

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ancotil, oplossing voor infusie 10 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ancotil oplossing voor infusie bevat per ml 10 mg flucytosine (5-FC), een gefluoreerd pyrimidine.

Hulpstof met bekend effect: natrium.

Voor de volledige lijst met hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Isotonische oplossing voor infusie

4. Klinische gegevens

4.1. Therapeutische indicaties

Ancotil is bestemd voor gebruik bij gegeneraliseerde candidiasis, cryptococcosis en chromoblastomycosis. Flucytosine moet met amfotericine B worden gecombineerd bij chronisch verlopende en moeilijk te beïnvloeden mycosevormen zoals Candida-endophthalmitis, Candida-chorioretinitis, Candida-meningitis, Candida-endocarditis, chronische mucocutane candidiasis en Cryptococcus-meningo-encephalitis.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Ancotil mag alleen worden gebruikt na overleg met een arts die voldoende ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Dosering

De standaarddosis flucytosine bij normale nierfunctie bedraagt dagdosis 100 tot 150 mg/kg/dag en moet worden verdeeld over 4 gelijke doses van per 25 - 37,5 mg/kg die nauwkeurig om de zes uur moeten worden toegediend door middel van kortdurende infusen (20-40 minuten).

De dosering dient zodanig te zijn dat serumspiegels hoger dan 25 mg per liter worden gehandhaafd gezien de verhoogde kans op resistentie-ontwikkeling bij lagere concentraties. Langdurig bestaan van spiegels hoger dan 100 mg per liter moet worden vermeden gezien de hogere hematotoxiciteit bij hoge spiegels.

Flucytosine kan worden toegepast bij symptomatische Candida cystitis veroorzaakt door fluconazol-resistente *Candida glabrata* (100 mg/kg/dag, verdeeld over 4 gelijke doses om de 6 uur).

Combinatietherapie met amfotericine B

Bij de behandeling van levensbedreigende invasieve schimmelinfecties zoals meningo-encephalitiden en endocarditiden moet flucytosine altijd in combinatie worden gebruikt met amfotericine B teneinde de ontwikkeling van flucytosine-resistentie tegen te gaan. De combinatietherapie van flucytosine met amfotericine B heeft bovendien een synergistisch effect.

Bijzonder zorgvuldige controle van de nierfunctie is noodzakelijk wanneer flucytosine gecombineerd wordt met amfotericine B (zie sectie 4.4).

Behandelingsduur

De behandelingsduur bij acute Candida-sepsis bedraagt gewoonlijk enkele weken; subacuut en chronisch verloopende schimmelinfecties moeten meestal gedurende enkele maanden worden behandeld.

De behandelingsduur van symptomatische Candida cystitis duurt gewoonlijk 7-10 dagen.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie moet het doseringsinterval worden verlengd en wel aan de hand van het volgende doseringsschema:

Creatinine-klaring	Interval tussen de afzonderlijke doses van 50 mg per kg lichaamsgewicht (maximale doses)
Meer dan 40 ml per min	6 uur
40 – 20 ml per min	12 uur
20 - 10 ml per min	24 uur
Minder dan 10 ml per min	12 uur na de eerste dosis de flucytosine concentratie in het serum bepalen. Volgende doses zodanig toedienen dat een therapeutisch effectieve serumconcentratie van 25 – 50 µg per ml wordt onderhouden.

Flucytosine is zeer goed hemodialyseerbaar.

Pediatrische populatie

De beschikbare gegevens zijn niet voldoende om op bewijs gebaseerde doseeradviezen bij pediatrische patiënten, inclusief pasgeborenen en prematuren, te kunnen geven.

Flucytosine mag niet gebruikt worden in de eerste-lijn of als monotherapie bij pediatrische patiënten.

Flucytosine mag worden gebruikt in combinatie met andere geschikte antischimmelmiddelen wanneer geen alternatieve middelen beschikbaar zijn en deze waarschijnlijk niet effectief zullen zijn.

4.3. Contra-indicaties

Ancotil is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel flucytosine of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van flucytosine met irreversibele remmers van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), bijvoorbeeld brivudine, sorivudine en hun analogen (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van flucytosine met tegafur/gimeracil/oteracil (waarvan tegafur een prodrug van 5-FU is, en gimeracil een reversibele DPD-remmer) (zie sectie 4.4 en 4.5).
- Bekende volledige dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het begin van de behandeling dienen bloedbeeld en leverfunctie dagelijks, later tweemaal per week, te worden gecontroleerd. Vóór en tijdens de behandeling met Ancotil dient de nierfunctie van de patiënt te worden bepaald bij voorkeur door bepaling van de endogene creatinine-klaring; zo nodig moet de dosering worden aangepast (zie onder Dosering en wijze van toediening).

