

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lanvis, 40 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 40 mg tioguaniny (*Tioguaninum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 150 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki o barwie białej lub kremowej, okrągłe, obustronnie wypukłe z rowkiem dzielącym i nadrukiem „T40” na górnej stronie, bez rowka dzielącego i wytłoczenia na dolnej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lanvis wskazany jest głównie w leczeniu ostrych białaczek, a zwłaszcza:

- ostrej białaczki szpikowej,
- ostrej białaczki limfoblastycznej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

Dokładne dawkowanie i okres podawania produktu leczniczego są uzależnione od rodzaju oraz dawki innych produktów leczniczych cytotoksycznych stosowanych jednocześnie z tioguaniną.

Stopień wchłaniania tioguaniny po podaniu doustnym jest zróżnicowany. Stężenie w osoczu może być zmniejszone w przypadku wystąpienia wymiotów lub podania produktu leczniczego wraz z posiłkiem.

Tioguanina może być stosowana na dowolnym etapie poprzedzającym leczenie podtrzymujące, w krótkotrwałych cyklach. Nie zaleca się stosowania tioguaniny w trakcie leczenia podtrzymującego lub w innych schematach długotrwałego ciągłego leczenia, z powodu dużego ryzyka hepatotoksyczności (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dawkowanie

**Dorośli**

Zwykle stosuje się dawkę od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę.

**Dzieci i młodzież**

U dzieci podawano dawki zbliżone do dawek stosowanych u dorosłych w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Nie ma specjalnych zaleceń, co do dawkowania produktu leczniczego u osób starszych [patrz: *Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby*].

U osób w podeszłym wieku tioguaninę stosowano w różnych schematach chemioterapii ostrych białaczek w dawkach takich samych, jak u młodszych pacjentów.

### Specjalne grupy pacjentów

#### **Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby**

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby.

#### **Pacjenci z niedoborem TPMT**

U pacjentów z wrodzonym niskim poziomem lub brakiem aktywności S-metylotransferazy tiopuryny (ang. thiopurine S-methyltransferase, TPMT) istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności tioguaniny spowodowanej zazwyczaj stosowanymi dawkami tioguaniny i na ogół wymagają znacznego zmniejszenia dawki. Optymalna dawka początkowa u pacjentów z niedoborem homozygotycznym nie została ustalona (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Większość pacjentów z heterozygotycznym niedoborem TPMT toleruje zalecane dawki tioguaniny, jednak niektórzy mogą wymagać zmniejszenia dawki. Dostępne są badania genotypu i fenotypu TPMT (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

#### **Pacjenci z wariantem genu NUDT15**

U pacjentów z dziedziczną mutacją genu NUDT15 występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań toksycznych tiopuryny, takich jak leukopenia i łysienie po zastosowaniu konwencjonalnych dawek tiopuryny i zazwyczaj wymagają oni znacznego zmniejszenia dawki. Szczególne ryzyko występuje u pacjentów rasy azjatyckiej, ze względu na zwiększoną częstość występowania tej mutacji w tej populacji. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z niedoborem heterozygotycznym ani homozygotycznym.

Przed rozpoczęciem leczenia tiopuryną należy rozważyć wykonanie testów genetycznych i fenotypowanie wariantów genu NUDT15 u wszystkich pacjentów (także u dzieci i młodzieży), zwłaszcza u pacjentów rasy azjatyckiej, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkiej leukopenii i łysienia, związanych z leczeniem tiopuryną (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Podanie doustnie.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Biorąc pod uwagę ciężkość chorób, w których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego, brak bezwzględnych przeciwwskazań.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

**TIOGUANINA JEST AKTYWNYM ŚRODKIEM CYTOTOKSYCZNYM I NALEŻY JĄ STOSOWAĆ WYŁĄCZNIE POD NADZOREM LEKARZA DOŚWIADCZONEGO W PODAWANIU TEGO RODZAJU PRODUKTÓW LECZNICZYCH.**

Immunizacja za pomocą szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może potencjalnie spowodować infekcję u pacjenta w immunosupresji. Dlatego nie zaleca się stosowania u tych pacjentów szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. W każdym przypadku pacjentom w remisji

nie powinno podawać się szczepionek zawierających żywe drobnoustroje przed upływem co najmniej 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii.

