

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LANVİS 40 mg tablet

Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Tioguanin 40 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 150 mg (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

LANVİS 40 mg Tablet, üst tarafında çentik ve 'T40' baskısı bulunan, alt tarafında baskı ve çentik bulunmayan beyaz ila beyazımsı renkli, yuvarlak, iki yüzü dışbükey tabletlerdir.

Çentiğin amacı yalnızca rahat yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LANVİS, özellikle akut myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi olmak üzere akut lösemilerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Mutlak doz ve uygulama süresi, LANVİS ile birlikte verilen diğer sitotoksik ilaçların yapısına ve dozuna bağlı olacaktır.

LANVİS'in, oral uygulama sonrası absorpsiyonu değişkendir ve plazma düzeyleri kusma veya gıda alımından sonra azalabilir.

LANVİS, kısa süreli siklularda çeşitli tedavi aşamalarında kullanılabilir. Ancak, yüksek karaciğer toksisitesi riskinden dolayı idame tedavisinde veya benzeri uzun dönem tedavilerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Yetişkinlerde

LANVİS için önerilen doz, günlük 100 ve 200 mg/m² vücut yüzey alanı şeklindedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut yüzey alanı için uygun düzeltme ile erişkinlerdekine benzer dozlar kullanılmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara spesifik doz tavsiyesi bulunmamaktadır (böbrek veya karaciğer yetmezliğinde dozaj bölümüne bakınız).

LANVİS, akut lösemili yaşlı hastalarda çeşitli kombinasyon kemoterapi rejimlerinde genç hastalardakine eşdeğer dozlarda kullanılmıştır.

TPMT-eksikliği olan hastalar:

Kalıtsal olarak tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) aktivitesi düşük ya da hiç olmayan hastalar, tioguaninin klasik dozlarında kullanıldığında ciddi tioguanin toksisitesi riski artar ve genel olarak önemli oranda doz azaltımı gerekir. Homozigot eksikliği olan hastalarda ideal başlangıç dozu belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Heterozigot TPMT eksikliği olan hastaların çoğu, önerilen tioguanin dozlarını tolere edebilirler, ancak bazı hastalarda doz azaltımı gerekir. Genotipik ve fenotipik TPMT testleri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Kalıtsal NUDT15 gen varyantı olan hastalar

Kalıtsal NUDT15 gen varyantı olan hastalar ciddi tioguanin toksisitesi için yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4.). Bu hastalarda, özellikle NUDT15 varyant homozigotları olanlarda (bkz. Bölüm 4.4.), genellikle dozun azaltılması gerekir. NUDT15 varyantlarının genotipik testlerinin, tioguanin tedavisine başlamadan önce yapılması düşünülebilir. Her durumda, kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Tioguanine veya bölüm 6.1'de verilmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

Endikasyonlar ciddiyetleri açısından değerlendirildiğinde başka mutlak kontrendikasyonları bulunmamaktadır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LANVİS, yalnızca sitotoksik ilaçların uygulanması konusunda deneyimli hekimlerin kontrolünde uygulanan bir aktif sitotoksik ajandır.

Canlı organizma aşısı kullanarak immunizasyon, bağışıklığı bastırılmış hastalarda enfeksiyona neden olma potansiyeli taşır. Bu nedenle canlı organizma aşılarıyla immünizasyon önerilmez. Tüm olgularda, remisyondaki hastalara kemoterapi tedavileri tamamlandıktan sonra en az 3 aya kadar canlı organizma içeren aşı yapılmamalıdır.

Hepatik Etkiler:

Tioguaninin, vasküler endotel hasarıyla ilişkili yüksek karaciğer toksisitesi riskinden dolayı idame tedavisinde veya benzeri uzun dönem sürekli tedavilerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Bu karaciğer toksisitesi akut lenfoblastik lösemi için idame tedavisinin bir

parçası olarak tioguanin alan çocukların büyük bir bölümünde ve sürekli tioguanin kullanımıyla ilişkili diğer koşullarda gözlenmiştir. Bu karaciğer toksisitesi özellikle erkeklerde daha yaygındır. Karaciğer toksisitesi genellikle hepatik veno-oklüzif hastalık klinik sendromu (hiperbilirubinemi, ağrılı hepatomegali, sıvı birikmesi ve asit nedeniyle kilo artışı) veya portal hipertansiyon belirtileri (splenomegali, trombositopeni ve özofagal varisler) ile ortaya çıkar. Bu toksisite ile ilişkili histopatolojik özellikler hepatoportal skleroz, nodüler rejeneratif hiperplazi, peliosis hepatis ve periportal fibrozisi içerir.

Karaciğer toksisitesine ait bulgu ve belirtilerinin tedavi sonlandırıldığında geri dönüşlü olduğu bildirildiğinden, karaciğer toksisitesi kanıtı görülen hastalarda LANVİS tedavisi durdurulmalıdır.

İzlem:

Hastalar kan sayımları ve haftalık karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere tedavi sırasında dikkatli şekilde izlenmelidir. Karaciğer toksisitesinin erken işaretleri, nötropeni ve splenomegali ile uyumsuz olan trombositopeni gibi portal hipertansiyon ile ilişkili belirtilerdir. Karaciğer toksisitesi ile birlikte, her zaman olmasa da karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir.

Hematolojik Etkiler:

LANVİS tedavisi, lökopeni ve trombositopeniye yol açan kemik iliği supresyonuna neden olur (bkz. Hepatik etkiler). Daha seyrek olarak anemi bildirilmiştir.

LANVİS tedavisi zamanında bırakıldığında kemik iliği supresyonu geri dönüşlüdür.

Tiyopürin-metiltransferaz (TPMT) eksikliği:

Kalıtımsal tiyopürin–metiltransferaz (TPMT) eksikliği olan kişilerde, LANVİS ile tedavi başlangıcını takiben LANVİS'in mielosupresif etkisine alışılmışın dışında hassasiyet ve hızlı kemik iliği depresyonuna eğilim **görülebilir**. Bu sorun olsalazin, mesalazin veya sülfasalazin gibi TPMT'yi inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımda daha da kötüleşebilir. Bazı laboratuvarlar tarafından TPMT eksikliğine ilişkin testler önerilse de bu testler ile ciddi toksisite riski altında olan tüm hastaların saptandığı gösterilmemiştir. Bu nedenle kan sayımının yakın takibi yine gereklidir.

Kalıtımsal NUDT15 gen varyantı olan hastalar:

Kalıtımsal mutasyona uğramış NUDT15 geni olan hastalar, klasik tiyopürin tedavisi dozlarında, erken lökopeni ve alopesi gibi şiddetli tioguanin toksisitesi açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalardan, özellikle NUDT15 varyant homozigotları olanlarda (bkz. Bölüm 4.2) genellikle dozun azaltılması gereklidir. NUDT15 c.415C> T'nin sıklığı Doğu Asyalılarda yaklaşık % 10, İspanyollarda % 4, Avrupalılarda % 0,2 ve Afrikalılarda % 0 olarak etnik değişkenlik göstermektedir. Her durumda, kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

Remisyon indüksiyonu sırasında, özellikle de hızlı hücre lizisi meydana gelirken, hiperürisemi ve/veya hiperürikozüri ve ürik asit nefropati riskini önlemek için yeterli önlemler alınmalıdır.

Miyelosupresif kemoterapi alan hastalar, çeşitli enfeksiyonlara karşı özellikle duyarlıdır.

Akut myeloid lösemide remisyon başlangıcında, hastanın sıklıkla rölatif kemik iliği aplazisi döneminden çıkması gerekebilir ve yeterli destekleyici olanakların hazır bulundurulması önemlidir.

İzlem:

Tioguanin güçlü düzeyde miyelosupresif olduğu için remisyon indüksiyonu sırasında, sık sık tam kan sayımı yapılmalıdır. Hastalar tedavi boyunca dikkatle izlenmelidir.

Lökosit ve trombosit sayımı tedavi durdurulduktan sonra düşmeye devam eder; bu nedenle bu sayımlarda anormal derecede büyük bir düşüşün ilk belirtisinde, tedaviye geçici olarak ara verilmelidir.

Mutajenite ve karsinojenite:

Hücrel DNA üzerindeki etkisi dikkate alındığında, tioguanin potansiyel olarak mutajenik ve karsinojeniktir.

Lesch-Nyhan sendromu:

Hipoksantin guanin fosforibosil transferaz enzimi tioguanini aktif metabolitine dönüştürmekten sorumlu olduğu için, Lesch-Nyhan Sendromunda olduğu gibi bu enzim eksikliği bulunan hastalarda ilaç direnci gelişebilir. Lesch-Nyhan sendromu bulunan iki çocukta, tioguaninle aynı aktif metabolitlerden birine sahip olan azatioprine (Imuran) direnç gösterilmiştir.