Flucytosine wordt gemetaboliseerd tot fluorouracil. Er bestaat een verhoogd risico op geneesmiddelen toxiciteit vanwege verhoogde systemische waarden.

Patiënten die flucytosine krijgen toegediend en gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die een myelosuppressief effect kunnen hebben, dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen van additieve toxiciteit.

Vanwege een vertraagde eliminatie van flucytosine bij pediatrische patiënten kan flucytosine toediening leiden tot overschrijding van de optimale serumspiegels, in het bijzonder bij pasgeborenen en prematuren. Om overmatige blootstelling aan flucytosine te voorkomen zijn controle van flucytosine plasmaspiegels gebaseerd op lokale (of nationale) richtlijnen voor de behandeling van schimmelinfecties en eventueel dosisaanpassingen noodzakelijk.

Bij pediatrische patiënten die worden behandeld moeten bloedbeeld en nierfunctie regelmatig gecontroleerd worden om creatinineconcentratie en klaring te monitoren.

Deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

5-fluorouracil is een metaboliet van flucytosine. DPD is een belangrijk enzym dat een rol speelt bij het metaboliseren en elimineren van 5-fluorouracil. Daarom is er een verhoogd risico op ernstige geneesmiddeltoxiciteit wanneer Ancotil wordt gebruikt bij personen met een deficiëntie van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).

Er kan overwogen worden de DPD-activiteit te bepalen wanneer geneesmiddeltoxiciteit wordt bevestigd of vermoed. Wanneer geneesmiddeltoxiciteit wordt vermoed, dient overwogen te worden om te stoppen met de behandeling met Ancotil.

Een interval van tenminste vier weken moet worden ingelast bij gebruik van brivudine, sorivudine of analogen en het volgend gebruik van flucytosine. Een interval van tenminste 7 dagen moet worden ingelast bij gebruik van tegafur/gimeracil/oteracil en het volgend gebruik van flucytosine.

Patiënten die gelijktijdig fenytoïne en flucytosine gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verhoogde fenytoïne concentraties in het bloed.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Flucytosine wordt gedeeltelijk omgezet in 5-fluorouracil, wat genotoxisch is en wordt beschouwd als een potentieel menselijk teratogeen. Vruchtbare vrouwen die worden behandeld moeten tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. In geval van renale dysfunctie, dient de periode van anticonceptie verlengd te worden met twee additionele maanden.

Mannelijke patiënten (of hun vrouwelijke partners van vruchtbare leeftijd) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na de behandeling. In geval van renale dysfunctie, dient de periode van anticonceptie verlengd te worden met twee additionele maanden.

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 729 mg natrium per infusieflacon (250 ml), overeenkomend met 40% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit middel (14 g flucytosine, berekend met 200 mg/kg flucytosine en een lichaamsgewicht van 70 kg) bevat 4,4 g natrium, overeenkomend met ongeveer 220% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene en wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte.

Hiermee moet rekening gehouden worden in het bijzonder bij die patiënten die op een natriumarm dieet staan.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Flucytosine kan worden gecombineerd met amfotericine B. Deze antimycotica versterken elkaars werking (synergisme). Men bedenke wel dat combinatie van flucytosine met amfotericine B de kans op bijwerkingen vergroot. De werking van flucytosine wordt door het cytostaticum cytosine arabinoside ge-antagoniseerd.

Voor het overige is flucytosine verenigbaar met cytostatica en immunosuppressiva. Hoewel geen synergisme tussen flucytosine en cytostatica is waargenomen wat betreft beenmergdepressie, moet hier toch de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen.

Flucytosine kan interfereren met de twee fasen enzymatische bepaling van de creatininespiegel met als gevolg een vals positieve azotemie. Andere methoden voor de bepaling van creatinine dienen te worden gebruikt.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer flucytosine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen die een myelosuppressief effect kunnen hebben, vanwege het mogelijke risico op verhoogde toxiciteit.

Farmacokinetische interacties

Gelijktijdig gebruik met amfotericine B kan de toxiciteit van flucytosine verhogen door mogelijke verhoging van de cellulaire opname en/of vermindering van de nierexcretie ervan.

Brivudine, sorivudine en analogen zijn sterke inhibitoren van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een enzym dat fluorouracil omzet (zie rubriek 4.4). Aangezien fluorouracil een metaboliet is van flucytosine, is het gelijktijdig gebruik met Ancotil gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de combinatie tegafur/gimeracil/oteracil (waarvan tegafur een prodrug van 5-FU is, en gimeracil een reversibele DPD-remmer) en flucytosine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3), omdat dit tot extra toxiciteiten kan leiden.