### **Wpływ na wątrobę**

TIOGUANINY NIE NALEŻY STOSOWAĆ W TRAKCIE LECZENIE PODTRZYMUJĄCEGO LUB W INNYCH SCHEMTACH DŁUGOTRWALEGO CIĄGŁEGO LECZENIA Z POWODU WYSOKIEGO RYZYKA TOKSYCZNEGO USZKODZENIA WĄTROBY, ZWANEGO USZKODZENIEM ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Tego rodzaju toksyczne uszkodzenie wątroby było obserwowane u dużego odsetka dzieci tioguaninę jako element leczenia podtrzymującego ostrej białaczki limfoblastycznej oraz w innych przypadkach, kiedy stosowane było ciągłe leczenie tioguaniną. Tego rodzaju toksyczne uszkodzenie wątroby występuje zdecydowanie częściej u płci męskiej. Toksyczne uszkodzenie wątroby zwykle przejawia się wystąpieniem objawów klinicznych zespołu zamknięcia żył wątrobowych (hiperbilirubinemia, tkliwa hepatomegalia, zwiększenie masy ciała z powodu zatrzymania płynów i wodobrzusza) lub objawów nadciśnienia wrotnego (splenomegalia, małopłytkowość, żylaki przełyku).

Zmiany histologiczne związane z toksycznym uszkodzeniem wątroby obejmują stwardnienie wątrobowo-wrotne, guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby, zmiany o typie *peliosis hepatis* oraz włóknienie okołowrotne wątroby.

Należy przerwać stosowanie tioguaniny u pacjentów, u których wystąpią oznaki toksycznego uszkodzenia wątroby, ponieważ donoszono o odwracalności objawów przedmiotowych i podmiotowych po odstawieniu produktu leczniczego.

### *Monitorowanie*

Należy uważnie monitorować pacjentów podczas leczenia, włącznie z wykonywaniem badania liczby krwinek oraz cotygodniowym badaniem parametrów czynności wątroby. Wczesnymi wykładnikami toksycznego uszkodzenia wątroby są objawy związane z nadciśnieniem wrotnym, takie jak małopłytkowość nieproporcjonalna do neutropenii i splenomegalia. Odnotowano także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych towarzyszące toksycznemu uszkodzeniu wątroby, lecz nie występuje ono zawsze.

### **Wpływ na parametry hematologiczne**

Leczenie tioguaniną powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do leukopenii i małopłytkowości (patrz *Wpływ na wątrobę*). Rzadziej zgłaszano niedokrwistość.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest łatwo odwracalne, jeśli odpowiednio wcześnie zaprzestanie się stosowania tioguaniny,

### *Niedobór S-metylotransferazy tiopuryny*

Osoby z wrodzonym niedoborem enzymu TPMT mogą być niezwykle wrażliwe na mielosupresyjne działanie tioguaniny i podatne na szybkie wystąpienie depresji szpiku kostnego po rozpoczęciu leczenia tioguaniną. Mielosupresję może nasilać jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących enzym metylotransferazę tiopuryny takich jak: olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Niektóre laboratoria oferują badania w kierunku niedoboru TPMT, jednak badania te nie zapewniają zidentyfikowania wszystkich pacjentów z ryzykiem wystąpienia ciężkiej toksyczności. Dlatego nadal konieczne jest bardzo dokładne kontrolowanie parametrów krwi.

### *Mutacja NUDT15*

U pacjentów z dziedziczną mutacją genu NUDT15 istnieje zwiększone ryzyko ciężkich działań toksycznych tiopuryny, takich jak leukopenia i łysienie po zastosowaniu konwencjonalnych dawek tiopuryny i zazwyczaj wymagają oni znacznego zmniejszenia dawki. Szczególne ryzyko występuje u pacjentów rasy azjatyckiej, ze względu na zwiększoną częstość występowania tej mutacji w tej populacji. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z niedoborem heterozygotycznym ani homozygotycznym.

Przed rozpoczęciem leczenia tiopuryną należy rozważyć wykonanie testów genetycznych i fenotypowanie wariantów genu NUDT15 u wszystkich pacjentów (także u dzieci i młodzieży), zwłaszcza u pacjentów rasy azjatyckiej, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkiej leukocytopenii i łysienia, związanych z leczeniem tiopuryną (patrz punkt 5.2).

Podczas indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej, często u pacjenta może wystąpić okres względnej aplazji szpiku kostnego i ważne jest zapewnienie niezbędnego zaplecza leczenia wspomagającego.

Pacjenci leczeni tioguaniną w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi lub chemioterapeutykami wykazywali zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, w tym ciężkie lub atypowe zakażenia. U tych pacjentów choroba zakaźna i powikłania mogą mieć cięższy przebieg niż u nieleczonych pacjentów.

Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi zakażenie, należy przedsięwziąć odpowiednie środki, które mogą obejmować stosowanie leków przeciwwirusowych i leczenie wspomagające.

Pacjenci poddani leczeniu hamującemu czynność szpiku kostnego są szczególnie podatni na wystąpienie różnego rodzaju zakażeń.

W trakcie indukcji remisji, zwłaszcza gdy dochodzi do szybkiego rozpadu komórek, należy podjąć odpowiednie środki ostrożności dla uniknięcia hiperurykemii i (lub) hiperurykozurii oraz ryzyka wystąpienia nefropatii moczanowej (patrz punkt 4.8).

#### *Monitorowanie*

Z UWAGI NA SILNE DZIAŁANIE MIELOSUPRESYJNE TIOGUANINY W TRAKCIE INDUKCJI REMISJI NALEŻY CZĘSTO WYKONYWAĆ PEŁNE BADANIE MORFOLOGII KRWI. PACJENTÓW NALEŻY UWAŻNIE MONITOROWAĆ PODCZAS LECZENIA.

Po zaprzestaniu leczenia następuje dalsze zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi, zatem wystąpieniu pierwszego objawu przedmiotowego nadmiernego zmniejszenia ich liczby we krwi należy tymczasowo przerwać leczenie.

#### **Zespół Lesch-Nyhana**

Enzymem katalizującym przemianę tioguaniny do czynnego związku jest fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa. Dlatego u pacjentów z niedoborem tego enzymu, np. z zespołem Lesch-Nyhana, białaczka może być oporna na działanie produktu leczniczego Lanvis.

U dwojga dzieci z zespołem Lesch-Nyhana wykazano oporność na działanie azatiopryny, która przekształcana jest do tego samego aktywnego metabolitu co tioguaniną.

#### **Ekspozycja na promienie UV**

Pacjenci leczeni tioguaniną są bardziej wrażliwi na słońce. Należy ograniczać ekspozycję na światło słoneczne i promienie UV, a pacjentom należy zalecić noszenie ochronnej odzieży i stosowanie kremu przeciwsłonecznego z wysokim filtrem.

#### **Laktoza**

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### **Szczepionki**

U pacjentów w immunosupresji nie jest zalecane szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

#### **Inne mielotoksyczne produkty lecznicze i radioterapia**

Podczas jednoczesnego stosowania tioguaniny z innymi mielotoksycznymi produktami leczniczymi lub radioterapią ryzyko mielosupresji jest zwiększone.

## **Allopurynol**

Jednoczesne stosowanie allopurynolu w celu zahamowania powstawania kwasu moczowego nie wymagało zmiany dawkowania tioguaniny, tak jak jest to wymagane w przypadku merkaptopuryny i azatiopryny.

## **Pochodne kwasu acetylosalicylowego**

Badania *in vitro* wykazały, że pochodne aminosalicylanów np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna, hamują aktywność enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) i dlatego produkty te należy ostrożnie stosować u pacjentów leczonych jednocześnie tioguaniną (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Tioguanina, podobnie jak inne produkty lecznicze cytotoksyczne, jest potencjalnie teratogenna.

### **Ciąża**

Kiedy jest to możliwe, należy unikać stosowania tioguaniny w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek potencjalnego zagrożenia dla płodu do spodziewanej korzyści dla matki.

Tak jak w przypadku każdej chemioterapii cytotoksycznej, należy zalecić stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych, jeżeli którykolwiek z partnerów otrzymuje tioguaninę.

### **Karmienie piersią**

Brak danych dotyczących przenikania tioguaniny lub jej metabolitów do mleka ludzkiego. Sugeruje się, aby kobiety otrzymujące tioguaninę nie karmiły piersią.

