

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ancotil 2.5 g/250 ml soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone da 250 ml contiene:
flucitosina 2,5 g

Eccipiente con effetti noti:
un flacone da 250 ml contiene 792 mg di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ancotil è indicato per il trattamento delle seguenti gravi infezioni provocate da ceppi sensibili di miceti patogeni:

- candidiasi generalizzata;
- criptococcosi;
- cromoblastomicosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Infusione endovenosa

La dose giornaliera raccomandata è di 37,5-50 mg/kg da ripetere ogni 6 ore, con una durata di infusione tra 20 e 40 minuti.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere determinata su base individuale. L'esito della terapia dipenderà dalla sensibilità del microrganismo infettante, dalla sua accessibilità e dalla sua suscettibilità ad Ancotil, così come dalle differenze nelle risposte individuali dei pazienti.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

Poiché Ancotil è escreto principalmente a livello renale, nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale le dosi devono essere somministrate ad intervalli maggiori in base ai valori della clearance della creatinina e secondo lo schema seguente:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (mg/kg)	Intervallo tra le singole dosi (ore)
Oltre 40	37,5 – 50	6
40-20	37,5 – 50	12
20-10	37,5 – 50	24
meno di 10	37,5 – 50	Determinare la concentrazione di flucitosina nel siero 12 ore dopo la prima dose. Somministrare le dosi successive ad intervalli adeguati per mantenere una concentrazione sierica terapeutica efficace di 25 - 50 µg/ml.

Pazienti dializzati

Ancotil viene eliminato in gran parte con l'emo dialisi e la dialisi peritoneale. Per tale motivo, nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la somministrazione di Ancotil deve essere ripetuta dopo ogni seduta.

Pazienti con insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica richiedono un monitoraggio accurato.

Anziani

Non sono stati effettuati studi specifici.

Si raccomanda particolare attenzione alla funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili non sono sufficienti a supportare raccomandazioni posologiche basate su evidenze nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati a termine o prematuri.

Ancotil non deve essere usato come trattamento di prima linea o in monoterapia nei pazienti pediatrici. Ancotil deve essere usato in combinazione con altri agenti antimicotici appropriati quando altri farmaci idonei non sono disponibili o probabilmente non efficaci.

4.3 Controindicazioni

Ancotil è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Somministrazione concomitante di inibitori irreversibili dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD), ad es. brivudina, sorivudina e i loro analoghi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- Assenza totale nota di attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD);
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Stato ematologico e funzionalità epatica

Lo stato ematologico e la funzionalità epatica (SGOT, SGPT e fosfatasi alcalina) devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento e successivamente regolarmente monitorati,

specialmente nelle fasi iniziali del trattamento (si raccomanda un controllo giornaliero durante la prima settimana di trattamento e successivamente due volte la settimana).

I pazienti con insufficienza epatica richiedono un monitoraggio particolarmente accurato.

Il prodotto deve essere somministrato con estrema prudenza nei pazienti con depressione midollare o discrasia ematica. Nei pazienti in trattamento con citostatici o in terapia immunosoppressiva la conta ematica deve essere monitorata più frequentemente a causa dell'alto rischio di danno ematologico.

Funzionalità renale e emodialisi

Poiché la flucitosina viene escreta esclusivamente a livello renale, prima e durante il trattamento con Ancotil deve essere valutata la funzionalità renale del paziente (preferibilmente mediante misurazione della clearance della creatinina).

Ancotil non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità renale nel caso in cui non sia possibile monitorarne la concentrazione plasmatica.

Poiché il 65-75% di Ancotil è escreto con l'emodialisi, nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la somministrazione di Ancotil deve essere ripetuta dopo ogni seduta.

Per l'adeguamento della dose, vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

La flucitosina ha una ristretta finestra terapeutica e sussiste il rischio di potenziale tossicità ad elevate concentrazioni sistemiche.