UV maruziyeti:

LANVİS tedavisi alan hastalar güneşe daha fazla duyarlıdır. Güneş ışığına ve IV ışığına maruziyet kısıtlanmalıdır ve hastalara koruyucu kıyafet giymeleri ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanmaları önerilmelidir.

Laktoz:

Laktoz intoleransı olan hastalara LANVİS'in az miktarda laktoz içerdiği belirtilmelidir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşılar:

Bağışıklık sistemi zayıflamış olan kişilerde canlı aşıların uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer miyelotoksik maddelerin veya radyasyon tedavisi:

Diğer miyelotoksik maddelerin veya radyasyon tedavisinin eş zamanlı uygulanması sırasında, miyelosupresyon riski artmıştır.

Aminosalisilat türevleri:

Aminosalisilat türevlerinin (ör. olsalazin, mesalazin veya sulfasalazin) TPMT enzimini inhibe ettiğini gösteren *in vitro* kanıtlar bulunduğu için, eş zamanlı LANVİS tedavisi gören hastalara dikkatli şekilde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bütün sitotoksik kemoterapilerde olduğu gibi, eğer eşlerden biri LANVİS kullanıyorsa, tedavi sırasında uygun doğum-kontrol önlemleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Tioguanin, diğer sitotoksik ajanlar gibi potansiyel olarak teratojeniktir. LANVİS gebelik döneminde, özellikle de gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. Her hasta için, fetusa yönelik potansiyel riskler, anneye yönelik beklenen yarar karşısında değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Tioguanin veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini gösteren raporlar bulunmamaktadır. LANVİS alan annelerin bebeklerini emzirmemesi önerilmektedir.

Üreme Yeteneği/Fertilite

LANVİS dahil sitotoksik ajanların kombinasyonu uygulanan erkek hastaların konjenital anomalileri bulunan çocuklara sahip olduğuna ilişkin izole olgular bildirilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bu ürün için, istenmeyen etkilerin sıklığını belirlemeye yönelik destekleyici modern klinik dokümantasyon bulunmamaktadır. LANVİS genellikle kombinasyon kemoterapisinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır ve sonuç olarak, yan etkileri yalnızca bu ilaçla ilişkilendirmek mümkün değildir.

Yan etkilerin tanımlanması için aşağıdaki sıklık sınıflandırılması kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperürisemi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Stomatit, gastrointestinal bozukluk

Seyrek: Nekrotizan kolit

Hepatobiliyer hastalıklar^a

Çok yaygın: Veno-oklüzif karaciğer hastalığı: Hiperbilirubinemi, hepatomegali, sıvı birikmesi ve assit nedeniyle kilo artışı.

Portal hipertansiyon: Splenomegali, özefagal varisler ve trombositopeni.

Karaciğer enzimlerinde artış, kanda alkalın fosfatazda artış ve gama glutamiltransferazda artış, sarılık, portal fibrozis, nodüler rejeneratif hiperplazi, peliosis hepatis.
Yaygın: Kısa dönemli siklik tedavide venooklüzif karaciğer hastalığı
Seyrek: Hepatik nekroz

^a seçili advers reaksiyonlar açıklamasına bakınız.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Fotosensitivite (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Hiperürikozüri ve urat nefropatisi (bkz. Bölüm 4.4).

^aSeçili advers reaksiyonların tanımı

Hepato-biliyer hastalıklar

LANVİS, önerilemeyen şekilde idame tedavisinde veya benzer uzun dönem sürekli tedavinin bir parçası olarak kullanıldığında vasküler endotelial hasarla ilişkili karaciğer toksisitesi çok yaygın sıklıkta görülmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Bu karaciğer toksisitesi bulgu ve belirtilerinin, kısa süreli veya uzun süreli sürekli tedavinin sonlandırılmasını takiben geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir.

Seyrek: Kombinasyon kemoterapisi, oral kontraseptifler, yüksek doz tioguanin ve alkol alan hastalar dahil az sayıda olguda sentrilobular hepatik nekroz bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlaması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 3S 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Başlıca toksik etki kemik iliği üzerinde görülür ve tioguanin tek seferde alınmasına kıyasla kronik doz aşımında hematolojik toksisite daha şiddetli olmaktadır.

Tedavisi

Bilinen bir antidotu olmadığı için kan tablosu yakından izlenmeli ve uygun kan transfüzyonları ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Daha ileri yönetim, klinik olarak endike şekilde veya geçerli olduğunda ulusal zehir merkezinin önerilerine göre yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-neoplastik ve immünomodülatör ajan/pürin analogu
ATC kodu: L01BB03.

Etki mekanizması

Tioguanin, guaninin sülfidril analogudur ve pürin antimetaboliti olarak hareket eder. Nükleotidi olan tioguanilik aside aktive olur. Tioguaninin metabolitleri pürin sentezini ve

pürin nükleotid dönüşümlerini *de novo* inhibe eder. Tioguanin aynı zamanda nükleik aside dahil olur ve DNA (deoksiribonükleik asit) katılımının, ilacın sitotoksitesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Farmakodinamik Etkiler

Tioguanin ve merkaptopürin arasında genellikle bir çapraz direnç bulunmaktadır; bu nedenle, bu ilaçlardan birine dirençli tümörü olan hastaların diğerine yanıt vermesi beklenmez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim: Radyoaktif tioguaninle yapılan çalışmalarda, toplam radyoaktivitenin doruk kan düzeylerine oral uygulamadan yaklaşık 8 - 10 saat sonra erişildiği ve ardından bu düzeylerin yavaşça azaldığı gösterilmiştir. Daha sonra HPLC ile yapılan çalışmalar, intravenöz uygulamadan sonra en azından ilk 8 saatte bulunan majör tiyopürinin, 6-tioguanin olduğunu göstermiştir. 1 ila 1,2 g 6-tioguanin/m² vücut yüzey alanı doz düzeyinde intravenöz uygulamayı takiben 61 - 118 nanomol (nmol)/ml'lik doruk plazma konsantrasyonları elde edilir.

Plazma düzeyleri, sırasıyla 3 ve 5,9 saatlik başlangıç ve terminal yarı ömürle birlikte biexponensiyel olarak azalır. 100 mg/m²'lik oral uygulamadan sonra, HPLC ile ölçülen doruk düzeyler 2 - 4 saatte oluşur ve 0,03 - 0,94 mikromolar (0,03 - 0,94 nmol/ml) aralıkta kalır. Eş zamanlı gıda alımı ile (aynı zamanda kusma ile) düzeyler azalır.

Dağılım: Bilimsel literatürde, insanlarda tioguaninin dağılımına ilişkin veriler sınırlıdır. Tioguanin ALL'si olan çocuklarda 24 saatte 20 mg/m²/sa dozlarından sonra, sabit IV infüzyon uygulamasını takiben BOS'a geçer.

Biyotransformasyon: Tioguanin, *in vivo* yoğun şekilde metabolize edilir. Tioguanin metabolizmasından sorumlu dört enzim aşağıdaki şekildedir: Hipoksantin (guanin) fosforibozil transferaz (H(G)PRT), (tioguanini tioguanozin monofosfata (6-TGMP) dönüştürür, bu madde ise protein kinazlar aracılığıyla aktif tür olan tioguanin nükleotidlerine (6-TGN) daha ileri düzeyde metabolize edilir); tioguanini 6-metiltioguanine (6-MTG, inaktif metabolit) ve ayrıca 6-TGMP'yi 6-metil-TGMP'ye (inaktif bir metabolit) dönüştüren TPMT ve yine tioguanini inaktif metabolitlerine çeviren ksantin oksidaz (XDH veya XO) ve aldehid oksidaz (AO). Tioguanin başlangıçta, 6-tioksantini (6-TX) oluşturmak için guanin deaminaz (GDA) ile deaminasyona uğrar ve bu, 6-tiourik asidin (6-TUA) XDH ile katalizlenen oluşumu için substrat görevi görür.

Eliminasyon: Veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

KÜB'ün diğer bölümlerinde yer alanlara ek olarak, ilacı reçete eden hekimler için önem taşıyan başka klinik öncesi veriler yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Patates nişastası

Akasya
Stearik asit
Magnezyum stearat
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.
Işıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk kilitli polietilen/polipropilen kapaklara sahip amber cam şişeler.
Ambalaj boyutu 25 tabletlik şişeler.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

LANVİS tabletlerin, sitotoksik olmaları sebebiyle, bölünmesi gerekirse, ilacın ellere bulaşmaması veya solunmaması için dikkatli olunmalıdır.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad. No:127 Astoria İş Merkezi A Blok Kat:8
Esentepe, Şişli- İstanbul
Telefon : (212) 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

2016/164

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.03.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