Анкотил



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инфузий прозрачный, бесцветный или практически бесцветный, допускается присутствие кристаллического осадка, который растворяется при нагревании флакона до 80°C не более 30 мин.

	1 мл	**1 фл.**
флуцитозин (5-ФЦ)	10 мг	2.5 г

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, трометамол, хлороводородная кислота 25% (до pH 7.4), вода д/и.

250 мл - флаконы бесцветного стекла (5) - контейнеры из пенопласта (1) - коробки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат, фторированный пиримидин. В клетках чувствительных возбудителей флуцитозин посредством специфической цитозиндезаминазы дезаминируется до 5-фторурацила, который встраивается в РНК возбудителя вместо урацила, нарушая тем самым синтез белка. Кроме того, подавляется активность тимидилатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза ДНК гриба.

In vivo и in vitro препарат оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие в отношении дрожжевых грибов, возбудителей криптококкоза и хромобластомикоза. При аспергиллезе Анкотил проявляет фунгистатическую активность.

Минимальная подавляющая концентрация - 0.03-12.5 мг/л.

При лечении Анкотилом у первоначально чувствительных к нему штаммов постепенно может выработаться устойчивость, поэтому определение чувствительности следует проводить до и во время лечения (используют тесты и соответствующие питательные среды, свободные от антагонистов, рекомендуют дисковые тесты с 5-ФЦ).

Фармакокинетика

Распределение

Препарат хорошо распределяется в тканях и жидких средах организма, также диффундирует в спинномозговую жидкость. V_d после в/в введения составляет 0.8 л/кг. Связывание с белками плазмы низкое и составляет 2-4%. Концентрация препарата в спинномозговой и перитонеальной жидкостях составляет примерно 75% от уровня концентрации в сыворотке.

Метаболизм

Небольшое количество флуцитозина дезаминируется в 5-фторурацил.

Выведение

90% дозы флуцитозина выводится почками в неизмененном виде (клубочковая фильтрация). У взрослых и детей с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ составляет 3-6 ч. При нормальной функции почек концентрация вещества в моче всегда гораздо выше, чем в сыворотке.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Поскольку Анкотил выводится почками практически в неизмененном виде, при нарушениях почечной функции увеличивается $T_{1/2}$.

$T_{1/2}$ у недоношенных детей составляет 6-7 ч.

Показания к применению:

Анкотил применяется для лечения системных инфекций, вызванных дрожжевыми и другими грибковыми возбудителями, чувствительными к воздействию препарата:

— генерализованный кандидоз;

— криптококкоз;

— хромобластомикоз;

— аспергиллез (только в сочетании с амфотерицином В);

— инфекции, вызываемые грибами Torulopsis glabrata и Hansenula.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к флуцитозину или другим компонентам препарата (в т.ч. в анамнезе).

Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в капельно; допустимо прямое в/в введение через центральный венозный катетер или введение посредством перитонеальной инфузии.

Рекомендуемая суточная доза для **взрослых и детей** составляет 200 мг/кг массы тела, разделенная на 4 дозы, вводимые в течение 24 ч.

Для *лечения кандидоза мочевыводящих путей* суточная доза составляет 100 мг/кг.

Для пациентов с *заболеваниями, вызванными высокочувствительными к препарату возбудителями,* может оказаться достаточным введение суточной дозы 100-150 мг/кг. При этом введение меньшей дозы тоже оказывает достаточный эффект.

Стандартная разовая доза составляет 37.5-50 мг/кг массы тела и вводится посредством коротких вливаний (20-40 мин) при условии обеспечения водного баланса в организме больного. При нормальной функции почек интервалы между процедурами - 6 ч.

Продолжительность лечения составляет 1 неделю.

При *острых инфекциях (кандидамикотический сепсис)* продолжительность лечения составляет 2-4 недели.

В *подострых и хронических случаях* требуется, как правило, более продолжительное лечение, причем рекомендуется комбинированное применение Анкотила и амфотерицина В.

При *лечении криптококкового менингита* продолжительность курса лечения составляет не менее 4 мес.

При **нарушении функции почек** следует назначать меньшие дозы и увеличивать интервалы между процедурами.

