 1.300 mg/m² de superfície corpórea. Não estão disponíveis informações sobre o uso de doses únicas superiores a essa em adultos. Em um estudo clínico, crianças receberam uma dose de ETHYOL de até 2,7 g/m² de superfície corpórea, sem o surgimento de efeitos indesejáveis. Múltiplas doses (até 3 vezes as doses recomendadas de 740 a 910 mg/m²) foram administradas com segurança dentro das 24 horas previstas no protocolo do estudo.

Após a administração de doses repetidas de ETHYOL, infundidas 2 e 4 horas após a dose inicial, não foram observados efeitos colaterais cumulativos, especialmente náuseas e vômitos ou hipotensão. O efeito adverso mais comumente associado à superdose é a hipotensão, que deve ser tratada com infusão de solução salina normal ou outro tratamento sintomático. A DL₅₀ em camundongos varia de 554 mg/kg a 1.140 mg/kg de peso corpóreo.

Armazenagem

Conservar em temperatura até 25°C. Após a reconstituição com 9,7 mL em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9%, a solução é estável durante 6 horas em temperatura ambiente (entre 15 e 25°C) ou 24 horas sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

O prazo de validade de ETHYOL encontra-se gravado em sua embalagem externa. Em caso de vencimento, não utilize o produto.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser utilizado imediatamente.

MS 1.6614.0010

Farm. Resp.: Bernardo Pinelli da Cunha - CRF-RJ 7.943

PI 14/Jun/2004

ethyol17/set/09

Fabricado por: Medimmune Pharma B.V., Nijmegen, Holanda

Embalado por: Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-berg, Bélgica

Importado por: Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Washington Luiz, 4370, galpão A (parte) – Duque de Caxias – RJ

CNPJ 07.845.173/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Logo da Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough

0800-7042590

centralderelacionamento@spcorp.com

Logo Material Reciclável

® = Marca registrada.

O nº do lote, a data de fabricação e o prazo de validade encontram-se na embalagem externa deste produto.