A causa della prolungata eliminazione di flucitosina nei pazienti pediatrici, specialmente nei neonati a termine e prematuri, la somministrazione di flucitosina potrebbe portare al superamento dei livelli sierici ottimali. A seconda della necessità, bisogna effettuare il monitoraggio dei livelli plasmatici di flucitosina in base alle linee guida locali (o nazionali) sul trattamento con antimicotici o aggiustamenti della dose, al fine di evitare eccessiva esposizione alla flucitosina.

L'emocromo e la funzionalità renale dovrebbero essere regolarmente controllati nei pazienti pediatrici durante il trattamento per monitorare la concentrazione della creatinina e la clearance.

Test di laboratorio

Misurazione della creatinina:

flucitosina può interferire con la determinazione enzimatica a due stadi della creatinina generando una azotemia falso positiva. Devono essere utilizzati altri metodi per la determinazione della creatinina. Flucitosina non interferisce con il test di Jaffe.

Test di sensibilità

Si raccomanda che le culture per l'identificazione dei ceppi ed i test di sensibilità vengano effettuate prima del trattamento e vengano di nuovo ripetute ad intervalli regolari durante la terapia.

Per i test di sensibilità è essenziale che i mezzi di cultura siano privi di antagonisti della flucitosina.

Livelli di flucitosina nel siero

I livelli 5-FC devono essere monitorati per aggiustare il dosaggio.

Il dosaggio deve assicurare il mantenimento di livelli sierici superiori a 25 µg/ml a causa dell'aumentato rischio di sviluppo di resistenza a basse concentrazioni.

L'esistenza prolungata di livelli sierici superiori a 100 µg/ml deve essere evitata a causa dell'aumento della tossicità ematologica.

Si consiglia di prelevare il sangue per il monitoraggio dei livelli sierici di Ancotil 2 ore dopo la somministrazione.

Deficit dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD)

Il 5-Fluorouracile è un metabolita della flucitosina. Il DPD è un enzima chiave coinvolto nel metabolismo e nell'eliminazione del 5-fluorouracile. Pertanto, il rischio di grave tossicità da farmaco aumenta quando si utilizza Ancotil in soggetti con deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) o in caso di contemporanea somministrazione di medicinali che sono potenti inibitori dell'enzima DPD, come brivudina, sorivudina e loro analoghi (vedere paragrafo 4.5).

Un intervallo di almeno 4 settimane deve intercorrere tra il trattamento con brivudina, sorivudina e loro analoghi e l'inizio della terapia con Ancotil.

In caso di tossicità da farmaco certa o sospetta, si può valutare una determinazione dell'attività di DPD. In caso di tossicità sospetta da farmaco, è opportuno valutare di sospendere il trattamento con Ancotil.

Contracezione in uomini e donne

La flucitosina è parzialmente metabolizzata a 5-fluorouracile, che è genotossico e considerato un potenziale teratogeno per l'uomo. Le donne in età fertile in trattamento devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per il mese successivo alla fine del trattamento. I pazienti maschi (o le loro partner donne in età fertile) devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per i tre mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Tossicità da farmaco

In caso di tossicità sospetta da farmaco, si deve prendere in considerazione di sospendere il trattamento e di adottare misure adeguate.

Livello sierico di fenitoina

I pazienti che assumono contemporaneamente fenitoina e Ancotil devono essere monitorati regolarmente per l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 792 mg di sodio per flacone, equivalenti al 40% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS.

La dose massima giornaliera di questo prodotto (14 g di flucitosina calcolati considerando 200 mg/Kg di flucitosina e un peso corporeo di 70 Kg) contiene 4,4 g di sodio, equivalenti al 220% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS.

Ancotil è considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

C'è un'evidenza contraddittoria riguardo l'interazione tra flucitosina e citarabina (citostatico citosina). L'effetto antimicotico della flucitosina potrebbe essere indebolito dalla citarabina. Se i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente è richiesto un accurato monitoraggio dei livelli nel sangue.

La terapia combinata di Ancotil e amfotericina B ha un effetto sinergico che può aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Brivudina, sorivudina e analoghi sono potenti inibitori dell'enzima DPD, un enzima coinvolto nel metabolismo del fluorouracile (vedere paragrafo 4.4). Dal momento che il fluorouracile è un metabolita della flucitosina, la somministrazione concomitante di questi medicinali e Ancotil è controindicata (vedere paragrafi 4.3).

Deve essere usata cautela in caso di somministrazione contemporanea con agenti mielosoppressori, a causa di un potenziale rischio di aumentata tossicità.

Nei pazienti trattati con fenitoina è necessario monitorarne le concentrazioni plasmatiche per il rischio di sovradosaggio indotto da flucitosina.

La somministrazione concomitante di flucitosina e sostanze nefrotossiche richiede un estremamente accurato monitoraggio della funzionalità renale. I medicinali che interferiscono con la filtrazione glomerulare prolungano l'emivita della flucitosina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione in uomini e donne

La flucitosina è parzialmente metabolizzata a 5-fluorouracile, che è genotossico e considerato un potenziale teratogeno per l'uomo. Le donne in età fertile in trattamento devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per il mese successivo alla fine del trattamento. I pazienti maschi (o le loro partner donne in età fertile) devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per i tre mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

In studi sugli animali la flucitosina e uno dei suoi metaboliti (5-fluorouracile) hanno mostrato una tossicità riproduttiva (teratogenicità ed embriotossicità) (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo la flucitosina attraversa la placenta. Sono disponibili dati molto limitati sull'utilizzo della flucitosina in donne gravide. Pertanto un effetto dannoso della flucitosina sull'embrione/feto non può essere escluso, specialmente durante il primo trimestre. Di conseguenza Ancotil non deve essere utilizzato durante la gravidanza e in donne fertili senza l'uso di un contraccettivo a meno che non strettamente necessario in caso di infezioni che mettono in pericolo di vita e in caso di mancanza di un trattamento alternativo efficace.

Se Ancotil è somministrato in gravidanza, la paziente deve essere avvisata del rischio teratogeno di Ancotil, e deve essere eseguito un attento monitoraggio prenatale e postnatale. In caso di somministrazione fino al parto, in virtù del profilo di sicurezza di flucitosina, deve essere eseguito un monitoraggio neonatale (ematologico ed epatico).

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla secrezione della flucitosina nel latte materno. L'allattamento con latte materno è controindicato durante il trattamento con flucitosina (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ancotil non altera la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di flucitosina sono classificati per classe sistemica organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: alterazioni ematologiche, soprattutto anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: ipersensibilità.

Disturbi psichiatrici

Non nota: stato confusionale, allucinazione.

Patologie del sistema nervoso

Non nota: cefalea, stupore.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: vertigine.

Patologie gastrointestinali

Non nota: nausea, vomito, diarrea.

Esami diagnostici

Non nota: enzima epatico aumentato.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: eruzione cutanea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non si conoscono casi di sovradosaggio volontario di Ancotil. Nei casi di sovradosaggio relativo, causati da disfunzioni renali esiste, nei pazienti predisposti, un maggior rischio di comparsa di effetti secondari sia come frequenza che gravità. Questi effetti secondari sono comunque di regola rapidamente reversibili con opportuni aggiustamenti posologici o con l'interruzione del trattamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antimicotici per uso sistemico, flucitosina, codice ATC: J02AX01.

Ancotil è attivo in vivo e in vitro contro Candida, Cryptococcus ed Aspergillus e contro gli agenti della cromoblastomicosi. Dopo essere stato assorbito dalle cellule patogene, viene trasformato in 5-fluoro-uracile, al quale è dovuta l'attività antimicotica.

La maggior parte dei ceppi di miceti isolati in Europa da pazienti non ancora trattati con Ancotil (93% dei casi di candidiasi, oltre il 96% dei casi di criptococcosi) si è rivelata sensibile alla flucitosina.

La concentrazione minima inibente nei confronti di questi microorganismi è generalmente compresa fra 0,03 e 12,5 µg/ml.

Una resistenza alla flucitosina può svilupparsi, in corso di trattamento con Ancotil, in ceppi inizialmente sensibili. È perciò consigliabile eseguire test di sensibilità all'inizio della terapia e ad intervalli regolari durante la terapia stessa: a tale scopo è assolutamente necessario utilizzare mezzi di coltura esenti da antagonisti, quali ad esempio i terreni colturali descritti da Scholer (Mycosen,13,179-188,1970) e Shadomy (Appl.Microbiol.,17, 871-877, 1969).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita della flucitosina è di 5 ore. Essa diffonde bene nei liquidi biologici, compreso il liquido cefalorachidiano.

Nei soggetti con funzionalità renale normale, la flucitosina viene eliminata principalmente per via renale: l'escrezione avviene per filtrazione glomerulare senza assorbimento o secrezione tubulare. In media il 90% della dose somministrata viene eliminata con le urine nel giro di 48 ore, in forma pressoché totalmente immodificata.

Piccolissime quantità sono state ritrovate nelle feci.

I limitati dati a disposizione sulle proprietà farmacocinetiche della flucitosina nei pazienti pediatrici suggeriscono che nei bambini, soprattutto nei neonati, l'emivita della flucitosina è più lunga che negli adulti (4 ore rispetto a 7 ore). Uno studio di farmacocinetica nei neonati ha dimostrato che l'emivita della flucitosina era il doppio di quella riportata negli adulti, anche se le concentrazioni di picco erano paragonabili. Inoltre, il volume di distribuzione della flucitosina si avvicina al volume totale dell'acqua corporea a causa della sua alta solubilità. In uno studio retrospettivo di 391 pazienti pediatrici, il 65% delle concentrazioni minime di flucitosina eccedeva il normale intervallo di riferimento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta della flucitosina per os è stata valutata nel ratto, nel topo e nel coniglio.

La DL50 nel topo e nel ratto è >4000 mg/kg; nel coniglio >300 mg/kg.

La tossicità cronica è stata valutata somministrando per os a cani dosaggi giornalieri fino a 500 mg/kg per 4 settimane: è stata riscontrata lieve anemia accompagnata o meno da leucopenia; la somministrazione per os a scimmie cebus di dosaggi giornalieri fino a 400 mg/kg per 13 settimane non ha determinato manifestazioni patologiche.

La somministrazione ripetuta nella ratta gravida ha provocato danni fetali. Non sono stati dimostrati fenomeni analoghi nel topo.

Studi in vitro sul potenziale mutageno della flucitosina sono risultati negativi. Non sono disponibili studi sul potenziale carcinogeno di Ancotil.

La flucitosina è risultata teratogena ed embriotossica nei ratti quando somministrata per via orale o parenterale a partire da dosi pari a 40 mg/kg di peso corporeo (240 mg/m² o 0,043 volte la dose giornaliera nell'uomo).

Il 5-fluorouracile è un metabolita della flucitosina genotossico nei topi ed in vitro, embriotossico e teratogeno in topi e ratti, ed è classificato come un possibile teratogeno nell'uomo. Si sono verificate malformazioni (difetti nel sistema nervoso, palato, scheletro, code, arti) in diverse specie (inclusi ratti e criceti Siriani dorati).

Gli effetti embriotossici (feto piccolo, riassorbimento) sono stati osservati in scimmie trattati con 5-fluorouracile.

Sia la flucitosina sia il 5-fluorouracile attraversano la placenta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo, sodio cloruro, acido cloridrico (per la correzione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

La soluzione di Ancotil infusione endovenosa non deve essere miscelata con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare tra 18 e 25°C.

- La conservazione al di sotto dei 18°C può determinare la formazione di un precipitato. Non utilizzare in caso di formazione di precipitato.
- La conservazione al di sopra dei 25°C può far trasformare la flucitosina in 5-fluorouracile, citostatico.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro, chiuso con tappo perforabile di materiale elastomero ancorato al flacone mediante ghiera metallica anulare che ne impedisce l'apertura.

I flaconi sono racchiusi in un contenitore di polistirolo, a sua volta racchiuso in un astuccio di cartone, assieme al foglietto illustrativo.

Ancotil flaconi da 250 ml per infusione endovenosa

5 flaconi (250 ml) di soluzione per infusione e.v. all'1% (pari a flucitosina 2,5 g.).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ancotil 5 flaconi da 250 ml

AIC n°: 024753028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 1987

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco