

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ANCOTIL 500 mg, tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Flucytosin 500mg

Perorální tableta

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Závažné systémové fungální infekce způsobené citlivými patogeny, jako alternativa nebo při přechodu z parenterální léčby zejména u: kandidózy, kryptokokózy, chromoblastomykózy a určitých forem aspergilózy.

V kombinaci s dalším antifungálním lékem:

Flucytosin musí být užíván v kombinaci s jiným lékem k vyvarování se selekce možných rezistentních mutací, zejména při léčbě kandidózy a kryptokokózy.

Kombinace s amfotericinem B je často synergická a nikdy ne antagonistická.

4.2. Dávkování a způsob podání

Perorální užití.

Dávkování:

Dávkování je v rozsahu od 100 do 200 mg/kg denně v závislosti na charakteru infekce, její lokalizaci a citlivosti příčinného agens.

Denní dávkování musí být rozděleno do 3-4 perorálních dávek.

UŽÍVÁNÍ U PACIENTŮ S RENÁLNÍM POSTIŽENÍM

Dávkování musí být rozvrženo do delších intervalů dle následujícího dávkovacího schématu:

CLEARANCE KREATININU	JEDNOTLIVÁ DÁVKA	INTERVAL
≥ 40 ml/min	25 až 50 mg/kg	6 hodin
20≤Cl<40 ml/min	25 až 50 mg/kg	12 hodin
10≤Cl<20 ml/min	25 až 50 mg/kg	24 hodin
Cl < 10 ml/min	Jednotlivé dávky 25 mg/kg, následně monitorace hladiny v plazmě dalších 12 hodin po iniciační dávce, před další dávkou.	

DIALYZOVANÍ PACIENTI

Dávka flucytosinu musí být opakována po každém dialyzačním cyklu, protože tento lék je dialyzovatelný.

KOMBINACE S DALŠÍMI ANTYMYKOTIKY

Kombinace flucytosinu a amfotericinu B je synergistická: v některých případech umožňuje snížení dávek, čímž snižuje riziko nebezpečí sekundární rezistence k flucytosinu.

K antagonistické reakci zřejmě nedochází ani s imidazolovými deriváty.

4.3. Kontraindikace

Ancotil je kontraindikován v těchto případech:

- u pacientů se známou hypersensitivitou na flucytosin nebo pomocné látky.
- v kombinaci s antivirovými nukleosidy jako je brivudin, sorivudin a jejich analogy (ireverzibilní inhibitory dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) – viz odstavec 4.4: Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- u kojících žen (viz odstavec 4.6 Fertilita, těhotenství a laktace).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba tímto léčebným přípravkem by měla být podávána po identifikaci mykotického kmene a po zhodnocení jeho citlivosti na flucytosin vzhledem k jeho možné primární rezistenci, která by měla být monitorována klasickými zdravotnickými postupy.

Tablety Ancotil nejsou vhodné pro děti do 6 let věku, které mají často problém tablety polknout vzhledem k jejich velikosti. V tomto případě lze tablety rozdrtit, aby bylo podání jednodušší.

U pacientů s poškozením ledvin by mělo být dávkování upraveno dle clearance kreatininu (viz. odstavec 4.2).

65-75% Ancotilu přítomného v těle pacienta je odstraňováno hemodialýzou. Proto je u dialyzovaných pacientů nutno opakovat podání léku po každém provedeném dialyzačním cyklu.

Během aplikace léčiva je doporučeno pravidelné vyšetření krevního obrazu a jaterní testy (ALT, AST, alkalická fosfatáza) zejména v začátcích léčby. Vzhledem k tomu, že eliminace tohoto léčivého přípravku probíhá pouze v ledvinách, musí být u pacientů s postižením ledvin nebo při kombinaci s dalším nefrotoxickým lékem, který může narušit funkci ledvin, pravidelně sledovaná clearance kreatininu a dávka upravována dle clearance kreatininu (viz. odstavec 4.2).

