

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ancotil 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg flucytosin

Hjälpämne med känd effekt: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sepsis, meningit, endokardit samt även allvarliga urinvägsinfektioner, intraluminära infektioner i ventrikeln (svampmagar), ögoninfektioner och pulmonära infektioner förorsakade av stammar känsliga för flucytosin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Standarddosen för barn och vuxna är 10–20 ml/kg per dag. Vid normal njurfunktion uppdelas dosen på 4 doseringstillfällen med 6 timmars mellanrum som snabb intravenös infusion (20–40 min).

Den lägre dosnivån är vanligen tillräcklig vid candidiasis i urinvägarna och kromoblastomykos, medan den högre dosnivån krävs vid behandling av kryptococcosis samt vid sepsis och meningit orsakad av *Candida* spp. Högre doser än 20 ml/kg per dag (i undantagsfall 30 ml/kg per dag) kan vara nödvändiga vid endokarditer orsakade av *Candida* spp. Behandlingstidens längd beror på infektionens art och svårighetsgrad och varierar från några veckor till flera månader.

Vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2) skall dosen anpassas individuellt enligt följande schema:

Serumkoncentration

Serumkoncentrationen av flucytosin vid steady state ska vara i medeltal 35–70 mikrog/ml. Lägre koncentration kan vara tillräckligt för mer känsliga stammar. Känsligheten *in vitro* för de flesta känsliga stammar ligger på en lägsta inhibitorisk koncentration på mellan 10 och 25 mikrog/ml. Dosen ska dock säkerställa att serumkoncentration över 25 mikrog/ml upprätthålls på grund av den ökade risken för utveckling av resistens vid lägre koncentration.

Serumkoncentration över 100 mikrog/ml under längre tid ska undvikas på grund av risk för benmärgstoxicitet.

Koncentrationen av flucytosin ska monitoreras för justering av dosen enligt ovanstående rekommendationer. Blodprov för monitorering av blodnivåer av Ancotil bör tas 2 timmar efter given dos och strax före start av nästa infusion.

Kreatinin clearance	Dosering
>40 ml/min	Standarddos
40–20 ml/min	5 ml/kg kroppsvikt var 12:e timme
20–10 ml/min	2,5 ml/kg kroppsvikt var 24:e timme
<10 ml/min	5 ml/kg kroppsvikt, därefter ges ytterligare doser vid behov så att en serumnivå >200 mikromol/l (ca 25 mikrogram/ml) upprätthålls.

Behandlingskontroll

Regelbunden kontroll av blodvärden och leverfunktion rekommenderas. Kreatininclearance skall bestämmas innan behandlingen insätts och doseringen anpassas enligt ovanstående doseringsschema. Under behandlingen bör regelbunden kontroll av flucytosinnivån i serum göras.

Patienter under hemodialys

Flucytosin filtreras och utsöndras under hemodialys vilket gör att Ancotil-dosen måste upprepas efter hemodialystillfället.

Vid hemodialys ska under inga omständigheter den initiala engångsdosen upprepas innan nästa dialystillfälle (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noggrant avseende ASAT, ALAT och ALP (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns inte tillräckligt med tillgängliga data för att stödja evidensbaserade dosrekommendationer för barn, inklusive nyfödda och prematurt födda.

Flucytosin ska inte användas i första hand eller som monoterapi hos barn. Flucytosin ska användas i kombination med annan passande antifungal behandling när andra lämpliga läkemedel inte är tillgängliga eller troligtvis inte är effektiva.

Nyfödda

Dosen till nyfödda bör beräknas på samma sätt som till vuxna och större barn. Sannolikheten för låg njurfunktion på grund av låg ålder eller nefrotoxisk behandling är hög, vilket kan leda till förlängd halveringstid. Därför ska serumnivåerna av flucytosin följas mycket noggrant och dosen justeras för att uppnå rekommenderade nivåer. Vid nedsatt njurfunktion ska doseringsintervallet förlängas (enligt rekommendation för vuxna och större barn). Vid serumnivåer över de rekommenderade trots normal njurfunktion ska dosen reduceras men doseringsintervallet hållas oförändrat (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika studier har utförts på användning av Ancotil till äldre patienter men dokumenterad användning tyder på att dosbehov och biverkningsprofil överensstämmer med vad som gäller för yngre patienter. Njurfunktion ska särskilt beaktas hos äldre patienter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist) (se avsnitt 4.4).
- Samtidig administrering av Ancotil med irreversibla hämmare av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) t.ex. brivudin, sorivudin och deras analoger (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Samtidig användning av flucytosin och kombinationen tegafur/gimeracil/oteracil (varav tegafur är en prodrug av 5-fluorouracil och gimeracil en reversibel DPD-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Flucytosin har ett smalt terapeutiskt fönster och det finns risk för potentiell toxicitet vid höga systemkoncentrationer.

På grund av förlängd eliminering av flucytosin hos barn, särskilt hos nyfödda och prematurt födda, kan administrering av flucytosin leda till att de optimala serumnivåerna överskrids.

För att undvika för hög exponering av flucytosin är det viktigt att plasmakoncentrationerna av flucytosin monitoreras och att dosjusteringar, vid behov, görs enligt lokala (eller nationella) antifungala behandlingsriktlinjer.

Blodvärde och njurfunktion bör kontrolleras regelbundet hos barn under behandlingen för att monitorera kreatininkoncentration och clearance.

Resistensbestämning

Det rekommenderas att odling görs för att identifiera stammar och att deras känslighet för flucytosin bestäms innan behandlingen, samt att detta upprepas med regelbundna intervall under behandlingen. Behandlingen kan dock startas innan testresultatet är känt (se avsnitt 5.1).

Hematologisk status och leverfunktion

Hematologisk status och leverfunktion (ASAT, ALAT och alkaliskt fosfatas) ska fastställas innan behandlingen påbörjas och regelbunden monitorering rekommenderas, särskilt i början av behandlingen (dagligen under behandlingens första vecka, och två gånger i veckan därefter).

Patienter med nedsatt leverfunktion kan behandlas med flucytosin men särskild övervakning krävs (se avsnitt 4.2).

Försiktighet skall iakttas vid behandling av patienter som har annan pågående terapi eller sjukdom som påverkar benmärgen eller bloddyskrasi. Hos patienter som genomgår behandling med cytostatika eller immunsupprimerande behandling ska blodbilden följas oftare på grund av hög risk för hematologisk skada.

In vitro-aktiviteten av flucytosin är uttalat hämmad i komplexa eller semisyntetiska media, varför odling och resistensbestämning skall utföras på Bacto Yeast Morphology Agar eller likvärdigt medium.

Njurfunktion och hemodialys

Flucytosin utsöndras enbart via njurarna. Patientens njurfunktion ska därför fastställas innan och under behandling med Ancotil (företrädesvis genom bestämning av endogent kreatininclearance). Om nödvändigt ska dosen justeras (se avsnitt 4.2).

Flucytosin kan interferera med den enzymatiska två-stegsbestämningen av kreatinin, vilket kan resultera i falskt förhöjda kreatininnivåer. Andra metoder för kreatininbestämning ska användas. Flucytosin har ingen inverkan på Jaffes reaktion.

Ancotil ska inte användas till patienter med nedsatt njurfunktion om det inte finns möjlighet att följa serumkoncentrationen av läkemedlet.

Ancotil utsöndras vid hemodialys till 65 – 75 %. Till patienter som genomgår hemodialys ska Ancotil-dosen därför administreras igen efter varje hemodialys tillfälle (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist)

5-fluorouracil är en metabolit av flucytosin. DPD är ett nyckelenzym involverat i metabolismen och elimineringen av 5-fluorouracil. Risken för allvarlig läkemedelstoxicitet är därför förhöjd om Ancotil används av personer med dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist).

Nukleosidanaloger som brivudin och sorivudin är potenta hämmare av DPD och kan därför orsaka drastiska förhöjningar av fluorouracilplasmanivåerna. Därför ska ett uppehåll på minst fyra veckor

göras mellan behandling med brivudin, sorivudin eller deras analoger och efterföljande administrering av Ancotil.

Tegafur/gimeracil/oteracil

Ett uppehåll på minst 7 dagar ska göras mellan behandling med kombinationen tegafur/gimeracil/oteracil och start av behandling med Ancotil (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Fastställande av DPD-aktiviteten kan övervägas om läkemedelstoxicitet har bekräftats eller misstänks. Vid misstänkt läkemedelstoxicitet bör det övervägas att avsluta behandlingen med Ancotil.

Läkemedelstoxicitet

Vid misstänkt läkemedelstoxicitet bör man överväga att avbryta behandlingen med Ancotil och vidta lämpliga åtgärder.

Fenytoinkoncentration i plasma

Patienter som erhåller samtidig behandling med fenytoin och Ancotil bör regelbundet kontrolleras för ökade nivåer fenytoin i plasma.

Antikonception hos män och kvinnor

Flucytosin metaboliseras delvis till 5-fluorouracil som är genotoxiskt och anses vara potentiellt teratogent hos människa. Kvinnor i fertil ålder som behandlas med flucytosin måste använda effektiva preventivmedel under behandlingsperioden och 6 månader därefter. Vid nedsatt njurfunktion bör preventivmedelstiden förlängas med ytterligare två månader.

Manliga patienter (eller deras kvinnliga partner i fertil ålder) måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och tre månader därefter (se avsnitt 4.6). Vid nedsatt njurfunktion bör preventivmedelstiden förlängas med ytterligare två månader.

Detta läkemedel innehåller 792 mg natrium per flaska (250 ml), motsvarande 40 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Natriuminnehållet per dos beror på beräknad mängd Ancotil infusionslösning. Den maximala dygnsdosen för detta läkemedel (14 g flucytosin, beräknat med 200 mg/kg flucytosin och en kroppsvikt på 70 kg) innehåller 4,4 g natrium, motsvarande 220 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för vuxna. Ancotil anses ha högt saltinnehåll. Detta ska särskilt beaktas för de patienter som ordinerats en saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Brivudin, sorivudin och deras analoger

Brivudin, sorivudin och deras analoger är potenta hämmare av DPD, ett fluorouracilmetaboliserande enzym. Eftersom fluorouracil är en metabolit till flucytosin är samtidig administrering av dessa läkemedel och Ancotil kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ett uppehåll på minst fyra veckor bör göras mellan behandling med brivudin, sorivudin eller deras analoger och efterföljande administrering av Ancotil.

Tegafur/gimeracil/oteracil

Samtidig användning av kombinationen tegafur/gimeracil/oteracil (varav tegafur är en prodrug av 5-fluorouracil och gimeracil en reversibel DPD-hämmare) och flucytosin är kontraindicerat eftersom det kan leda till ytterligare toxicitet (se avsnitt 4.3). Ett uppehåll på minst 7 dagar ska göras mellan behandling med kombinationen tegafur/gimeracil/oteracil och start av behandling med Ancotil.

Myelosuppressiva läkemedel

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av myelosuppressiva läkemedel och Ancotil på grund av potentiell risk för ökad toxicitet.

Fenytoin

Ökade nivåer av fenytoin i plasma har rapporterats vid samtidig administrering av fenytoin och intravenös fluorouracil, vilket har lett till symptom av fenytoinintoxikation (se avsnitt 4.4). Detta är relevant för Ancotil eftersom flucytosin metaboliseras till fluorouracil. Även om administrering av Ancotil ger mycket lägre plasmakoncentrationer av fluorouracil kan denna interaktion inte uteslutas. Noggrann monitorering av plasmafenytionkoncentrationer krävs därför vid samtidig administrering.

Cytarabin

Motsägelsefulla data för en interaktion mellan flucytosin och cytarabin (cytostatiskt cytosin) föreligger. Den antimykotiska effekten av flucytosin kan försämrats av cytarabin. Om dessa läkemedel ges samtidigt krävs strikt monitorering av blodnivåerna.

Nefrotoxiska substanser

Samtidig administrering av flucytosin och nefrotoxiska substanser kräver mycket noggrann övervakning av njurfunktionen. Läkemedel som påverkar glomerulär filtration förlänger flucytosins halveringstid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Flucytosin metaboliseras delvis till 5-fluorouracil som är genotoxiskt och anses vara potentiellt teratogent hos människa (se avsnitt 5.3, Prekliniska data).

Kvinnor i fertil ålder som behandlas med flucytosin måste använda effektiva preventivmedel under behandlingsperioden och 6 månader därefter. Vid nedsatt njurfunktion bör preventivmedelstiden förlängas med ytterligare två månader.

Manliga patienter (eller deras kvinnliga partner i fertil ålder) måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och tre månader därefter (se avsnitt 5.3). Vid nedsatt njurfunktion bör preventivmedelstiden förlängas med ytterligare två månader.

Graviditet

I djurstudier har flucytosin och en av dess metaboliter (5-fluorouracil) visat reproduktionstoxicitet (teratogenicitet och embryotoxicitet) (se avsnitt 5.3).

Flucytosin passerar human placenta. Det föreligger endast begränsade data för användning av flucytosin hos gravida kvinnor. Negativa effekter på embryo/foster kan inte uteslutas, särskilt inte under första trimestern. Ancotil ska därför inte användas under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel annat än om absolut nödvändigt på grund av en livshotande infektion då ingen lämplig alternativ behandling finns att tillgå.

Om Ancotil administreras under graviditet ska patienten informeras om den teratogena risken samt noggrann pre- och postnatal övervakning initieras. Med tanke på flucytosins säkerhetsprofil ska övervakning (hematologisk och hepatisk) av den nyfödda utföras om administrering sker fram till förlossningen.

Amning

Uppgift saknas om flucytosin passerar över i modersmjölk. Amning är kontraindicerat under behandling med flucytosin (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Omkring 10 % av de patienter som behandlas med Ancotil får biverkningar vilka främst påverkar gastrointestinalkanalen, levern och benmärgen. Allvarliga biverkningar kan förekomma vid förhöjda

serumkoncentrationer av flucytosin t.ex. vid njurinsufficiens om dosen inte justeras i förhållande till den reducerade njurkapaciteten.

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	
	Sällsynta	Hematologiska förändringar såsom anemi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni och trombocytopeni beroende på eventuellt förhöjda serumnivåer. Benmärgstoxicitet inkl. agranulocytos, eosinofili.
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktion (t ex Lyell's syndrom).
Psykiska störningar	Mindre vanliga	
	Sällsynta	Förvirring. Hallucinationer.
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Konvulsioner, perifer neuropati, sederig.
Hjärtat	Sällsynta	Kardiotoxicitet, ventrikulär dysfunktion.
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkning, diarré.
	Sällsynta	Tarmskador och perforationer.
Lever och gallvägar	Vanliga	
	Sällsynta	Nedsatt leverfunktion, reversibel förhöjning av serumtransaminaser. Levercellsnekros med fatal utgång.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag.

Laboratorievärden: Förhöjda värden av alkaliska fosfataser och/eller transaminaser i serum. De hematologiska och hepatiska biverkningarna är i regel reversibla vid dosreducering eller seponering.

De flesta biverkningar förekommer under behandlingens första två till tre veckor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Begränsad erfarenhet föreligger av överdosering med Ancotil.

Symtom: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, förvirring, yrsel, och hallucinationer.

Blodbildsförändringar, särskilt leukopeni och trombocytopeni och förhöjda leverenzymnivåer i serum.

Behandling: Det finns ingen specifik antidot. Toxiska effekter som illamående, kräkning, diarré, benmärgspåverkan och förhöjda levertransaminaser är vanligtvis fullständigt reversibla när behandlingen avslutats. Ventrikeltömning, peroral tillförsel av aktivt kol eller natriumsulfat som laxativ kan förebygga ytterligare absorption efter intag av Ancotil för oralt bruk. Forcerad diures är indicerat så snart som möjligt. Hemodialys kan övervägas och ger ett snabbt fall i serumkoncentrationerna av Ancotil. I övrigt rekommenderas symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, exkl. griseofulvin, ATC-kod J02AX01

Ancotil innehåller flucytosin (5-FC), ett fluorsubstituerat pyrimidinderivat med antimykotisk effekt som uppvisar fungistatisk eller fungicid aktivitet genom att interferera med protein- och DNA-syntes. I motsats till mammalieceller absorberar mykotiska celler flucytosin selektivt via cytosinpermeas. Det deamineras till 5-fluorouracil som inkorporeras i cellulärt RNA där det inducerar en defekt proteinbiosyntes. I tillägg hämmas DNA-syntesen genom att 5fluorouracil blockerar tymidylatsyntesen.

Flertalet stammar som isolerats i samband med infektioner förorsakade av *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Torulopsis glabrata*, *Aspergillus* spp och vid kromoblastomykos har visat sig vara känsliga för flucytosin. Full känslighet föreligger vid MIC-värden <100 mikromol/l (ca 12,5 mikrogram/ml). Vissa stammar kan utveckla resistens under behandling (exempelvis *Aspergillus* spp.). Undersökning av känsligheten rekommenderas därför före och under en längre tids behandling.

Antimykotisk aktivitet

En *in vitro*-studie av känsligheten för flucytosin i cirka 8 800 kliniska *Candida*-isolat enligt NCCLS-riktlinjer (The National Committee for Clinical Laboratory Standards) visade att de fyra vanligaste *Candida*-arterna (*C albicans*, *C glabrata*, *C parapsilosis* och *C tropicalis*) är extremt känsliga (MIC varierade från 0,12 mikrog/ml till 1 mikrog/ml för 90 % av stammarna).

Primär resistens har observerats hos vissa svampar. Det förekommer dock i mycket sällsynta fall för *Candida* spp. (95 % känsliga, 2 % intermediärt, 3 % resistent), förutom *C. krusei* (5 % känsliga, 67 % intermediärt, 28 % resistent).

Sekundär resistens kan utvecklas, särskilt vid monoterapi med flucytosin. Stammar som initialt är känsliga för Ancotil kan bli resistent under behandling. Därför rekommenderas resistensbestämning innan och under behandlingen.

I modern terapi av generella svampinfektioner användes ofta kombination av flucytosin och amfotericin B (se 6.6 Anvisningar för användning och hantering).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Ancotil distribueras i hög grad till vävnad och kroppsvätskor (inklusive cerebrospinalvätska).

Distributionsvolymen varierar mellan 0,5 och 1,0 l/kg. Plasmaproteinbindningen är minimal (<5%) och läkemedlet kan därför enkelt avlägsnas med hemodialys. I stort sett hela den tillförda mängden i

en engångsdos kan avlägsnas med hemodialys. Det är därför nödvändigt att ge en hel dos igen efter varje hemodialysstillfälle.

Koncentrationen i urin av Ancotil kan vara mellan 10 och 100 gånger högre än plasmakoncentrationen hos patienter med normal njurfunktion.

Metabolism

Det finns data som visar att flucytocin i liten mängd metaboliseras till 5-fluorouracil *in vivo*.

Eliminering

Plasmahalveringstiden är 3-6 timmar hos patienter med normal njurfunktion men detta värde ökar vid njursvikt (30-250 timmar). Utsöndring sker nästa uteslutande genom glomerulär filtrering. Mer än 90 % av administrerad dos utsöndras oförändrat i urinen oberoende av administreringsväg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: En farmakokinetisk studie på 2 dialyspatienter med nedsatt njurfunktion påvisade en ackumulering av den givna dosen, trots att betydande mängd eliminerades under varje dialysperiod på ca 6 timmar. Dialysatorclearance *in vivo* beräknades till 128 ml/min. Då väsentliga mängder avlägsnas under dialys måste omdosering göras efter dialys.

En annan farmakokinetisk studie har genomförts på 7 patienter med akut njursvikt som stod på kontinuerlig hemofiltration med ett högfluxmembran. Patienterna gavs en intravenös laddningsdos på 2500 mg flucytosin. Den genomsnittliga halveringstiden var $20,4 \pm 7,6$ timmar (intervall: 15,9 till 37,2 timmar). Spridningen i halveringstiden var stor och kan relateras till filtrationshastigheten.

Filtrationshastigheten var i genomsnitt $16,3 \pm 5,2$ ml/min och samtidig flucytosin-clearance genom membranet var $15,8 \pm 4,8$ ml/min. Således uppgick eliminationen av flucytosin från plasma via kontinuerlig hemofiltration till 97,5 % av filtrationshastigheten.

Pediatrisk population: Den begränsade data som finns tillgänglig gällande farmakokinetiska egenskaper hos barn tyder på att halveringstiden av flucytosin är längre hos barn, särskilt nyfödda, än hos vuxna (4 vs 7 timmar). En farmakokinetisk studie utförd på nyfödda visade att halveringstiden för flucytosin var dubbelt så lång som hos vuxna, trots att maxkoncentrationer var jämförbara. Dessutom uppskattas distributionsvolymen till att motsvara den totala volymen kroppsvätska på grund av flucytosins höga löslighet. I en retrospektiv studie med 391 barn, överskred 65 % av dalvärdena för flucytosin det normala referensintervallet.

Nyfödda: I en studie med 13 nyfödda (27 ± 5 veckor (intervall 24-40 veckor) efter oral dosering 50 mg/kg/dag fann man en genomsnittlig halverings tid på 7,4 timmar (intervall 3,4-34 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

In vitro-undersökningar av den mutagena potentialen av flucytosin var negativa.

Inga studier finns tillgängliga vad gäller carcinogen potential. Flucytosin har visat sig vara teratogen och embryotoxiskt i råtta vid orala eller parenterala doser på 40 mg/kg kroppsvikt per dag och däröver (240 mg/m^2 eller 0,043 gånger dygnsdosen som används till människa). Flucytosins metabolit 5-fluorouracil har visats vara genotoxisk i mus och *in vitro*, embryotoxisk och teratogen i mus och råtta och klassificerad som möjlig human teratogen. Missbildningar har inträffat (defekter i nervsystemet, gommen, skelett, svans, lemmar) hos flera arter (inklusive råtta och syriansk guldhamster).

Embryotoxiska effekter (litet foster, resorption) har också noterats hos apa som behandlats med 5-fluorouracil. Både flucytosin och 5-fluorouracil passerar placentan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, trometamin, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ancotil skall endast förvaras vid 18°C – 25°C

Vid förvaring under 18°C kan utfällning ske.

Vid förvaring över 25°C kan omvandling till 5-fluorouracil ske.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Infusionsflaska av glas á 250 ml i förpackningar om 5 st.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion samt övrig hantering

Ancotil infusionslösning kan ges samtidigt med andra infusionslösningar som innehåller natriumklorid för infusion (9 mg/ml), glukos för intravenös infusion (50 mg/ml) eller natriumklorid (1,8 mg/ml) och glukos (40 mg/ml) intravenös infusion.

Vid vissa typer av svampinfektioner, t ex meningoencefaliter, endokarditer och infektioner i ögats glaskropp, kan kombinationsbehandling med Ancotil infusionsvätska och amfotericin B övervägas. På grund av inkompatibilitet (utfällning) bör dock samtidig administrering i samma ven undvikas. Om samma infusionsset används, bör detta sköljas noga med glukoslösning mellan infusionerna.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatri AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9337

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1978-06-09/2007-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-14