Bij patiënten die gelijktijdig fenytoïne en intraveneus fluorouracil kregen toegediend, zijn verhoogde fenytoïne waarden waargenomen die hebben geleid tot symptomen van fenytoïne vergiftiging. Alhoewel na toediening van Ancotil veel lagere fluorouracil plasmaconcentraties zijn te verwachten, kan deze interactie niet geheel uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Flucytosine wordt gedeeltelijk omgezet in 5-fluorouracil, wat genotoxisch is en wordt beschouwd als een potentieel menselijk teratogeen (zie rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Vruchtbare vrouwen die worden behandeld moeten tijdens de behandeling en gedurende een maand na de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. In geval van renale disfunctie, dient de periode van anticonceptie verlengd te worden met twee additionele maanden.

Mannelijke patiënten (of hun vrouwelijke partners van vruchtbare leeftijd) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na de behandeling. In geval van renale disfunctie, dient de periode van anticonceptie verlengd te worden met twee additionele maanden.

Zwangerschap

In dierstudies toonden flucytosine en één van zijn metaboliëten (5-fluorouracil) reproductietoxiciteit (teratogeniciteit en embryotoxiciteit) (zie rubriek 5.3).

Bij mensen passeert flucytosine de placenta. Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van flucytosine bij zwangere vrouwen. Daarom kunnen schadelijke gevolgen voor het embryo/de foetus niet worden uitgesloten, met name tijdens het eerste trimester. Als gevolg hiervan mag Ancotil niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken, tenzij dit strikt noodzakelijk is in het geval van levensbedreigende infecties en het ontbreken van een effectieve alternatieve behandeling.

Als Ancotil tijdens de zwangerschap wordt toegediend, moet de patiënt worden geïnformeerd over het teratogene risico van flucytosine, en dient er zorgvuldige prenatale en postnatale controle te worden uitgevoerd. Wanneer Ancotil tot aan de bevalling wordt toegediend, moet er, gezien het veiligheidsprofiel van flucytosine, een neonatale controle (hematologisch en hepatisch) worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van flucytosine in de moedermelk. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens behandeling met flucytosine (zie rubriek 4.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van flucytosine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen van flucytosine betreffen primair aandoeningen van het maag-darmstelsel, de lever en het beenmerg. Ernstige bijwerkingen kunnen optreden indien de serumconcentratie van flucytosine verhoogd is (bijvoorbeeld bij nierinsufficiëntie, wanneer de dosering niet is aangepast aan de afgenomen renale excretie capaciteit).

In de meerderheid van de gevallen, treden deze aandoeningen op in de eerste twee tot drie weken van de behandeling.

Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens de systeem orgaan classificatie en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Orgaan klasse	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Anemie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie en trombocytopenie* agranulocytose, eosinofilie, aplastische en hemolytische anemie, beenmergtoxiciteit (irreversibele) geassocieerd met pancytopenie en beenmerg suppressie in immuungecompromiteerde patiënten met fatale afloop
Immuunsysteem aandoeningen	Hypersensitiviteit (b.v toxische epidermale necrolyse, huiduitslag, jeuk en urticaria)
Endocriene aandoeningen	Verlaagd bloedsuikergehalte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokalemie
Psychische stoornissen	Verwardheid, aandacht stoornis, hallucinaties, psychotische afwijkingen
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, versuftheid, ataxie, parkinsonisme, convulsies, paresthesie, perifere neuropathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo, verlies van het gehoor
Hartaandoeningen	Cardiotoxiciteit, ventriculaire dysfunctie, hartstilstand, tachycardie, aritmie
Ademhalingsstelsel- en borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspnoe, pijn op de borst, ademhalingsstilstand, acute respiratoire insufficiëntie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Gastro-intestinaal ongemak (diarree, misselijkheid en braken), buikpijn, droge mond, anorexie, ulcus duodenum, ulceratieve colitis en darmperforatie, gastro-intestinale bloeding
Lever en galaandoeningen	Afgenomen leverfunctie, reversibele stijging van de leverenzymen, hepatitis, hepatomegalie, lever necrose met fatale afloop
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag, jeuk, urticaria, lichtovergevoeligheid
Nier- en urineweg-aandoeningen	Azotemie, urine kristallen, nierinsufficiëntie, door nierfalen, verhoogde concentratie van creatinine, ureum en stikstof
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, asthenie, vermoeidheid

* afhankelijk van mogelijk verhoogde serumconcentraties

4.9. Overdosering

Te verwachten symptomen in geval van overdosering zijn misselijkheid, braken, diarree en buikpijn, alsmede bloedbeeldveranderingen, vooral leukopenie en thrombopenie en verhoogde leverenzymconcentraties in het serum.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan sneller toxiciteit ontstaan. Bij een volwassen patiënt met een normale nierfunctie traden convulsies op na inname van 12 gram flucytosine.

Na ingestie bestaat de behandeling in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door te laten braken of maagspoelen en vervolgens toediening van geactiveerde kool en natriumsulfaat als laxans. Hemodialyse kan worden overwogen. De verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica.

ATC-code: J02A X01

Werkingsmechanisme

Flucytosine is een gefluoreerd pyrimidinederivaat met een fungistatische en na langer contact ook fungicide werking. Flucytosine grijpt in op de eiwit- en DNA-synthese van fungi. De cellen van gevoelige fungi nemen flucytosine selectief op via cytosinepermease, een enzym dat niet aanwezig is in zoogdiercellen. Na opname wordt flucytosine (5-FC) gedeamineerd met behulp van een specifieke cytosinedeaminase tot 5-fluoruracil (5-FU) dat vervolgens wordt ingebouwd in het DNA van fungi hetgeen leidt tot een foutieve eiwitsynthese. Flucytosine wordt ook omgezet door uracil fosforibosyltransferase (UPRTase) tot 5-fluorodeoxyuridine-monofosfaat dat thymidylaatsynthetase remt en interfereert met de DNA-synthese van fungi.

Resistentie

Twee belangrijke mechanismen van resistentie zijn beschreven:

- verminderde activiteit van cytosinepermease leidende tot een verminderde opname en/of omzetting van flucytosine. Dit mechanisme is verantwoordelijk voor primaire (intrinsieke) resistentie
- verlies van activiteit van UPRTase

Resistentie kan ook ontstaan door een verhoogde synthese van pyrimidines die door middel van competitie met gefluoreerde antimetaboliëten van 5-FC de antifungale werking hiervan verminderen. Andere mechanismen van flucytosineresistentie omvatten de overexpressie van effluxpompen die flucytosine uit cellen pompen en de geïnduceerde expressie van een multidrug-resistentie gen dat flucytosine uit cellen dringt. De ontwikkeling van secundaire resistentie bij aanvankelijk gevoelige stammen is eveneens waargenomen, met name in het geval van monotherapie met flucytosine. Daarom wordt aanbevolen vóór en tijdens iedere behandeling gevoeligheid van de pathogenen voor flucytosine te testen. Hierbij moeten antagonistenvrije media worden gebruikt (b.v. met ammonium, maar zonder complexe stikstofbronnen zoals pepton, gist- of vleesextract).

Antifungale activiteit in combinatie met andere antifungale middelen

Flucytosine wordt bijna altijd in combinatie gebruikt met amfotericine B teneinde de ontwikkeling van flucytosine-resistentie tegen te gaan. De combinatie van flucytosine met andere antifungale middelen zoals amfotericine B en triazolen heeft bovendien een synergistische werking waarbij de MIC waarde bij combinatietherapie vaak lager is dan de MIC-waarden van de afzonderlijke middelen.

Gevoeligheid

Het merendeel van de stammen, die bij tevoren niet behandelde patiënten werden geïsoleerd (bij candidiasis 93%, bij cryptococcosis meer dan 96%), is gevoelig voor flucytosine gebleken. De minimale groeiremmende concentratie voor deze micro-organismen ligt gewoonlijk tussen 0,03 en 12,5 µg per ml.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De antifungale activiteit van flucytosine ten opzichte van specifieke pathogenen correleert het beste met de relatieve tijd dat de concentratie vrije geneesmiddelen boven de minimale remmende concentratie flucytosine over het dosisinterval (% FT >MIC van flucytosine) blijft. Doseringen van 25 mg/kg resulteren in een T>MIC voor 100% van het doseringsinterval voor organismen met een MIC₉₀ van 1 mg/L. Het resultaat van dierexperimenteel

PK-PD onderzoek (“murine thigh model”) bij gedissemineerde candidiasis wijst erop dat de kans op therapeutisch succes groter is wanneer $T > MIC$ minimaal 45% van het doseringsinterval is.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening van flucytosine in een dosering van 100 mg/kg/dag gedurende 2 weken, was de mediane AUC_{0-24h,ss} 1289 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (bepaald op dag 7) en mediane C_{max} (bepaald op dag 3, 7 en 13) 63 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Dit is ongeveer 2 keer zo hoog als na orale toediening. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediende flucytosine is ongeveer 90%. Maximale concentraties flucytosine in humaan serum werden 0,5-2 uur na orale toediening gemeten.

