



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 Septembre 2018

flucytosine

ANCOTIL 500 mg, comprimé

Boîte de 100 (CIP : 34009 317 964 3 5)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	J02AX01 (Antimycosiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, en alternative ou en relais de la voie parentérale notamment: les candidoses, les cryptococcoses, les chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses. <u>Association à un autre antifongique :</u> Il est indispensable d'utiliser la flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses. L'association avec l'amphotéricine B est souvent synergique et jamais antagoniste. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 24 avril 1978 validée le 20/01/1998
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AX Autres antimycosiques à usage systémique J02AX01 Flucytosine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013 .

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/10/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu par ANCOTIL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, en alternative ou en relais de la voie parentérale notamment: les candidoses, les cryptococcoses, les chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses.

Association à un autre antifongique:

Il est indispensable d'utiliser la flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses.

L'association avec l'amphotéricine B est souvent synergique et jamais antagoniste. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (annexe). Les principales informations de tolérance ayant donné lieu à des modifications du RCP ont été les suivantes :

4.2 Posologie

- Ajout d'une interdiction de renouvellement de la dose initiale avant la nouvelle séance de dialyse chez les patients anuriques ou nephrectomisés sous hémodialyse
- Ajout de l'absence d'études sur l'utilisation de la flucytosine chez les patients insuffisants hépatiques et de la nécessité d'un contrôle rigoureux dans ces cas
- Ajout de la nécessité d'un contrôle rigoureux de la fonction rénale en cas d'association avec l'amphotéricine B
- Ajout de la nécessité d'un bénéfice attendu supérieur aux risques potentiels pour une utilisation chez les patients âgés et d'une attention particulière de la fonction rénale dans ce cas.

4.3 Contre-indications

Ajout de la contre-indication d'utilisation de l'ANCOTIL :

- En cas d'allaitement
- Chez les patients avec un déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
- En association avec d'autres inhibiteurs de la DPD

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Ajout de la nécessité d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une aplasie médullaire ou une dyscrasie sanguine et chez les patients traités par un immunosuppresseur ou cytostatique
- Ajout de la nécessité d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer (jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement) et chez l'homme (jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement)

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées avec les inhibiteurs puissants de la DPD : médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux et l'uracile

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ajout de la mention de tératogénicité et d'embryotoxicité mises en évidence chez l'animal limitant l'utilisation de l'ANCOTIL chez la femme enceinte et en âge de procréer aux cas d'infections mettant en jeu le pronostic vital et en l'absence d'alternative

4.8 Effets indésirables

- Ajout des effets indésirables (EI) suivants :
 - fréquent : douleur abdominale
 - fréquence indéterminée : colite ulcéreuse, éosinophilie, cytolyse hépatique, toxicité myocardique, trouble des fonctions ventriculaires, arrêt cardiaque, tachycardie,

arythmie, urticaire, hypersensibilité, hypokaliémie, confusion, hallucination, céphalées, sédation, convulsions, paresthésies, neuropathies périphériques, vertiges, dyspnée, douleurs thoraciques, arrêts respiratoires, insuffisances respiratoires aiguës, prurit, érythème maculopapuleux, réaction de photosensibilité, insuffisances rénales, élévation de la créatininémie et de l'urée sanguine, fièvre

- Ajout de la mention invitant les professionnels à déclarer les EI

5.3 Données de sécurité préclinique

Ajout de la mention de tératogénicité et d'embryotoxicité mises en évidence chez l'animal

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

ANCOTIL n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels dont on dispose.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les mycoses systémiques sévères (ou infections fongiques invasives) et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3}

Depuis son avis précédent du 16 octobre 2013, la place d'ANCOTIL dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des mycoses systémiques sévères n'a pas été modifiée.

Il est indispensable d'utiliser la flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses.

L'association flucytosine + amphotéricine B est souvent synergique et jamais antagoniste. Elle est notamment justifiée dans :

- le traitement d'attaque de 1^{ère} intention de la cryptococcose avec atteinte neuroméningée ;
- le traitement de certaines candidoses invasives : endocardites, méningites, endophtalmies, etc. (sites infectieux dans lesquels la pénétration des antifongiques est difficile).

L'association flucytosine + amphotéricine B peut éventuellement être envisagée dans le traitement d'autres infections sévères.

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs. Rapport 2013 (actualisation 2018 en cours). Sous la direction du Professeur Philippe Morlat.

² Pappas PG, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.

³ Patterson TF, *et al.* Practice guidelines for the Diagnosis and Management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63(4):e1-e60.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16 octobre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les mycoses systémiques sévères (ou infections fongiques invasives) engagent le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ ANCOTIL, en association à un autre antifongique systémique (notamment l'amphotéricine B), constitue un traitement curatif de certaines mycoses systémiques sévères.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables d'ANCOTIL est important. Il est indispensable d'utiliser la flucytosine en association pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants (notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses).
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ANCOTIL.
- ▮ ANCOTIL, en association à un autre antifongique (notamment l'amphotéricine B), est un traitement de 1^{ère} intention de certaines mycoses systémiques sévères.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANCOTIL 500 mg, comprimé, reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe :

Rectificatif d'AMM du 19 septembre 2016 : modification des rubriques 5.3 et 8 du RCP,

Rectificatif d'AMM du 20 avril 2017 : modification des rubriques 4.3, 4.4, 4.6 et 5.3 du RCP,

Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017 : modification des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8 du RCP

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)																				
4.2. Posologie	Voie orale. Posologie Les posologies varient de 100 à 200 mg/kg par jour selon la nature de l'infection, sa localisation et la sensibilité de l'agent responsable. La posologie journalière doit être fractionnée en 3 ou 4 prises orales. <u>Utilisation chez les insuffisants rénaux</u> Les doses seront administrées à de plus larges intervalles selon le schéma posologique suivant : <table><tr><th>CLAIRANCE DE LA DOSE PAR PRISE CREATININE</th><th>INTERVALLE</th></tr><tr><td>≥ 40 ml/min</td><td>25 à 50 mg/kg 6 heures</td></tr><tr><td>20≤CI<40 ml/min</td><td>25 à 50 mg/kg 12 heures</td></tr><tr><td>10≤CI<20 ml/min</td><td>25 à 50 mg/kg 24 heures</td></tr><tr><td>CI < 10 ml/min</td><td>Dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose.</td></tr></table> <u>Malades en dialyse</u> La flucytosine étant dialysable, la dose de ce médicament doit être renouvelée après chaque séance d'épuration.	CLAIRANCE DE LA DOSE PAR PRISE CREATININE	INTERVALLE	≥ 40 ml/min	25 à 50 mg/kg 6 heures	20≤CI<40 ml/min	25 à 50 mg/kg 12 heures	10≤CI<20 ml/min	25 à 50 mg/kg 24 heures	CI < 10 ml/min	Dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose.	Voie orale. Posologie Les posologies varient de 100 à 200 mg/kg par jour selon la nature de l'infection, sa localisation et la sensibilité de l'agent responsable. La posologie journalière doit être fractionnée en 3 ou 4 prises orales. <u>Utilisation chez les insuffisants rénaux</u> Les doses seront administrées à de plus larges intervalles selon le schéma posologique suivant : <table><tr><th>CLAIRANCE DE LA DOSE PAR PRISE CREATININE</th><th>INTERVALLE</th></tr><tr><td>≥ 40 ml/min</td><td>25 à 50 mg/kg 6 heures</td></tr><tr><td>20≤CI<40 ml/min</td><td>25 à 50 mg/kg 12 heures</td></tr><tr><td>10≤CI<20 ml/min</td><td>25 à 50 mg/kg 24 heures</td></tr><tr><td>CI < 10 ml/min</td><td>Dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose.</td></tr></table> <u>Malades en dialyse</u> La flucytosine étant dialysable, la dose de ce médicament doit être renouvelée après chaque séance d'épuration. Chez les patients anuriques ou néphrectomisés sous hémodialyse, la dose initiale ne doit en aucun cas être renouvelée avant la nouvelle séance de dialyse. <u>Insuffisance hépatique</u> L'utilisation de la flucytosine n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants hépatiques. Bien qu'il ne soit pas attendu que l'insuffisance hépatique ait un effet significatif sur la pharmacocinétique de la flucytosine, un contrôle rigoureux est nécessaire en cas de traitement par ANCOTIL chez les patients présentant une insuffisance hépatique. (Voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2)	CLAIRANCE DE LA DOSE PAR PRISE CREATININE	INTERVALLE	≥ 40 ml/min	25 à 50 mg/kg 6 heures	20≤CI<40 ml/min	25 à 50 mg/kg 12 heures	10≤CI<20 ml/min	25 à 50 mg/kg 24 heures	CI < 10 ml/min	Dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose.
CLAIRANCE DE LA DOSE PAR PRISE CREATININE	INTERVALLE																					
≥ 40 ml/min	25 à 50 mg/kg 6 heures																					
20≤CI<40 ml/min	25 à 50 mg/kg 12 heures																					
10≤CI<20 ml/min	25 à 50 mg/kg 24 heures																					
CI < 10 ml/min	Dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose.																					
CLAIRANCE DE LA DOSE PAR PRISE CREATININE	INTERVALLE																					
≥ 40 ml/min	25 à 50 mg/kg 6 heures																					
20≤CI<40 ml/min	25 à 50 mg/kg 12 heures																					
10≤CI<20 ml/min	25 à 50 mg/kg 24 heures																					
CI < 10 ml/min	Dose unique de 25 mg/kg puis contrôle plasmatique 12 heures après la dose initiale, avant de renouveler la dose.																					

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)
	<u>Associations avec d'autres antifongiques</u> L'association flucytosine-amphotéricine B est synergique : elle permet parfois de réduire la posologie et de diminuer le risque d'apparition de résistances secondaires à la flucytosine. Il ne semble pas y avoir d'antagonisme avec les dérivés imidazolés.	<u>Associations avec d'autres antifongiques</u> L'association flucytosine-amphotéricine B est synergique : elle permet parfois de réduire la posologie et de diminuer le risque d'apparition de résistances secondaires à la flucytosine. Un contrôle rigoureux de la fonction rénale est nécessaire lors de cette association (voir rubrique 4.4). Il ne semble pas y avoir d'antagonisme avec les dérivés imidazolés. <u>Sujet âgés</u> Les données cliniques sur l'utilisation de la flucytosine chez les patients âgés étant limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels. Une attention particulière doit être portée sur la fonction rénale dans cette population.
4.3. Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. L'utilisation de ce médicament est généralement déconseillée pendant la grossesse.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Allaitement (voir rubrique 4.6). Déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4.). L'association avec les inhibiteurs irréversibles de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), comme la brivudine, la sorivudine et leurs analogues ou l'uracile, un inhibiteur réversible de la DPD, est contre-indiquée (voir rubrique 4.4.).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Le traitement par ce médicament sera entrepris après identification de la souche et évaluation de sa sensibilité vis-à-vis de la flucytosine, étant donné de possibles résistances primaires. Il sera poursuivi sous surveillance médicale régulière. Les comprimés d'Ancotil ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 ans, qui ont souvent du mal à les avaler compte tenu de leur taille. Dans ce cas, il est possible de broyer les comprimés afin d'en faciliter l'administration.	Le traitement par ce médicament sera entrepris après identification de la souche et évaluation de sa sensibilité vis-à-vis de la flucytosine, étant donné de possibles résistances primaires. Il sera poursuivi sous surveillance médicale régulière. <u>Surveillance particulière</u> Il est recommandé de pratiquer un hémogramme et un bilan hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) avant l'instauration du traitement, puis régulièrement tout au long de celui-ci notamment au décours de l'initiation. Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent être traités par flucytosine mais un contrôle rigoureux clinique et biologique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) de la fonction hépatique est nécessaire associée à la surveillance des taux plasmatiques de flucytosine. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une aplasie médullaire ou une dyscrasie sanguine, de même que chez les patients traités par immunosuppresseur ou cytostatique ; du fait d'un haut risque de dommage hématologique, une surveillance clinique et biologique (hémogramme) rigoureuse doit être mise en place, associée à la surveillance des taux plasmatiques de flucytosine.

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)
	En cas d'insuffisance rénale, la posologie sera adaptée à la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). 65 à 75% d'Ancotil présent dans l'organisme sont éliminés par hémodialyse. Par conséquent, chez les malades dialysés, l'administration de ce médicament doit être renouvelée après chaque dialyse ou épuration. Il est recommandé de pratiquer un hémogramme et un bilan hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines): surveillance régulière notamment en début de traitement. L'élimination de ce médicament étant exclusivement rénale, il est nécessaire, en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un médicament néphrotoxique susceptible de modifier la fonction rénale, de contrôler régulièrement la clairance de la créatinine et d'adapter la posologie en fonction de cette clairance (voir rubrique 4.2).	Mises en garde relative à la fonction rénale L'élimination de ce médicament étant exclusivement rénale, il est nécessaire, en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un médicament néphrotoxique susceptible de modifier la fonction rénale, de contrôler régulièrement la clairance de la créatinine et d'adapter la posologie en fonction de cette clairance (voir rubrique 4.2). 65 à 75% d'Ancotil présent dans l'organisme est éliminé par hémodialyse. Par conséquent, chez les malades dialysés, l'administration de ce médicament doit être renouvelée après chaque dialyse ou épuration. Interférences avec des mesures biologiques Mesure de la créatinine : la flucytosine peut avoir une influence sur la mesure enzymatique en deux étapes du taux de créatinine et conduire à des diagnostics faussement positifs d'azotémie. D'autres méthodes sont donc recommandées pour la mesure du taux de créatinine. Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) La flucytosine est métabolisée en fluorouracile. La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est une enzyme clef impliquée dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile. Le risque de toxicité systémique est augmenté lorsqu'Ancotil est utilisé chez des patients présentant un déficit en DPD. La détermination de l'activité DPD doit être considérée lorsqu'une toxicité systémique est confirmée ou suspectée. Lorsqu'une toxicité systémique est suspectée l'arrêt du traitement doit être envisagé. Un intervalle de 4 semaines minimum entre un traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine doit être respecté avant traitement par Ancotil. Surveillance des taux plasmatiques de flucytosine au cours du traitement : Les taux de flucytosine doivent être surveillés afin d'ajuster le dosage en conséquence. Le taux sérique à l'état d'équilibre doit être de 35 à 70 µg/ml en moyenne. La sensibilité de la plupart des souches sensibles in vitro est caractérisée par une concentration inhibitrice minimale comprise entre 10 et 25 µg/ml. Cependant, les valeurs inférieures à 25 µg/ml doivent être évitées en raison d'un risque augmenté de développement de résistance à de faibles concentrations. Des taux sériques prolongés au-dessus de 100 µg/ml doivent être évités en raison du risque accru de toxicité hématologique à

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)
		taux élevé. Contraception chez l'homme et chez la femme La flucytosine est partiellement métabolisée en 5-fluorouracile, qui est génotoxique et est considérée comme potentiellement tératogène dans l'espèce humaine. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Les patients de sexe masculin (ou leurs partenaires féminines en âge de procréer) doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Zidovudine Augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Contrôle plus fréquent de l'hémogramme. En cas d'association à un médicament ayant une toxicité médullaire ou rénale, une surveillance plus fréquente de l'hémogramme est recommandée pendant toute la durée du traitement, compte tenu du risque majoré d'atteinte hématologique (voir rubrique 4.8). Influence des tests diagnostiques: La flucytosine peut interférer dans le dosage enzymatique (en 2 étapes) de la créatinine en provoquant une élévation artificielle des valeurs observées.	Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) + Médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux (exemple la brivudine, la sorivudine, et leurs analogues) + Uracile Les médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux (exemple la brivudine, la sorivudine, et leurs analogues) ou l'uracile sont des inhibiteurs puissants de la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD), enzyme métabolisant le fluorouracile (Voir rubriques 4.4 et 4.5). Comme le fluorouracile est un métabolite de la flucytosine, l'association de ces médicaments avec Ancotil est contre indiquée (voir rubrique 4.3). Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Zidovudine Augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Contrôle plus fréquent de l'hémogramme. Associations à prendre en compte + Ganciclovir, Valganciclovir Augmentation de la toxicité hématologique. + Cytotoxiques Augmentation de la toxicité hématologique. + Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) Augmentation de la toxicité hématologique.
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement		Contraception chez l'homme et chez la femme La flucytosine est partiellement métabolisée en 5-fluorouracile, qui est génotoxique et est considérée comme potentiellement tératogène dans l'espèce humaine.

