

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ancotil, 10 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg flucytozyny (*Flucytosinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysta, bezbarwna lub prawie bezbarwna ciecz, praktycznie bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Uogólniona kandydoza, kryptokokkoza i chromoblastomikoza.

W przypadku kryptokokowego zapalenia opon mózgowych i ciężkiej układowej kandydozy zaleca się leczenie skojarzone z amfoterycyną B.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

Dawka standardowa flucytozyny wynosi od 37,5 do 50 mg/kg mc. Podaje się ją w szybkiej infuzji (20 do 40 minut) cztery razy na dobę, dokładnie co sześć godzin. Dawka dobową wynosi od 150 do 200 mg/kg mc. W leczeniu kandydozy dróg moczowych wystarcza zazwyczaj dawka 100 mg/kg mc./dobę.

W ostrych zakażeniach, np. posocznicy wywołanej drożdżakami *Candida*, leczenie trwa od 2 do 4 tygodni. W zakażeniach podostrych i przewlekłych trwa najczęściej dłużej.

W razie konieczności dłuższego leczenia, jednocześnie z flucytozyną podaje się amfoterycynę B.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny	Przerwa pomiędzy podaniem pojedynczych dawek produktu, wynoszących 50 mg/kg mc. (dawka maksymalna)
40-20 ml/min	12 godzin
20-10 ml/min	24 godziny
Poniżej 10 ml/min	12 godzin po podaniu pierwszej dawki oznacza się stężenie flucytozyny w surowicy. Następne dawki podaje się z taką częstotliwością, aby w surowicy utrzymywało się terapeutyczne stężenie flucytozyny wynoszące od 25 do 50 µg/ml.

Leczenie skojarzone z amfoterycyną B

Na podstawie badań eksperymentalnych ustalono, że flucytozyna z amfoterycyną B wykazuje działanie synergiczne, a co najmniej addycyjne.

Również badania kliniczne potwierdziły większą skuteczność leczenia skojarzonego.

Możliwe jest wówczas zmniejszenie dawki oraz działań niepożądanych amfoterycyny B, a także skrócenie czasu leczenia. Skojarzone działanie tych dwóch substancji zapobiega lub opóźnia czas wystąpienia wtórnej oporności, obserwowanej podczas stosowania flucytozyny w monoterapii. Leczenie skojarzone jest szczególnie ważne w kryptokokozie oraz w podostrych i przewlekłych zapaleniach grzybiczych (zapalenie opon mózgowych i mózgu, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie błony naczyniowej oka wywołane drożdżakami rodzaju *Candida* itp.).

Zaleca się następujący schemat dawkowania w leczeniu skojarzonym (w kryptokokozie ośrodkowego układu nerwowego):

Flucytozyna	150 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w czterech dawkach (infuzja - tylko w razie konieczności). U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy zmienić w zależności od klirensu kreatyniny.
-------------	---

Amfoterycyna B	0,3 mg/kg mc. na dobę (w dawkach stopniowo zwiększanych). Produkt podawany jest w infuzji (czas infuzji od 3 do 4 godzin) zgodnie z następującym schematem: dzień 1.: dawka próbna 1 mg. Monitorowanie temperatury ciała, tętna, liczby oddechów i ciśnienia tętniczego przez 3 godziny. Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych, leczenie należy rozpocząć niezwłocznie, stosując dawkę 0,3 mg/kg mc. na dobę. Jeśli wystąpią słabe działania niepożądane, podaje się 0,3 mg/kg mc. i 25 mg hydrokortyzonu w dniu 1. Jeśli wystąpią nasilone działania niepożądane, dawkę należy zwiększać stopniowo: dzień 1.: 0,1 mg/kg mc. + 50 mg hydrokortyzonu dzień 2.: 0,2 mg/kg mc. + 50 mg hydrokortyzonu dzień 3.: 0,3 mg/kg mc. + 50 mg hydrokortyzonu Dawki hydrokortyzonu należy zmniejszać i odstawić go tak szybko, jak jest to możliwe. Dawkę amfoterycyny B można zwiększać do 0,5-0,6 mg/kg mc. w ciężkich, trudno poddających się leczeniu zakażeniach.
----------------	---

W zależności od wskazań oraz tolerancji produktów przez pacjenta, leczenie może być prowadzone przez 6 tygodni lub nawet dłużej.

Roztwory do infuzji produktu Ancotil i amfoterycyny B są niezgodne.

Jeżeli Ancotil podawany jest w infuzji, nie należy go mieszać z roztworem amfoterycyny B.

Zgodnie z powyższym schematem, pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują pełną dawkę flucytozyny oraz połowę zwykle stosowanej dawki amfoterycyny B.

Jednakże nawet takie dawki amfoterycyny B mogą prowadzić do zmniejszenia klirensu kreatyniny, a w konsekwencji zmniejszyć wydalanie flucytozyny. W takiej sytuacji należy zmodyfikować dawkę flucytozyny zgodnie ze schematem (patrz: "Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek").

W trakcie leczenia należy kontrolować obraz krwi oraz regularnie kontrolować czynność nerek w celu oceny stężenia kreatyniny i jej klirensu (patrz punkt 4.4). Należy również brać pod uwagę typowe przeciwwskazania oraz schematy leczenia amfoterycyną B.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów, np. brywudyny, sorywudyny i ich analogów (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem produktu Ancotil oraz w czasie terapii należy u pacjenta kontrolować czynność nerek, najlepiej przez określenie klirensu endogennej kreatyniny. Jeżeli jest to konieczne, dawkę produktu należy zmieniać zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów przyjmujących Ancotil należy również kontrolować obraz krwi i czynność wątroby, początkowo codziennie, a następnie dwa razy w tygodniu.

Szczególne ostrożności należy zachować, stosując Ancotil u pacjentów z zaburzoną czynnością szpiku kostnego lub nieprawidłowościami w składzie morfotycznym krwi (kontrolowanie obrazu krwi oraz czynności nerek i wątroby jest szczególnie ważne w tej grupie pacjentów).
Krew do oznaczania stężenia flucytosyny należy pobierać bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki produktu.

Obliczając podaż wody i elektrolitów u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, niewydolnością serca i zaburzeniami elektrolitowymi, należy uwzględnić ilość wody oraz sodu (138 mmol/l), jakie otrzymują razem z produktem Ancotil.

Flucytosyna jest metabolizowana do fluorouracylu. Dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD) jest enzymem pełniącym kluczową rolę w procesie metabolizowania i eliminacji fluorouracylu. Z tego powodu, jeśli Ancotil jest stosowany u pacjentów z niedoborem DPD, występuje zwiększone ryzyko ciężkiej, ogólnoustrojowej toksyczności leku.

U pacjentów, u których stwierdzono, bądź podejrzewa się wystąpienie ogólnoustrojowej toksyczności fluorouracylu, można rozważyć oznaczenie aktywności DPD.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie ogólnoustrojowego działania toksycznego leku, należy rozważyć odstawienie produktu Ancotil.

Należy zachować co najmniej czterotygodniowy odstęp pomiędzy zakończeniem stosowania brywudyny, sorywudyny lub ich analogów a rozpoczęciem podawania produktu Ancotil.

U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i produktem Ancotil należy regularnie oznaczać stężenie fenytoiny w osoczu (patrz punkt 4.5).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przebiegu leczenia produktem Ancotil może wystąpić leukopenia (zwłaszcza neutropenia połączona często z trombocytopenią), dlatego podczas równoczesnego podawania leków cytostatycznych konieczna jest uważna i częsta (nawet codzienna) kontrola obrazu krwi obwodowej.

Wszystkie leki zmniejszające przesączanie kłębuszkowe powodują przedłużenie biologicznego okresu półtrwania flucytosyny, która jest wydalana niemal wyłącznie przez nerki. Jeśli leki te stosowane są jednocześnie z flucytosyną, należy regularnie kontrolować klirens kreatyniny i odpowiednio dostosować dawkowanie produktu.