Distributie

Flucytosine wordt wijd verspreid in lichaamsweefsels en -vloeistoffen (inclusief hersenvocht). Het verdelingsvolume benadert het totale lichaamsvolume. De binding aan plasma-eiwitten is minimaal (< 5%).

Metabolisme

Flucytosine kan worden omgezet naar 5-fluorouracil (5-FU) door het enzym cytosine deaminase. Dit enzym is niet aanwezig in zoogdiercellen. Bepaalde schimmels kunnen flucytosine wel omzetten naar 5-FU, waardoor de lokale concentratie van 5-FU hoog is in deze schimmels. Bacteriën in de darmen kunnen oraal toegediende 5-FC mogelijk ook omzetten naar 5-FU.

Excretie

Flucytosine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren en de plasmaklaring hangt nauw samen met de creatinineklaring. Renale eliminatie vindt plaats via glomerulaire filtratie. Er vindt geen tubulaire resorptie of secretie plaats. De plasmahalfwaardetijd is 3-6 uur bij patiënten met een normale nierfunctie, maar deze waarde neemt toe bij nierfalen (30-250 uur). Na intraveneuze toediening wordt flucytosine vrijwel geheel als onveranderd geneesmiddel via de nieren uitgescheiden. De urineconcentraties van flucytosine kunnen tot 100 keer hoger zijn dan de serumconcentraties bij mensen met een normale nierfunctie. Na orale toediening wordt ongeveer 90% onveranderd uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Patiënten met renale dysfunctie

Aangezien flucytosine bijna uitsluitend onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden, resulteert een afname van de nierfunctie in een verlenging van de halfwaardetijd. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de dosering (zie onder 4.2 Dosering en wijze van toediening). Vanwege de lage eiwitbinding kan flucytosine gemakkelijk verwijderd worden door hemodialyse.

Pediatrische populatie

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn over de farmacokinetische eigenschappen van flucytosine in pediatrie suggereren dat bij kinderen, met name bij neonaten, de halfwaardetijd van flucytosine langer is dan bij volwassenen (4 vs 7 uur). In één neonatale farmacokinetische studie werd aangetoond dat de flucytosine halfwaardetijd twee keer zo lang was als dat gerapporteerd is bij volwassenen, hoewel de piekconcentraties gelijk waren. Daarbij benadert het distributievolume van flucytosine bijna het totale lichaamswatervolume als gevolg van zijn hoge oplosbaarheid. In een retrospectieve studie van 391 pediatrie patiënten was 65% van de flucytosine concentraties boven het normale gewenste bereik.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro onderzoek naar het mutagene potentieel van flucytosine waren negatief. Er zijn geen studies beschikbaar over het carcinogene potentieel van flucytosine.

Flucytosine is teratogeen en embryotoxisch bij ratten bij toediening in orale of parenterale dosis vanaf 40 mg / kg lichaamsgewicht per dag (240 mg/m² of 0,043 maal de dagelijkse dosis voor mensen).

De flucytosine metaboliet 5-fluorouracil is genotoxisch bij muizen en in vitro embryotoxisch en teratogeen

bij muizen en ratten, en is geclassificeerd als mogelijk teratogeen bij mensen. Misvormingen (afwijkingen in het zenuwstelsel, gehemelte, skelet, staarten, ledematen) traden op bij verschillende soorten (waaronder ratten en Syrische goudhamsters). Embryotoxische effecten (kleine foetus, resorptie) worden ook waargenomen in apen behandeld met 5-fluorouracil.

Zowel flucytosine en 5-fluorouracil passeren de placenta.

6. FARMACEUTISCHEGEDEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, tromethamine, zoutzuur ad pH 7,4, water voor infusie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Ancotil infusie-oplossing en amfotericine B zijn niet verenigbaar. Derhalve moet amfotericine B niet gemengd worden met Ancotil infusie-oplossing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Uitsluitend bij temperaturen tussen de 18°C en 25°C bewaren.
Bewaren beneden 18°C kan uitvlokking ten gevolge hebben. Gebruik het product dan niet meer.
Bewaren boven 25°C kan omzetting in het cytostaticum 5-fluoruracil bewerkstelligen (niet zichtbaar).

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

5 kleurloze glazen infusieflacons met butyl rubber stop met 250 ml oplossing.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ancotil, oplossing voor infusie 10 mg/ml RVG 08533

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 1981

Datum van verlenging van de vergunning: 20 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 en 5.2: 31 augustus 2022