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)
	Grossesse Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la flucytosine. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la flucytosine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée. Allaitement Il n'existe pas de données concernant le passage dans le lait maternel. Toutefois, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est à éviter en raison de l'absorption digestive importante de la flucytosine.	Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Les patients de sexe masculin (ou leurs partenaires féminines en âge de procréer) doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3). Grossesse Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction de la flucytosine et d'un de ses métabolites (5-fluorouracile) (teratogenecité et embryotoxicité) (voir rubrique 5.3). Dans l'espèce humaine, la flucytosine traverse le placenta. Les données concernant l'utilisation de la flucytosine chez la femme enceinte sont très limitées. Une toxicité sur l'embryon ou le fœtus ne peut être exclue, en particulier en cas d'exposition pendant le premier trimestre. Par conséquent, Ancotil ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, sauf si nécessité absolue en cas d'infections mettant en jeu le pronostic vital et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace. Si Ancotil est administré pendant la grossesse, le patient doit être averti du risque tératogène d'Ancotil, et une surveillance prénatale et postnatale soigneuse devra être conduite. De plus, en cas d'administration jusqu'à l'accouchement, et compte-tenu du profil de sécurité de la flucytosine, une surveillance néonatale (hématologique et hépatique) doit être réalisée. Allaitement Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la flucytosine dans le lait maternel. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par flucytosine (voir rubrique 4.3).
4.8. Effets indésirables	- Troubles digestifs à type de nausées, diarrhées, plus rarement vomissements. - Troubles hématologiques : (leucopénie, thrombopénie), le plus souvent modérés et transitoires et plus fréquents en cas d'insuffisance rénale ou lorsque les taux sériques de flucytosine sont supérieurs à 100 µg/ml. Des atteintes plus sévères (aplasies, agranulocytoses) éventuellement irréversibles et pouvant exceptionnellement conduire au décès ont parfois été observées, le plus souvent chez des malades soumis, par ailleurs, à un traitement ayant une	Affections gastro-intestinales : Fréquent : nausées, diarrhées, vomissements, douleur abdominale Fréquence indéterminée : colite ulcéreuse Affections hématologiques : Troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie), le plus souvent modérés et transitoires et plus fréquents en cas d'insuffisance rénale ou lorsque les taux sériques de flucytosine sont supérieurs à 100 µg/ml. Des atteintes plus sévères (aplasies, agranulocytoses) éventuellement irréversibles et pouvant exceptionnellement conduire au décès ont parfois été observées, le plus souvent chez des malades soumis, par ailleurs, à un traitement ayant une toxicité médullaire. Fréquence indéterminée : éosinophilie

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)
	toxicité médullaire. • Atteintes hépatiques: une élévation du taux des transaminases (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines, régressive à l'arrêt du traitement ainsi que de rares hépatites aiguës ont parfois été observées. • Exceptionnels troubles cardiaques habituellement d'allure ischémique. • Manifestations allergiques : rares cas de rash cutanés et exceptionnels cas de syndrome de Lyell.	Affections hépatobiliaires : Fréquent: élévation du taux des transaminases (ASAT, ALAT) et des phosphatases alcalines, régressive à l'arrêt du traitement. Fréquence indéterminée : hépatites aiguës, cytolysé hépatique d'évolution parfois fatale Affections cardiaques : Fréquence indéterminée : troubles cardiaques habituellement d'allure ischémique, toxicité myocardique, troubles des fonctions ventriculaires, arrêt cardiaque, tachycardie, arythmie Affections du système immunitaire : Urticaire, hypersensibilité Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence indéterminée : hypokaliémies. Affections psychiatriques: Fréquence indéterminée : Confusion, hallucinations Affections du système nerveux : Fréquence indéterminée : céphalées, sédation, convulsions, paresthésies, neuropathie périphérique Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquence indéterminée : vertiges Affections respiratoires et thoraciques : Fréquence indéterminée : dyspnée, douleurs thoraciques, arrêts respiratoires, insuffisances respiratoires aiguës Affections de la peau et du tissu sous cutané : Fréquence indéterminée : prurit, érythème maculopapuleux, réaction de photosensibilité, syndrome de Lyell Affections du rein et des voies urinaires : Fréquence indéterminée : insuffisances rénales, élévation de la créatininémie et de l'urée sanguine Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquence indéterminée : Fièvre Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en juin 2013	(Rectificatif du 19 septembre 2016 Rectificatif du 20 avril 2017 Rectificatif d'AMM du 20 octobre 2017)
5.3. Données de sécurité préclinique	Non renseignée	Les études <i>in vitro</i> sur le potentiel mutagène de la flucytosine sont négatives. Aucune étude n'est disponible sur le potentiel carcinogène d'Ancotil. La flucytosine est tératogène et embryotoxique chez le rat recevant des doses orales ou parentérales d'au moins 40 mg/kg par jour (240 mg/m² ou 0,043 fois la dose journalière chez l'homme). Le 5-fluorouracile, métabolite de la flucytosine, est génotoxique chez la souris et <i>in vitro</i>, embryotoxique et tératogène chez la souris et le rat, et classé comme potentiellement tératogène chez l'homme. Des malformations (anomalies du système nerveux, palais, squelette, queue, membres) sont survenues chez plusieurs espèces (incluant le rat et le hamster syrien). Des effets embryotoxiques (foetus petit, résorption) sont aussi observés chez le singe traité par le 5-fluorouracile. La flucytosine et le 5-fluorouracile traversent la barrière placentaire.
8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché	34009 317 964 3 5 : 100 comprimés en tube (polypropylène).	34009 317 964 3 5 : 100 comprimés en tube (polyéthylène).