### **Płodność**

Opisano pojedyncze przypadki, w których mężczyźni otrzymujący skojarzoną terapię produktami leczniczymi cytotoksycznymi, w tym tioguaniną, spłodzili potomstwo z wadami wrodzonymi.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu tioguaniny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie można przewidzieć szkodliwego wpływu na te czynności na podstawie farmakologii tioguaniny.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Brak współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Tioguanina jest zwykle jedną ze składowych chemioterapii skojarzonej, dlatego nie jest możliwe przypisanie działań niepożądanych wyłącznie temu produktowi leczniczemu.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania zdefiniowanej w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo często:* niewydolność szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

*Często:* zapalenie jamy ustnej, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

*Rzadko:* martwicze zapalenie jelit.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych<sup>a</sup>**

*Bardzo często:* choroba zarostowa żył wątrobowych: hiperbilirubinemia, hepatomegalia, zwiększenie masy ciała z powodu zatrzymania płynów i wodobrzusza.

Nadciśnienie wrotne: splenomegalia, żylaki przełyku i małopłytkowość.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej oraz zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy we krwi, żółtaczką, włóknienie wrotne, guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby, zmiany o typie *peliosis hepatis*.

*Często:* choroba zarostowa żył wątrobowych w trakcie krótkotrwałego, cyklicznego leczenia.

*Rzadko:* martwica wątroby.

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Często:* hiperurykemia i (lub) hiperurykozuria i nefropatia moczanowa (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Częstość nieznaną:* wrażliwość na światło (patrz punkt 4.4).

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Toksyczne uszkodzenie wątroby związane z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego występuje bardzo często w przypadku, gdy tioguanina jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub w innych schematach długotrwałego ciągłego leczenia, co nie jest zalecane (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

*Rzadko:* opisano kilka przypadków martwicy centralnej zrazików wątroby, w tym u pacjentów otrzymujących chemioterapię skojarzoną, doustne środki antykoncepcyjne, duże dawki tioguaniny i spożywających alkohol.

Opisywano odwracalność objawów przedmiotowych i podmiotowych hepatotoksyczności po zaprzestaniu krótkotrwałego bądź długotrwałego ciągłego leczenia.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy podmiotowe**

Głównym działaniem toksycznym jest wpływ na czynność szpiku kostnego a działanie toksyczne na układ krwiotwórczy jest bardziej nasilone po przedawkowaniu przewlekłym niż po przyjęciu nadmiernej pojedynczej dawki.

### **Leczenie**

Ponieważ nie jest znane antidotum, należy ściśle monitorować obraz krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie wspomagające z przetoczeniem krwi włącznie. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego ośrodka ds. zatruc, jeżeli istnieje.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące/analogi puryn,  
kod ATC: L01BB03

#### Mechanizm działania

Tioguanina jest sulfhydrylową pochodną guaniny i działa jak antymetabolit dla zasad purynowych. Tioguanina jest aktywowana do nukleotydu, kwasu tioguaninowego. Metabolity tioguaniny hamują syntezę puryn *de novo* oraz interkonwersję nukleotydów purynowych. Tioguanina jest również wbudowywana do kwasów nukleinowych i uważa się, że wbudowanie tioguaniny do DNA (kwasu deoksyrybonukleinowego) przyczynia się do cytotoksyczności leku.

#### Działanie farmakodynamiczne

Zwykle występuje oporność krzyżowa na tioguaninę i merkaptopurynę; dlatego nie należy oczekiwać, że pacjenci z nowotworem opornym na jeden produkt leczniczy będą reagować na leczenie innym produktem leczniczym.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Badania z użyciem radioaktywnej tioguaniny wykazały, że po podaniu doustnym największa radioaktywność w krwi występuje po 8-10 godz., a następnie ulega stopniowemu zmniejszeniu. Dalsze badania z zastosowaniem techniki HPLC wykazały, że 6-tioguanina jest główną tiopuryną obecną przez przynajmniej pierwsze 8 godz. po podaniu dożylnym. Maksymalne stężenia w osoczu wynoszące 61-118 nmol/ml można osiągnąć po podaniu dożylnym 1 - 1,2 g 6-tioguaniny/m<sup>2</sup> pc.

Przebieg eliminacji tioguaniny z osocza ma charakter dwuwykładniczy (model dwukompartментowy) z okresami półtrwania początkowym i końcowym odpowiednio 3 i 5,9 godzin. Po doustnym podaniu dawki 100 mg/m<sup>2</sup> pc., maksymalne stężenie w osoczu mierzone za pomocą HPLC występuje po 2 do 4 godzinach i mieści się w zakresie 0,03-0,94 nmol/ml. Stężenia te są mniejsze w przypadku jednoczesnego przyjmowania pokarmu lub w przypadku wystąpienia wymiotów.

#### Dystrybucja

Literatura naukowa zawiera jedynie ograniczone dane na temat dystrybucji tioguaniny u ludzi. Tioguanina przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego po ciągłej infuzji dożylniej w dawkach 20 mg/m<sup>2</sup>/godz. przez 24 godziny u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

#### Metabolizm

Tioguanina jest w znacznym stopniu metabolizowana *in vivo*. Następujące cztery różne enzymy odpowiadają za metabolizm tioguaniny: fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa [ang. hypoxanthine (guanine) phosphoribosyl transferase, HG-PRT], która przekształca tioguaninę w tio-guanozynomonofosforan (ang. thioguanosine monophosphate, 6-TGMP), który jest następnie metabolizowany przez kinazy białkowe do związku aktywnego – nukleotydów tioguaniny (ang. tioguanine nucleotides, 6-TGN); TPMT, który przekształca tioguaninę w 6-metylotioguaninę (ang. 6-methylthioguanine, 6-MTG – metabolit nieaktywny) oraz 6-TGMP w 6-metylo-TGMP (metabolit nieaktywny), a także oksydaza ksantynowa (ang. xanthine oxidase, XDH lub XO) oraz oksydaza aldehydowa (ang. aldehyde oxidase, AO), które także przekształcają tioguaninę w nieaktywne metabolity. Tioguanina jest początkowo deaminowana przez deaminazę guaniny (ang. guanine deaminase, GDA) do formy 6-tioksantyny (ang. 6-thioxanthine, 6-TX), a ta staje się substratem dla kwasu 6-tiomoczowego (ang. 6-thiouric acid, 6-TUA) katalizowanego XDH.

#### *Wariant NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)*

Ostatnie badania wskazują na istnienie silnej zależności pomiędzy wariantem genu NUDT15: NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (określanym też jako NUDT15 R139C [rs116855232]), który, jak się uważa, powoduje utratę funkcji enzymu NUDT15, a działaniami toksycznymi tiopuryny, takimi,

jak leukopenia i łysienie. Częstość występowania wariantu NUDT15 c.415C>T jest zmienna w różnych populacjach etnicznych i wynosi 9,8% w populacji wschodnioazjatyckiej, 3,9% w populacji latynoamerykańskiej, 0,2% w populacji europejskiej i 0,0% w populacji afrykańskiej, co wskazuje na zwiększone ryzyko u pacjentów rasy azjatyckiej. U pacjentów z homozygotycznym wariantem NUDT15 (allele ryzyka T) występuje znacznie większe ryzyko wystąpienia działań toksycznych tiopuryn w porównaniu z homozygotami C.

Zmniejszenie dawek tiopuryny u pacjentów z wariantem NUDT15 może zmniejszyć ryzyko wystąpienia jej działań toksycznych. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia tiopuryną należy przeprowadzić analizę genotypu w celu określenia genotypu NUDT15 u wszystkich pacjentów, także u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2). Zaleca się, aby lekarz prowadzący określił, czy konieczne jest zmniejszenie dawki w oparciu o reakcję pacjenta na leczenie i jego profil genetyczny.

Pacjenci z wariantami genu NUDT15, jak i TPMT znacznie gorzej tolerują tiopuryny, niż pacjenci z allelami ryzyka tylko w jednym z tych dwóch genów.

Dokładny mechanizm toksycznego działania puryn, związanego z genem NUDT15 nie jest znany.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ze względu na wpływ na DNA, tioguanina jest potencjalnie mutagenna i rakotwórcza.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia ziemniaczana  
Guma arabska  
Kwas stearynowy  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu. Chronić od światła.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

25 tabletek w butelce ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Środki ostrożności podczas postępowania z produktem leczniczym Lanvis

Tabletki produktu leczniczego Lanvis zawierają środek cytotoksyczny, dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem.

Jeśli konieczne jest podzielenie tabletki, należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do skażenia rąk lub wdychania produktu leczniczego.

Zaleca się postępowanie zgodne z obowiązującymi lokalnymi zaleceniami i (lub) przepisami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

Postępowanie z niewykorzystanym produktem

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1852

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.03.1989.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2008.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**