Antikoncepce u mužů a u žen:

Flucytosin je částečně metabolizován na 5-fluorouracil, který je genotoxický a je považován za potenciálně teratogenní látku pro člověka. Ženy v plodném věku musí používat souběžně s léčbou flucytosinem a následně měsíc po ukončení léčby účinnou antikoncepci. Mužští pacienti (nebo jejich partnerky v plodném věku) musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce následně po ukončení léčby (viz. odstavec 4.6 Fertilita, těhotenství a laktace).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace vyžadující pozornost při užívání

- Zidovudin

Zvýšená hematologická toxicita (aditivní myelotoxický efekt). Je proto doporučována častější monitorace krevního obrazu. Při kombinaci s léčebným přípravkem s toxicitou vůči kostní dřeni nebo renální toxicitou je častější monitorace krevního obrazu doporučována během celého průběhu léčby vzhledem ke zvýšeným rizikům výskytu hematologických onemocnění (viz. odstavec 4.8).

Vliv na diagnostické testy: flucytosin může interferovat v enzymatické (dvoustupňové) **analýze kreatininu** a způsobovat falešné zvýšení sledovaných hodnot.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a u žen

Flucytosin je částečně metabolizován na 5-fluorouracil, který je genotoxický a je považován za potenciálně teratogenní látku pro člověka.

Ženy v plodném věku musí používat souběžně s léčbou flucytosinem a následně měsíc po ukončení léčby účinnou antikoncepci. Mužští pacienti (nebo jejich partnerky v plodném věku) musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce následně po ukončení léčby (viz. odstavec 5.3 Preklinická bezpečnostní data).

Těhotenství

Studie na zvířatech prokazují toxický vliv flucytosinu a jednoho z jeho metabolitů (5-fluorouracil) na reprodukci (teratogenitu a embryotoxicitu) (viz. odstavec 5.3 Preklinická bezpečnostní data).

V lidském těle flucytosin přechází přes placentu.

Jsou dostupná pouze velmi omezená data ohledně užívání flucytosinu u těhotných žen.

Embryonální ani fetální toxicita nemůže být vyloučena, zejména při užívání léku v prvním trimestru těhotenství. Proto by neměl být Ancotil užíván během těhotenství a u žen, které jsou plodné, bez účinné antikoncepce, pokud to není vyloženě nutné v případě život ohrožujících infekcí a v případě, že nelze použít žádnou jinou účinnou alternativní terapii.

Pokud je Ancotil podáván během těhotenství, musí být pacientka poučena o riziku teratogenity způsobené Ancotilem a musí být prováděna pečlivá prenatalní a postnatální monitorace. Navíc, pokud je podáván Ancotil až do porodu, musí být s ohledem na bezpečnostní profil flucytosinu prováděn neonatologický dohled (zejména v jaterní oblasti a oblasti hematologie).

Kojení

Nejsou známá žádná data o vylučování flucytosinu do mateřského mléka.

Kojení je během terapie flucytosinem kontraindikováno (viz. odstavec 4.3 Kontraindikace.)

4.7. Vliv na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů

Není relevantní.

4.8. Vedlejší účinky

- Gastrointestinální obtíže jako nauzea, průjem, vzácně zvracení.
- Hematologické poruchy: (leukopenie, trombocytopenie), zejména mírné a přechodné a častěji u pacientů s renálním poškozením nebo pokud hladiny flucytosinu v krevním séru přesáhnou 100 µg/ml. Závažnější poruchy (aplasie, agranulocytóza), potenciálně ireverzibilní a možné fatální ve výjimečných

případech, byly sledovány zejména u pacientů podstupujících léčbu s toxickým působením na kostní dřeň.

- Jaterní poruchy: zvýšené hladiny transamináz (AST, ALT), alkalické fosfatázy ustupující po přerušení léčby. Vzácně byly pozorovány i případy akutních hepatitid.
- Onemocnění srdce ve výjimečných případech, většinou ischemické povahy.
- Alergické manifestace: vzácně vyrážka a výjimečné případy Lyellova syndromu.

4.9. Předávkování

V případě předávkování z důvodu nedostatečné funkce ledvin lze očekávat výrazné nežádoucí účinky zejména v hematologické oblasti. Proto musí být velmi pečlivě monitorován krevní obraz pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antifungální léčba pro systémové užití, ATC kód: J: Obecná antiinfektiva pro celkové užívání.

Účinek: fungistatický u člověka při terapeutických dávkách.

Přirozené spektrum: *Candida albicans sérotyp A*, *Cryptococcus neoformans*, chromoblastomykózní agens a v menší míře působí na kmen *Aspergillus*.

Mechanismus účinku

Buňky patogenů citlivých na Ancotil jsou schopny absorbovat fluocytosin (5-FC), který je následně metabolizován na 5-fluorouracil (5-FU) specifickou cytosinovou deaminázou. Množství 5-FU inkorporovaného do RNA patogenu je úměrný citlivosti patogenu.

Možná rezistence:

- Primární rezistence. Citlivost patogenu můžeme hodnotit pouze in vitro.
- Riziko získané rezistence během léčby. Kombinace s dalšími antifungálními léčivy je doporučována.

Kmeny původně citlivé na Ancotil mohou vyvinout rezistenci během samotné léčby. Proto se doporučuje hodnotit citlivost těchto kmenů před léčbou a také během léčby. (Metoda popsána Shadomym a Spellerem je velmi vhodná). Doporučuje se taktéž využití 5-FC disků.

U některých typů patogenu byla pozorována in vitro a in vivo synergie při použití kombinace Ancotilu a amfotericinu B, jež se zvláště výrazně projeví v případě, že je organismus patogenu méně citlivý na Ancotil.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při užití per os je léčivo absorbováno v trávicím traktu s 90% účinností a v koncentraci, jaká je pozorována u krátkodobých intravenózních infuzí s identickou dávkou léčiva. Po jednotlivém intravenózním podání jsou nejvyšší koncentrace léčiva v séru přibližně stejné v µg/ml jako dávky podávané v mg/kg.

Distribuce

Distribuční objem se pohybuje mezi 0,5 a 1 l/kg. Toto léčivo je distribuováno celotělově včetně mozkomíšního likvoru vzhledem k nízké afinitě k plazmatickým proteinům (< 5%).

U pacientů s fyziologickou funkcí ledvin je koncentrace léčiva v moči vždy vyšší než v plazmě.

Metabolismus

Více než 90% dávky flucytosinu je nalézáno v moči v nezměněné formě. Flucytosin je metabolizován (pravděpodobně střevními bakteriemi) na 5-fluorouracil (5-FU). Poměr 5-FU/5-FC v plazmě je nízký.

Eliminace

Plazmatický poločas je od 3 do 6 hodin. Eliminace je rychlá a probíhá pomocí ledvin zejména glomerulární filtrací v nezměněné formě. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin se plazmatický poločas léčiva prodlužuje, dávkování proto musí být upraveno dle kreatininové clearance (viz. odstavec 4.2). Flucytosin je dialyzovatelný.

5.3 Preklinická bezpečnostní data

In vitro studie mutagenního potenciálu flucytosinu jsou negativní. Nejsou dostupné žádné studie o karcinogenním potenciálu Ancotilu.

Flucytosin je teratogenní a embryotoxický u kryš při orálních nebo parenterálních dávkách minimálně 40 mg/kg denně (240 mg/m² nebo 0,043x denní dávky pro člověka)

5-fluorouracil, metabolit flucytosinu, je genotoxický u myši a *in vitro* embryotoxický a teratogenní v případě myši a kryš. Je klasifikován jako potenciálně teratogenní pro lidi. Malformace (abnormality nervového systému, patra, skeletu, ocasu a končetin) se objevily u více živočišných druhů (včetně kryš a syrského křečka).

Embryotoxický efekt (malý plod, resorpce) byly taktéž pozorovány u opic léčených 5-fluorouracilem.

Flucytosin a 5-fluorouracil přecházejí přes placentární bariéru.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Další pomocné látky: kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, vysrážený hydratovaný oxid křemičitý, polyvidon, magneziumstearát.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C a chraňte před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Lahvička se 100 tabletami s polyetylenovým uzávěrem.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bez zvláštních opatření.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDA PHARMA

40-44 RUE WASHINGTON

75008 PARIS

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

317 964-3 nebo 34009 317 964 3 5: 100 tablet v lahvičce.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. ledna 1998

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. dubna 2017

11. DOZIMETRIE

Neuplatňuje se.

12. INSTRUKCE NA PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Neuplatňuje se.