

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*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól (138 mmol/l).

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, kryptokokoza i chromoblastomikoza u dorosłych.

Uogólniona kryptokokoza i chromoblastomikoza u dzieci.

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

Produkt Ancotil można stosować zarówno u pacjentów z prawidłową jak i obniżoną odpornością.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek

Jednorazowa dawka standardowa flucytozyny wynosi 25 mg/kg mc podawana cztery razy na dobę. Dawka dobową wynosi 100 mg/kg mc. Faza indukcyjna leczenia powinna trwać przez 2-4 tygodnie. W zakażeniach podostrych i przewlekłych trwa najczęściej dłużej. Leczenie przeciwgrzybicze (podtrzymujące) powinno być następnie kontynuowane np. przy zastosowaniu systemowych azoli przeciwgrzybiczych. W kandydozie dróg moczowych wystarcza zazwyczaj leczenie przez 7-10 dni.

Podczas stosowania flucytozyny zaleca się pomiar jej stężenia we krwi i w razie potrzeby dostosowanie dawki zapewniającej maksymalne stężenia w surowicy w zakresie 40-60 µg/ml. W związku z ryzykiem powstawania oporności, jednocześnie z flucytozyną zwykle podaje się amfoterycynę B.

Dzieci i młodzież

Dostępne dane są niewystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży, w tym u noworodków urodzonych o czasie oraz przedwcześnie. Flucytozyny nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu ani jako monoterapii u dzieci i młodzieży. Flucytozynę należy stosować w połączeniu z innymi odpowiednimi lekami przeciwgrzybiczymi, kiedy inne leki są niedostępne lub przewiduje się, że nie będą skuteczne.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny	Przerwa pomiędzy podaniem pojedynczych dawek produktu, wynoszących 25 mg/kg mc.
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 kryptokokozy oraz w podostrych i przewlekłych zapaleniach grzybiczych (zapalenie opon mózgowych i mózgu, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie błony naczyniowej oka wywołane drożdżakami rodzaju *Candida* itp.).

Podawanie amfoterycyny B może 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 przypadku stosowania lipidowych form amfoterycyny B, jej dawkowanie zależy od wskazania i danego produktu leczniczego. Przy dobieraniu dawki lipidowych form amfoterycyny B należy kierować się również zapisami w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych z obniżoną odpornością

U dorosłych pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności i kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych i mózgu zaleca się podawanie flucytozyny w dawce dobowej 100 mg/kg mc w czterech dawkach podzielonych, łącznie z amfoterycyną B w formie konwencjonalnej (0,7-1,0 mg/kg mc na dobę) przez minimum 2 tygodnie.

U pacjentów po przeszczepieniu narządów i kryptokokozą mózgu zaleca się podawanie flucytozyny w dawce dobowej 100 mg/kg mc w czterech dawkach podzielonych, łącznie z amfoterycyną B w formie liposomalnej w dawce 3-4 mg/kg mc na dobę lub amfoterycyną B w formie kompleksów lipidowych w dawce 5 mg/kg mc na dobę przez minimum 2 tygodnie.

Dawkowanie u pacjentów pediatrycznych z prawidłową czynnością nerek

U pacjentów pediatrycznych z kryptokokozą mózgu zaleca się podawanie flucytozyny w dawce dobowej 100 mg/kg mc w czterech dawkach podzielonych łącznie z amfoterycyną B w formie konwencjonalnej (1,0 mg/kg mc na dobę) przez minimum 2 tygodnie.

Dawkowanie u pacjentów pediatrycznych z obniżoną odpornością

U pacjentów pediatrycznych z zespołem nabytego niedoboru odporności lub podczas terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów i kryptokokozą zaleca się podawanie flucytozyny w dawce dobowej 100 mg/kg mc w czterech dawkach podzielonych przez minimum 2 tygodnie łącznie z amfoterycyną B.

W przypadku zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, dawki równolegle podawanej amfoterycyny B w formie liposomalnej powinny wynosić 4-6 mg/kg mc / dobę dla u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności i 3-4 mg/kg mc / dobę u pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Flucytozyna nie jest zalecana do leczenia uogólnionej kandydozy u pacjentów pediatrycznych.

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.

Flucytozynę podaje się w szybkiej infuzji (20 do 40 minut) cztery razy na dobę, dokładnie co sześć godzin.

4.3. Przeciwwskazania

Ancotil jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na flucytozynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- jednocześnie z lekami przeciwwirusowymi z grupy nukleozydów, np. gancyklowir, walgancyklowir, brywudyna, sorywudyna lub ich analogów (nieodwracalne inhibitory enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej - DPD) (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania);
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Flucytozyna ma wąski przedział terapeutyczny i w dużych stężeniach może wywoływać potencjalnie poważne działania toksyczne.

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.

Szczególność ostrożność 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 flucytozyny należy pobierać bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki produktu.

Flucytozyna 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).

Zawartość sodu

Jeden litr produktu Ancotil zawiera 138 mmol sodu. Obliczając podaż wody i elektrolitów u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, niewydolnością serca i zaburzeniami elektrolitowymi, należy uwzględnić ilość wody oraz sodu, jakie otrzymują razem z produktem Ancotil.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Flucytozyna jest częściowo metabolizowana do 5-fluorouracylu, który działa genotoksycznie i u ludzi może działać teratogenicznie. Kobiety w wieku rozrodczym, podczas leczenia oraz przez miesiąc po jego zakończeniu, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Mężczyźni (lub ich partnerki w wieku rozrodczym) muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia, a także przez trzy miesiące po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Dzieci i młodzież

Ze względu na wydłużony czas eliminacji flucytozyny u pacjentów w wieku dziecięcym, szczególnie u noworodków oraz wcześniaków, podanie flucytozyny może prowadzić do przekroczenia optymalnych stężeń w surowicy. Konieczne jest monitorowanie stężenia flucytozyny w surowicy w oparciu o lokalne (lub krajowe) wytyczne leczenia przeciwwgrzybiczego i w razie potrzeby dostosowanie dawkowania w celu uniknięcia nadmiernej ekspozycji na flucytozynę.

Podczas leczenia, u pacjentów w wieku dziecięcym należy regularnie kontrolować obraz krwi i czynność nerek poprzez pomiar stężenia i klirensu endogennej kreatyniny.

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 flucytozyny, która jest wydalana niemal wyłącznie przez nerki. Jeśli leki te stosowane są jednocześnie z flucytozyną, 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

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ flucytozyny oraz jednego z jej metabolitów (5-fluorouracylu) na reprodukcję (działanie teratogenne i embriotoksyczne) (patrz punkt 5.3; Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

U ludzi flucytozyna przenika przez łożysko. Dane dotyczących stosowania flucytozyny u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone. Dlatego nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na płód lub zarodek, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Z tego względu, produktu leczniczego Ancotil nie należy stosować w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jego zastosowanie jest bezwzględnie wskazane w leczeniu zagrażających życiu zakażeń i gdy nie ma innego skutecznego sposobu leczenia.

Jeśli produkt leczniczy Ancotil stosuje się u kobiety w ciąży, należy pacjentkę uprzedzić o możliwym działaniu teratogennym tego produktu, a także prowadzić ścisłą kontrolę prenatalną i poporodową. Jeśli produkt leczniczy Ancotil podaje się aż do porodu, należy monitorować stan kliniczny noworodka (badania hematologiczne i oceniające czynność wątroby), ze względu na profil bezpieczeństwa flucytozyny.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania flucytozyny do mleka kobiecego. Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas stosowania produktu leczniczego Ancotil.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy zrezygnować z podawania produktu Ancotil, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Flucytozyna jest częściowo metabolizowana do 5-fluorouracylu, który działa genotoksycznie i u ludzi może działać teratogennie. Kobiety w wieku rozrodczym, podczas leczenia oraz przez miesiąc po jej zakończeniu, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Mężczyźni (oraz ich partnerki w wieku rozrodczym) muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia, a także przez trzy miesiące po jego zakończeniu (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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. Wykazano również zależną od pH aktywność flucytozyny względem klinicznie izolowanych szczepów *Aspergillus fumigatus*.

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 kryptokokozy ponad 96%) wyizolowanych w Europie od wcześniej nieleczonych pacjentów, jest wrażliwa na flucytozynę. Najniższe stężenie produktu, które hamuje wzrost drobnoustrojów 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 100-120 µg/ml. Z uwagi na zwiększone ryzyko objawów niepożądanych należy unikać dłuższej utrzymujących się stężeń flucytozyny powyżej 100 µg/ml.

Wydalenie

Ograniczone dostępne dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych flucytozyny u pacjentów w wieku dziecięcym wskazują, że u dzieci, szczególnie u noworodków, okres półtrwania flucytozyny jest dłuższy niż u dorosłych (7 w porównaniu do 4 godzin). Okres półtrwania u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od 3 do 6 godzin, u wcześniaków i noworodków od 6 do 7 godzin. Jedno badanie farmakokinetyki u noworodków wykazało, że okres półtrwania flucytozyny był dwukrotnie dłuższy niż u dorosłych, chociaż stężenia maksymalne były podobne. Ponadto, objętość dystrybucji flucytozyny jest zbliżona do objętości wody w organizmie, z uwagi na jej dobrą rozpuszczalność. W badaniu retrospektywnym u 391 pacjentów w wieku dziecięcym, w 65% przypadków stężenie flucytozyny mierzone tuż przed podaniem kolejnej dawki przekraczało zalecany zakres. 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 badaniach *in vitro* nie wykazano potencjału mutagennego flucytozyny. Brak badań dotyczących potencjału kancerogennego produktu leczniczego Ancotil.

Teratogenne i embriotoksyczne działanie flucytozyny wykazano w badaniach na szczurach, którym podawano flucytozynę doustnie lub pozajelitowo w dawkach 40 mg/kg masy ciała na dobę (240 mg/m² pc. lub 0,043 zalecanej dawki dobowej u ludzi).

Metabolit flucytozyny, 5-fluorouracyl, wykazuje działanie genotoksyczne u myszy i *in vitro*, embriotoksyczne i teratogenne u myszy i szczurów oraz jest zaklasyfikowany jako substancja o możliwym działaniu teratogennym u ludzi. U kilku gatunków (w tym u szczurów i chomików syryjskich) obserwowano wady rozwojowe (dotyczące układu nerwowego, podniebienia, kośćca, ogona, kończyn). Działanie embriotoksyczne (mały płód, resorpcja płodu) obserwowano również u małą leczonych 5-fluorouracylem.

Zarówno flucytozyna, jak i 5-fluorouracyl przenikają przez łożysko.

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

Butelki ze szkła bezbarwnego, zamknięte gumowym korkiem i zabezpieczone aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.
W opakowaniu znajduje się 5 butelek zawierających po 250 ml roztworu.

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

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3357

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.01.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO