

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

ANCOTIL 500 mg, tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Flucytosin 500mg v tabletě

Pro plný seznam pomocných látek, viz bod 6.1

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tablety

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Závažné systémové mykózy 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 léčivým přípravkem:

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 podání.

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:

| <b>CLEARANCE<br/>KREATININU</b> | <b>JEDNOTLIVÁ<br/>DÁVKA</b>   | <b>INTERVAL</b> |
|---------------------------------|---|-----------------|
| $\geq 40$ ml/min                | 25 až 50 mg/kg  | 6 hodin         |
| $20 \leq Cl < 40$ ml/min        | 25 až 50 mg/kg  | 12 hodin        |
| $10 \leq Cl < 20$ 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 iniciální dávce, před další dávkou. |                 |

### Dialyzovaní pacienti

Vzhledem k tomu, že flucytosin je dialyzovatelný, musí se dávka tohoto léčivého přípravku opakovat po hemodialýze.

U anurických nebo nefrektomizovaných pacientů na hemodialýze, úvodní dávka se za žádných okolností nesmí opakovat před další dialýzou.

### Jaterní nedostatečnost

Použití flucytosinu nebylo studováno u pacientů s jaterní nedostatečností.

I když se neočekává, že by jaterní nedostatečnost měla významný vliv na farmakokinetiku flucytosinu, je nutné přísné sledování při léčbě přípravkem ANCOTIL u pacientů s jaterní nedostatečností. (Viz bod 4.4 a bod 5.2)

### Kombinace s dalšími antimykotiky

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

U této kombinace je nutné přísné sledování renálních funkcí (viz bod 4.4).

K antagonistické reakci zřejmě nedochází ani s imidazolovými deriváty.

### Starší pacienti

Vzhledem k omezeným klinickým údajům o použití flucytosinu u starších pacientů může být tento léčivý přípravek použit u těchto pacientů pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálními riziky.

U této populace je nutné věnovat zvláštní pozornost renální funkci.

### Pediatrická populace

Dostupné údaje nejsou dostatečné pro podporu doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů, včetně novorozenců a předčasně narozených dětí.

Flucytosin se nesmí používat jako léčba první volby nebo monoterapie u dětských pacientů. Flucytosin se musí používat v kombinaci s jinými vhodnými antimykotiky, pokud nejsou k dispozici jiné vhodné léčivé přípravky a není pravděpodobné, že by byly účinné.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

Známý deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD).

Kombinace s ireverzibilními inhibitory dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), jako je brivudin, sorivudin a jejich analogy nebo uracil, reverzibilní inhibitor DPD, je kontraindikována (viz bod 4.4).

Současné užívání flucytosinu a kombinace tegafur/gimeracil/oteracil (kde je tegafur proléčivo 5-FU a gimeracil je reverzibilní inhibitor DPD) (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba tímto léčivým přípravkem by měla být podávána po identifikaci kmene a po zhodnocení jeho citlivosti na flucytosin vzhledem k jeho možné primární rezistenci. Léčba má pokračovat pod pravidelným lékařským dohledem.

#### **Zvláštní monitorování**

Před zahájením léčby se doporučuje provést vyšetření krevního obrazu a jaterních testů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) a poté pravidelně po celou dobu léčby, zejména v její úvodní fázi.

Pacienti s poruchou funkce jater mohou být flucytosinem léčeni, ale je nutné přísné klinické a biologické monitorování (AST, ALT, alkalická fosfatáza) jaterních funkcí spolu s monitorováním plazmatických hladin flucytosinu.

Tento léčivý přípravek musí být používán s opatrností u pacientů s útlumem kostní dřeně nebo s krevní dyskrazií, stejně jako u pacientů léčených imunosupresivou nebo cytostatikou; vzhledem k vysokému riziku hematologického poškození, musí být zavedeno přísné klinické a biologické monitorování (krevní obraz) spolu s monitorováním plazmatických hladin flucytosinu.

#### **Upozornění týkající se funkce ledvin**

Vzhledem k tomu, že eliminace tohoto léčivého přípravku probíhá výhradně ledvinami, musí být pravidelně sledována clearance kreatininu, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo v kombinaci s nefrotoickým přípravkem, který může ovlivňovat funkci ledvin, a dávkování musí být upraveno podle clearance kreatininu (viz bod 4.2).

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

### **Interference s biologickými měřeními**

Měření kreatininu: Flucytosin může mít vliv na dvoustupňové enzymatické měření hladiny kreatininu a vést k falešně pozitivní diagnóze azotemie. Pro měření hladiny kreatininu se proto doporučují jiné metody.

### **Deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD)**

5-fluoruracil je metabolit flucytosinu. DPD je enzym, který hraje klíčovou roli v metabolismu a eliminaci fluoruracilu.

Riziko závažných nežádoucích účinků spojených s léčivým přípravkem je proto zvýšené, pokud je přípravek ANCOTIL používán u osob s deficitem dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD). Stanovení aktivity DPD lze zvážit při potvrzení nebo podezření na toxicitu léčiva.

V případě podezření na lékovou toxicitu je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem ANCOTIL. Mezi léčbou sorivudinem a jinými analogy inhibitorů DPD, např. brivudinem, je třeba před léčbou přípravkem Ancotil dodržet minimálně 4týdenní interval.

Mezi léčbou kombinací tegafur/gimeracil/oteracil a zahájením léčby přípravkem Ancotil musí být dodržen interval alespoň 7 dnů (viz body 4.3 a 4.5).

### **Sledování plazmatických hladin flucytosinu během léčby:**

Hladinu flucytosinu je třeba monitorovat, aby bylo možné odpovídajícím způsobem upravit dávkování.

Průměrná hladina v ustáleném stavu v séru musí být 35 až 70 µg/ml. Citlivost většiny citlivých kmenů *in vitro* je charakterizována minimální inhibiční koncentrací mezi 10 a 25 µg/ml. Je však třeba se vyhnout hodnotám nižším než 25 µg/ml z důvodu zvýšeného rizika vzniku rezistence při nízkých koncentracích. Je třeba se vyhnout dlouhodobým sérovým koncentracím nad 100 µg/ml kvůli zvýšenému riziku vysoké hematologické toxicity.

### **Antikoncepce u mužů a u žen:**

Flucytosin je částečně metabolizován na 5-fluoruracil, který je genotoxický a je považován za potenciálně teratogenní látku pro člověka. Ženy v plodném věku musí používat souběžně s léčbou flucytosinem a následně 6 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci. V případě poruchy funkce ledvin by měla být doba antikoncepce prodloužena o další dva měsíce.

Mužští pacienti (nebo jejich partnerky ve fertilním věku) musí během léčby a 3 měsíce po ní používat účinnou antikoncepci po přerušení léčby (viz bod 4.6). U pacientů s poruchou funkce ledvin tato antikoncepce lhůta by měla být prodloužena o další 2 měsíce.

## **Dětská populace**

Flucytosin má úzký terapeutický index a při vysokých systémových koncentracích existuje riziko možné toxicity.

Vzhledem k prodloužené eliminaci flucytosinu u dětských pacientů, zejména u novorozenců a předčasně narozených dětí, může podávání flucytosinu znamenat překročení optimálních sérových hladin. Aby se předešlo nadměrné expozici flucytosinu, je nutné sledovat plazmatické hladiny flucytosinu na základě místních (nebo národních) pokynů pro antimykotickou léčbu a v případě potřeby upravit dávku.

Během léčby je třeba u dětských pacientů pravidelně monitorovat krevní obraz a funkci ledvin, aby bylo možné sledovat koncentraci kreatininu a jeho clearance.

Tablety nejsou vhodné pro děti, které nejsou schopny polykat pevné lékové formy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)**

+ Nukleosidová antiherpetická antivirotika (např. brivudin, sorivudin a jejich analogy)

+ Uracil

Nukleosidová antiherpetická antivirotika (např. brivudin, sorivudin a jejich analogy) nebo uracil jsou silnými inhibitory dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), enzymu, který metabolizuje fluoruracil (viz body 4.4 a 4.5).

Vzhledem k tomu, že fluoruracil je metabolitem flucytosinu, je kombinace těchto léčivých přípravků s přípravkem Ancotil kontraindikována (viz body 4.3).

Současné užívání kombinace tegafur/gimeracil/oteracil (kde tegafur je proléčivo 5-fluoruracilu a gimeracil je reverzibilní inhibitor DPD) a flucytosinu je kontraindikován (viz bod 4.3), protože může vést k další toxicitě.

#### **Kombinace vyžadující pozornost při užívání**

+ Zidovudin

Zvýšená hematologická toxicita (aditivní myelotoxické účinky). Častější sledování krevního obrazu.

#### **Kombinace, které je třeba vzít v úvahu**

+ Ganciklovir, valganciklovir

Zvýšená hematologická toxicita.

#### **+ Cytotoxické látky**

Zvýšená hematologická toxicita.

#### **+ Imunosupresiva (cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus, temsirolimus)**

Zvýšená hematologická toxicita.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### **Antikoncepce u mužů a u žen:**

Flucytosin je částečně metabolizován na 5-fluoruracil, který je genotoxický a je považován za potenciálně teratogenní látku pro člověka. (viz bod 5.3; Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Ženy v plodném věku musí používat souběžně s léčbou flucytosinem a následně 6 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci. V případě poruchy funkce ledvin by měla být doba antikoncepce prodloužena o další dva měsíce.

Mužští pacienti (nebo jejich partnerky v plodném věku) musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce následně po ukončení léčby. V případě poruchy funkce ledvin by měla být doba antikoncepce prodloužena o další dva měsíce.

#### **Těhotenství**

Studie na zvířatech prokazují toxický vliv flucytosinu a jednoho z jeho metabolitů (5-fluoruracilu) na reprodukci (teratogenitu a embryotoxicitu) (viz. bod 5.3).

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 přípravek 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 přípravek Ancotil podáván během těhotenství, musí být pacientka poučena o riziku teratogenity způsobené přípravkem Ancotil a musí být prováděna pečlivá prenatální a postnatální monitorace. Navíc, pokud je podáván přípravek 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. bod 4.3)

#### **4.7 Vliv na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů**

Neuplatňuje se.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Gastrointestinální poruchy**

Časté: nauzea, průjem, zvracení, bolest břicha.

Není známo: ulcerózní kolitida

##### **Hematologické poruchy:**

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 (aplazie, agranulocytóza), potenciálně ireverzibilní a ve výjimečných případech fatální, byly sledovány zejména u pacientů podstupujících léčbu s toxickým působením na kostní dřeň.

Není známo: eozinofilie

##### **Hepatobiliární poruchy:**

Časté: zvýšené hladiny transamináz (AST, ALT) a alkalické fosfatázy, které po ukončení léčby ustupují.

Není známo: akutní hepatitida, jaterní cytolýza někdy s fatálním koncem.

##### **Srdeční poruchy:**

Není známo: srdeční poruchy obvykle ischemické povahy, myokardiální toxicita, poruchy funkce komor, srdeční zástava, tachykardie, arytmie

##### **Poruchy imunitního systému:**

Kopřivka, hypersenzitivita

##### **Poruchy metabolismu a výživy:**

Není známo: hypokalémie.

##### **Psychiatrické poruchy:**

Není známo: zmatenost, halucinace

##### **Poruchy nervového systému:**

Není známo: bolest hlavy, sedace, křeče, parestézie, periferní neuropatie.

### **Poruchy ucha a sluchového labyrintu:**

Není známo: závrat

### **Respirační a hrudní poruchy:**

Není známo: dušnost, bolest na hrudi, zástava dechu, akutní respirační insuficience.

### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Není známo: svědění, makulopapulózní erytém, fotosenzitivní reakce, Lyellův syndrom

### **Poruchy ledvin a močových cest:**

Není známo: selhání ledvin, zvýšený sérový kreatinin a močovina v krvi

### **Celkové poruchy a reakce v místě podání:**

Není známo: horečka

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky u léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **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: antimykotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci.**

Účinek: fungistatický u člověka při terapeutických dávkách.



Přirozené spektrum: *Candida* sérotyp A, *Cryptococcus neoformans*, chromoblastomycózní agens a v menší míře působí na rod *Aspergillus*.

### **Mechanismus účinku**

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

Možná rezistence:

- Primární rezistence. Citlivost patogenu můžeme hodnotit pouze *in vitro* studiemi daného kmene.
- Riziko získané rezistence během léčby. Kombinace s dalšími antimykotiky je doporučována.

Kmeny původně citlivé na přípravek Ancotil mohou získat rezistenci během samotné léčby. Proto se doporučuje hodnotit citlivost těchto kmenů před léčbou a také během léčby. (Metoda popsaná 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 přípravku Ancotil a amfotericinu B, jež se zvláště výrazně projeví v případě, že je organismus patogenu méně citlivý na přípravek Ancotil.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Absorpce**

Při perorálním podání je léčivo z 90 % absorbováno v trávicím traktu a dosahuje stejné koncentrace, jaké byly pozorovány u krátkodobých intravenózních infuzí s identickou dávkou léčiva. Po jednorázovém 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 moku a váže se jen velmi málo (<5 %) na plazmatické bílkoviny.

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-fluoruracil (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. bod 4.2).

Flucytosin je dialyzovatelný.

### **Pediatrická populace**

Dostupné údaje o farmakokinetice flucytosinu u pediatrických pacientů jsou omezené a naznačují, že poločas flucytosinu je u dětí delší než u dospělých (4 vs. 7 h), zejména u novorozenců. Farmakokinetická studie u novorozenců prokázala, že poločas flucytosinu je dvakrát delší než u dospělých, i když maximální koncentrace byly srovnatelné. Distribuční objem flucytosinu se navíc vzhledem k jeho vysoké rozpustnosti blíží objemu celkové tělesné vody. V retrospektivní studii s 391 dětskými pacienty přesáhlo 65 % průměrných koncentrací flucytosinu normální referenční rozmezí.

### **5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

*In vitro* studie mutagenního potenciálu flucytosinu jsou negativní. Nejsou dostupné žádné studie o karcinogenním potenciálu přípravku Ancotil.

Flucytosin je teratogenní a embryotoxický u potkanů při perorálních nebo parenterálních dávkách minimálně 40 mg/kg denně (240 mg/m<sup>2</sup> nebo 0,043násobek denní dávky pro člověka)

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

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

Flucytosin a 5-fluoruracil přecházejí přes placentární bariéru.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, vysrážený hydratovaný oxid křemičitý, povidon, magnesium-stearát.

### **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**

Tuba (polyetylen) 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**

VIATRIS MEDICAL  
1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY  
92400 COURBEVOIE  
Francie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)**

34009 317 964 3 5: 100 tablet v tubě (polyetylen)

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

20.01.1998

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 4. 2024

### **11. DOZIMETRIE**

Neuplatňuje se.

### **12. NÁVOD NA PŘÍPRAVU RADIOFARMACEUTIKA**

Neuplatňuje se.