Cytostatyk arabinozyd cytozyny powoduje zanik grzybobójczego działania produktu Ancotil.

Roztwory zawierające flucytozynę i amfoterycynę B należy podawać w oddzielnych infuzjach z powodu niezgodności.

Brywudyna, sorywudyna oraz ich analogi są silnymi inhibitorami DPD – enzymu warunkującego metabolizm fluorouracylu (patrz punkt 4.4). Fluorouracyl jest metabolitem flucytozyny, dlatego jednoczesne stosowanie tych leków z produktem Ancotil jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę i fluorouracyl (dożylnie) stwierdzono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, prowadzące do wystąpienia objawów zatrucia fenytoiną. Jest to istotne również w przypadku produktu Ancotil, ponieważ flucytozyna metabolizowana jest do fluorouracylu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania flucytozyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Ancotil nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Flucytozyny nie należy stosować podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Ancotil, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Ancotil stosowany w zalecanych dawkach jest na ogół dobrze tolerowany przez pacjenta. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania produktu Ancotil. Dokładna częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit: przemijające nudności, wymioty i biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: przemijająca wysypka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby, martwica komórek wątrobowych; w pojedynczych przypadkach obserwowano ostre uszkodzenie wątroby, mogące u wycieńczonych pacjentów prowadzić do zgonu.

Zaburzenia układu nerwowego: drgawki, bóle i zawroty głowy, nadmierne uspokojenie.

Zaburzenia psychiczne: omamy, uczucie splątania.

Zaburzenia serca: uszkodzenie mięśnia sercowego.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne, zespół Lyella.

Badania diagnostyczne: przemijające zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych (zależne od dawki).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zmiany w obrazie krwi obwodowej, związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, głównie leukopenia i trombocytopenia oraz agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna - zmiany te występują głównie u pacjentów z niewydolnością nerek, u których flucytozyna może osiągać wysokie stężenia w surowicy krwi oraz u osób przyjmujących jednocześnie amfoterycynę B; w pojedynczych przypadkach zahamowanie czynności szpiku kostnego może być nieodwracalne i prowadzić do śmierci pacjentów, u których wcześniej występowało zahamowanie czynności układu odpornościowego.

Należy poinformować pacjenta, że w przypadku wystąpienia następujących objawów niepożądanych: omamów, drgawek, nadmiernego uspokojenia, uczucia splątania, zażółcenia skóry, łatwego przeziębienia się i trudnego gojenia się ran, tendencji do krwawień, tworzenia się obrzęków, duszności, dużych pęcherzy na skórze, należy odstawić Ancotil i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

4.9. Przedawkowanie

Nie są znane przypadki świadomego przedawkowania produktu. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może dojść do względnego przedawkowania produktu, co z kolei może spowodować zwiększenie intensywności i częstotliwości występowania objawów niepożądanych – dotyczy to szczególnie zmian w obrazie krwi obwodowej (patrz punkt 4.8).

W przebiegu przewlekłego przedawkowania, gdy stężenie flucytozyny w osoczu przez dłuższy czas przekracza 100 µg/ml, mogą pojawić się również zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty) oraz zaburzenia czynności wątroby.

Powyższe objawy z reguły szybko ustępują po zmniejszeniu dawki produktu lub jego odstawieniu.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie są znane żadne specyficzne antidota. Postępowanie po przedawkowaniu obejmuje:

- w celu zmniejszenia wchłaniania - wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka (o ile produkt został przyjęty doustnie);
- w celu zwiększenia eliminacji – zapewnienie odpowiedniej podaży płynów (dożylnie), a jeśli to konieczne zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej;
- leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, kod ATC: J 02 AX 01.

Ancotil działa zarówno *in vitro* jak i *in vivo* przeciwko określonym gatunkom grzybów, a zwłaszcza przeciwko drożdżakom z rodzaju *Candida* i gatunku *Cryptococcus neoformans* oraz przeciwko grzybom powodującym chromoblastomikozę.

Komórki grzybów wrażliwych na flucytozynę pobierają ją aktywnie i z udziałem swoistej deaminazy cytozyny przekształcają do 5-fluorouracylu. Działanie mikostatyczne jest tym silniejsze, im więcej 5-fluorouracylu ulegnie wbudowaniu do kwasów rybonukleinowych komórek grzybów. W przypadku dłuższego kontaktu z komórkami drobnoustroju flucytozyna ma działanie grzybobójcze.

Większość szczepów drożdżaków (w kandydozie 93%, w kryptokozie ponad 96%) wyizolowanych w Europie od wcześniej nieleczonych pacjentów, jest wrażliwa na flucytozynę. Najniższe stężenie produktu, które hamuje wzrost mikroorganizmów wynosi od 0,03 do 12,5 µg/ml.

Podczas stosowania flucytozyny obserwowano pojawianie się oporności u szczepów grzybów pierwotnie na nią wrażliwych. W związku z tym zaleca się badanie wrażliwości na tę substancję przed leczeniem i w czasie każdej kuracji. W tym celu należy posługiwać się pożywkami całkowicie wolnymi od substancji antagonistycznych. Zalecane jest przeprowadzenie testów na krążkach z flucytozyną. Jednoczesne stosowanie flucytozyny i amfoterycyny B prowadzi do nasilenia działania obu substancji przeciw wielu patogenom, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Jest to szczególnie wyraźne w odniesieniu do drobnoustrojów mniej wrażliwych na sam Ancotil.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Flucytozyna podana doustnie wchłania się szybko i co najmniej w 90%. Jej stężenie w osoczu jest zbliżone do tego, jakie osiąga się po podaniu tej samej dawki w krótkotrwałej infuzji dożylniej.

Dystrybucja. Objętość dystrybucji po doustnym podaniu flucytozyny wynosi $0,88 \pm 0,29$ l/kg, a po podaniu dożylnym $0,78 \pm 0,13$ l/kg. Substancja czynna produktu Ancotil nie wiąże się z białkami osocza. Jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym i płynie otrzewnowym wynosi około 75% stężenia w surowicy. U osób z prawidłową czynnością nerek stężenie flucytozyny w moczu jest znacznie wyższe od stężenia w surowicy. Stężenie terapeutyczne w osoczu wynosi minimum 20 do 25 µg/ml, natomiast nawet okresowo nie powinno przekraczać 100120 µg/ml. Z uwagi na zwiększone ryzyko objawów niepożądanych należy unikać dłużej utrzymujących się stężeń flucytozyny powyżej 100 µg/ml.

Wydalenie. Okres półtrwania u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 3 do 6 godzin, u wcześniaków od 6 do 7 godzin. Ponieważ flucytozyna jest wydalana prawie w całości przez nerki w postaci niezmienionej, w razie zaburzenia ich czynności okres półtrwania wydłuża się. Należy o tym bezwzględnie pamiętać podczas ustalania dawek (patrz: "Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek").

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu przeprowadzonym na szczurach obserwowano teratogenne działanie flucytozyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, trometamol, kwas solny 25%, woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory do infuzji produktu Ancotil i amfoterycyny B są niezgodne. Jeżeli Ancotil podawany jest w infuzji, nie wolno go mieszać z roztworem amfoterycyny B.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 18°C-25°C.

Przechowywanie w temperaturze poniżej 18°C może powodować wytrącanie się produktu. Osad rozpuszcza się przez podgrzanie do temperatury maksymalnie 80°C przez 30 minut.

Długotrwałe przechowywanie w temperaturze powyżej 25°C może powodować przekształcenie się produktu w cytostatyk - 5-fluorouracyl (zjawisko to jest niewidoczne).

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

5 butelek ze szkła bezbarwnego, zamkniętych gumowym korkiem i zabezpieczonych aluminiowym kapslem, zawierających po 250 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3357

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

31.12.1999
05.02.2005
13.02.2006
29.09.2008
| [27.01.2011 r.](#)

11. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

| [27.01.2011 r.](#)