Клиренс креатинина	Интервалы между введением разовых доз 50 мг/кг массы тела (высшая разовая доза)
>40 мл/мин	6 ч
40-20 мл/мин	12 ч
20-10 мл/мин	24 ч

При **КК менее 10 мл/мин** следует определить сывороточную концентрацию флуцитозина через 12 ч после введения первой дозы. При введении последующих доз препарата уровень концентрации флуцитозина в сыворотке должен поддерживаться в диапазоне 25-50 мкг/мл и не должен превышать 80 мкг/мл.

Флуцитозин эффективно удаляется из организма методами гемодиализа, перитонеального диализа и гемофильтрации. При проведении этих процедур достигается клиренс, приблизительно равный клиренсу креатинина. Продолжительность курса терапии определяется индивидуально.

Доза для **новорожденных** рассчитывается так же, как для взрослых и детей. При этом следует учитывать большую вероятность несовершенства функции почек, присущей этому возрасту, либо являющуюся следствием проведения токсической для почек терапии.

Рекомендуется регулярное проведение мониторинга уровня концентрации флуцитозина в сыворотке и, в случае необходимости, соответствующая коррекция режима дозирования. При наличии нарушения функции почек следует увеличить интервалы между введением разовых доз препарата, как указано в вышеприведенной таблице. Если нарушения функции почек не обнаружено, но отмечается превышение рекомендуемого уровня концентрации флуцитозина в сыворотке, рекомендуется уменьшить дозу, оставив на том же уровне режим интервалов между процедурами.

Режим дозирования и профиль развития побочных эффектов у **пациентов пожилого возраста** аналогичны тем, которые установлены для других возрастных групп. Особое внимание в этой возрастной группе следует уделить контролю функции почек.

Применение Анкотила в комбинации с амфотерицином В

На основании экспериментальных данных применение Анкотила в комбинации с амфотерицином В во многих случаях оказывает синергическое или, по крайней мере, аддитивное действие. Клинические исследования показали, что комбинация этих двух препаратов дает лучший терапевтический эффект, чем каждый из них в качестве монотерапии. Кроме того, применение комбинированной терапии позволяет уменьшить терапевтическую дозу амфотерицина В и, тем самым, его токсические побочные эффекты. Одновременно сокращается продолжительность курса лечения. Наконец, применение комбинированной терапии позволяет предотвратить или отсрочить развитие вторичной устойчивости возбудителей, наблюдаемой при монотерапии Анкотилом.

Применение комбинированной терапии особенно эффективно при лечении криптококкоза, а также при подострых и хронических грибковых инфекциях (менингоэнцефалит, эндокардит, кандидозный увеит).

При проведении комбинированной терапии для лечения *криптококкоза ЦНС* рекомендуется следующий режим дозирования.

Анкотил назначают в дозе 150 мг/кг/сут в виде быстрых инфузий. При почечной недостаточности следует уменьшить дозу в зависимости от клиренса креатинина.

Амфотерицин В назначают в дозе 0.3 мг/кг/сут (по нарастанию дозы). Препарат вводят инфузионно в течение 3-4 ч по следующей схеме:

— 1-й день: тест-доза 1 мг (контроль температуры, пульса, частоты дыхания и АД в течение 3 ч).

— при отсутствии побочных реакций в 1-й же день начинают лечение: вводят 0.3 мг/кг препарата + 25 мг гидрокортизона/сут.

— при наличии побочных реакций дозу препарата увеличивают постепенно. 1-й день: 0.1 мг/кг + 50 мг гидрокортизона; 2-й день: 0.2 мг/кг + 50 мг гидрокортизона; 3-й день: 0.3 мг/кг + 50 мг гидрокортизона. Следует как можно раньше уменьшить дозу гидрокортизона или полностью отменить его введение.

— в тяжелых, трудно поддающихся лечению случаях, особенно при аспергиллезе, доза амфотерицина В может быть увеличена до 0.5-0.6 мг/кг/сут.

В зависимости от формы заболевания и индивидуальной переносимости продолжительность курса терапии может составлять до 6 недель, в отдельных случаях и больше.

Следует учитывать, что инфузионный раствор Анкотила несовместим с амфотерицином В. Нельзя смешивать в одной капельнице инфузионный раствор Анкотила и амфотерицин В.

Согласно вышеуказанному режиму дозирования, больным с нормальной функцией почек назначают полную дозу Анкотила и только около половины обычной дозы амфотерицина В. Однако даже эта уменьшенная доза амфотерицина В может снизить клиренс креатинина и, соответственно, уменьшить выведение флуцитозина из организма. В таких случаях дозу Анкотила уменьшают соответственно степени почечной недостаточности.

Побочное действие:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, нарушение функции желудочков, боли за грудиной.

С*о стороны дыхательной системы:* остановка дыхания, одышка.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в области живота, диарея, анорексия, сухость во рту, язва двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, язвенный колит, нарушение функции печени, желтуха, повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия; в единичных случаях у ослабленных больных отмечалась острая печеночная недостаточность, иногда приводившая к летальному исходу.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: атаксия, потеря слуха, головные боли, парестезии, паркинсонизм, периферическая невропатия, головокружение, седативный эффект, судороги, утрата четкого восприятия действительности, галлюцинации, психозы.

Со стороны мочевыделительной системы: азотемия, повышение уровня креатинина, мочевины, азота, кристаллурия, острая почечная недостаточность.

Со стороны системы кроветворения: анемия, агранулоцитоз, апластическая анемия, эозинофилия, лейкоцитопения, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. В единичных случаях у ослабленных больных (на фоне имеющейся иммуносупрессии) отмечались признаки угнетения кроветворения в костном мозге (панцитопения). У данной категории больных эти симптомы могут носить необратимый характер.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница, фоточувствительность, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: усталость, слабость, чрезмерная чувствительность, пирексия, гипогликемия, гипокалиемия.

Передозировка:

Случаи передозировки неизвестны. При передозировке возможно возрастание риска развития известных побочных реакций и тяжести их проявления. При сывороточной концентрации флуцитозина более 100 мг/л, поддерживаемой в течение длительного времени, отмечалось усугубление побочных эффектов.

Лечение: в случае передозировки следует обеспечить поступление в организм достаточного объема жидкости (при необходимости назначают в/в введение), поскольку флуцитозин выводится через почки в неизменном виде. Необходим частый контроль параметров периферической крови, а также тщательный мониторинг функции почек и печени. В случае отклонений от нормы следует применить соответствующие терапевтические меры. Поскольку гемодиализ существенно снижает сывороточную концентрацию флуцитозина у больных, страдающих анурией, можно рассматривать возможность использования гемодиализа в качестве метода терапии в случае передозировки Анкотила.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Контролируемых исследований по применению препарата при беременности у женщин не проводилось. Поэтому Анкотил следует назначать только в тех случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для развития плода.

Не установлено, выделяется ли активное вещество с грудным молоком. Учитывая важность проведения лечения данным препаратом для матери, врач должен решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В исследованиях in vitro и in vivo было показано, что при комбинированном применении Анкотила и амфотерицина В их активность взаимно усиливается в отношении многих штаммов возбудителей. Этот эффект был особенно выражен в случае возбудителей, малочувствительных к Анкотилу.

При одновременном применении Анкотила с цитостатиками повышается риск развития лейкопении (особенно нейтропении, часто сопровождаемой тромбоцитопенией). Поэтому при необходимости назначения данной комбинации следует контролировать состав периферической крови.

В силу того, что выведение флуцитозина осуществляется почти исключительно почками, все лекарственные препараты, снижающие клубочковую фильтрацию, увеличивают его период полувыведения. В таких случаях требуется регулярный контроль клиренса креатинина, а также соответствующая коррекция дозы.

Фармацевтическое взаимодействие

Следует учитывать, что инфузионный раствор Анкотила несовместим с амфотерицином В. Эти препараты следует вводить раздельно.

Анкотил можно применять одновременно с парентеральными растворами натрия хлорида 0.9% или 0.18% и декстрозы 5% и 4%.

Не допустимо добавление других лекарственных средств к инфузионному раствору Анкотила.

Особые указания и меры предосторожности:

Анкотил не следует применять у больных с почечной недостаточностью при отсутствии аппаратуры, позволяющей проводить мониторинг уровня концентрации флуцитозина в сыворотке крови.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у больных с подавлением костномозгового кроветворения или с заболеваниями крови. Следует контролировать картину периферической крови и показатели функции печени ежедневно в начале лечения, затем - 2 раза в неделю.

При измерении концентрации флуцитозина в сыворотке крови следует учитывать, что концентрация флуцитозина в образцах крови, взятых во время или непосредственно после введения препарата, непоказательны для последующего подъема концентрации флуцитозина в сыворотке. В целях мониторинга уровня сывороточной концентрации флуцитозина рекомендуется проводить анализ крови незадолго до проведения следующей процедуры.

Следует учитывать, что необходимо контролировать функцию почек у больных (предпочтительно путем определения клиренса креатинина) до и во время лечения. При необходимости проводится соответствующая коррекция режима дозирования.

До и во время лечения препаратом Анкотил рекомендуется проводить определение чувствительности возбудителей к флуцитозину. Для этой цели используются тесты, а также соответствующие питательные среды, свободные от антагонистов. Рекомендуется использование дисковых тестов с флуцитозином.

У больных с почечной недостаточностью следует контролировать функцию почек не реже 1 раза в неделю.

При определении уровня креатинина с помощью двухэтапного ферментного анализа возможно искажение результатов анализа (ложноположительная азотемия) вследствие влияния флуцитозина. Необходимо использовать другие методы определения креатинина.

При расчетах объема введения растворов электролитов для больных с почечной и/или сердечной недостаточностью, а также с нарушением электролитного баланса, необходимо учитывать объем вводимого инфузионного раствора Анкотила и содержание натрия (138 ммоль/л).

При нарушениях функции почек

При **нарушении функции почек** следует назначать меньшие дозы и увеличивать интервалы между процедурами.

Клиренс креатинина	**Интервалы между введением разовых доз 50 мг/кг массы тела (высшая разовая доза)**
>40 мл/мин	6 ч
40-20 мл/мин	12 ч
20-10 мл/мин	24 ч

При **КК менее 10 мл/мин** следует определить сывороточную концентрацию флуцитозина через 12 ч после введения первой дозы. При введении последующих доз препарата уровень концентрации флуцитозина в сыворотке должен поддерживаться в диапазоне 25-50 мкг/мл и не должен превышать 80 мкг/мл.

Флуцитозин эффективно удаляется из организма методами гемодиализа, перитонеального диализа и гемофильтрации. При проведении этих процедур достигается клиренс, приблизительно равный клиренсу креатинина. Продолжительность курса терапии определяется индивидуально.

Следует учитывать, что необходимо контролировать функцию почек у больных (предпочтительно путем определения

клиренса креатинина) до и во время лечения. При необходимости проводится соответствующая коррекция режима дозирования.

При нарушениях функции печени

Следует контролировать показатели функции печени ежедневно в начале лечения, затем - 2 раза в неделю.

Применение в пожилом возрасте

Режим дозирования и профиль развития побочных эффектов у **пациентов пожилого возраста** аналогичны тем, которые установлены для других возрастных групп. Особое внимание в этой возрастной группе следует уделить контролю функции почек.

Применение в детском возрасте

Доза для **новорожденных** рассчитывается так же, как для взрослых и детей. При этом следует учитывать большую вероятность несовершенства функции почек, присущей этому возрасту, либо являющуюся следствием проведения токсической для почек терапии.

Рекомендуемая суточная доза для **детей** составляет 200 мг/кг массы тела, разделенная на 4 дозы, вводимые в течение 24 ч.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре от 18° до 25°C. Не применять в случае выпадения осадка!

Хранение при температуре ниже 18°C может привести к образованию осадка. Осадок растворяется при нагревании флакона до 80°C не более 30 мин.

Хранение при температуре выше 25°C может способствовать превращению флуцитозина в цитостатик фторурацил; при этом внешний вид раствора не изменяется.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ankotil