

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lanvis 40 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține 40 mg tioguanină.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, cu linie mediană și ștanțate cu „T40” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tioguanina este indicată în primul rând în tratamentul leucemiilor acute, mai ales al leucemiei mieloide acute și leucemiei limfoblastice acute.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza exactă și durata administrării vor depinde de tipul și dozele celorlalte medicamente citotoxice utilizate administrate concomitent cu tioguanina.

După administrare orală, tioguanina este absorbită în proporție variabilă, iar concentrațiile plasmatice ale medicamentului pot fi scăzute în urma vărsăturilor sau în cazul consumului concomitent de alimente.

Tioguanina poate fi utilizată în orice moment înainte de tratamentul de întreținere pe termen scurt de exemplu inducție, consolidare și intensificarea remisiunii. Totuși nu este indicată în tratamentul de întreținere sau tratamente similare pe termen îndelungat datorită riscului crescut de toxicitate hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

*Adulți*

La adulți, dozele recomandate sunt de 60-200 mg tioguanină/m<sup>2</sup> și zi.

#### *Copii*

La copii, dozele recomandate sunt similare celor administrate la adulți corectate în funcție de suprafața corporală.

#### *Vârstnici*

La vârstnici nu există recomandări speciale pentru dozare (vezi *Insuficiență renală* și *Insuficiență hepatică*). La vârstnicii cu leucemie acută tioguanina a fost utilizată în diferite scheme de tratament chimioterapic în doze echivalente celor utilizate la pacienții mai tineri.

#### Grupe speciale de populație

##### *Insuficiență renală*

Trebuie avută în vedere reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

##### *Insuficiență hepatică*

Trebuie avută în vedere reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### *Pacienți cu deficit TPMT (tiopurină S-metiltransferază)*

Pacienții cu deficit ereditar ale enzimei tiopurin metiltransferază (TPMT) au un risc crescut de toxicitate severă ca urmare a dozelor convenționale de tioguanină și din această cauză este necesară reducerea substanțială a dozei. Nu a fost stabilită o doză optimă de start pentru pacienții cu deficit homozigot (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Cei mai mulți pacienți cu deficit ereditar ale enzimei tiopurin metiltransferază (TPMT) pot tolera dozele recomandate de tioguanină, dar câțiva pot avea nevoie de o reducere a dozei. Există teste genotipice și fenotipice pentru determinarea deficitului TPMT (vezi pct. 4.4 și 5.2). Trebuie luată în considerare reducerea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### *Pacienți cu variantă NUDT15*

Pacienții cu genă NUDT15 mutantă înăscută prezintă un risc crescut de toxicitate severă datorată tiopurinei, de exemplu leucopenie și alopecie, în urma dozelor convenționale ale tratamentului cu tiopurină și, în general, necesită o reducere substanțială a dozei. Pacienții de origine etnică asiatică prezintă un grad special de risc, din cauza frecvenței crescute cu care mutația apare la această populație. Nu a fost stabilită o doză inițială optimă pentru pacienții deficitari, heterozigoți sau homozigoți.

Trebuie luată în considerare genotiparea și fenotiparea pentru variantele de NUDT15 înainte de inițierea tratamentului cu tiopurină la toți pacienții (inclusiv copii și adolescenți) pentru a reduce riscul de leucocitopenie și alopecie severă, legate de tiopurină în special la populațiile asiatice (vezi pct. 5.2).

#### Mod de administrare

Oral

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Având în vedere gravitatea indicațiilor terapeutice, nu există alte contraindicații absolute.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tioguanina este un medicament citotoxic activ ce trebuie utilizat doar sub supravegherea medicilor specializați în administrarea acestui tip de medicamente.

Imunizarea cu vaccinuri ce conțin microorganisme vii poate determina infectarea gazdei imunocompromise. De aceea, imunizarea cu vaccinuri ce conțin microorganisme vii nu este recomandată. În toate cazurile,

pacienții în remisie nu ar trebui să primească vaccinuri vii timp de cel puțin 3 luni de la finalizarea tratamentului de chimioterapie.

### Efecte hepatice

Tioguanina nu este recomandată în tratamentul de întreținere sau în tratamente similare pe perioade îndelungate datorită riscului crescut de toxicitate hepatică asociată cu lezarea endoteliului vascular (vezi pct. 4.2 și 4.8). Toxicitatea hepatică a fost observată la un număr mare de copii cărora li s-a administrat tioguanină în cadrul tratamentului de întreținere al leucemiei limfoblastice acute și al altor afecțiuni asociate cu utilizarea continuă a tioguaninei.

Toxicitatea hepatică se manifestă mai ales la pacienții de sex masculin. Toxicitatea hepatică se prezintă, de obicei, sub forma unui sindrom de boală hepatică venoocluzivă (hiperbilirubinemie, hepatomegalie sensibilă la palpate, creștere în greutate ca urmare a retenției lichidiene și ascitei) sau ca semne de hipertensiune portală (splenomegalie, trombocitopenie sau varice esofagiene). Caracteristicile histopatologice asociate acestui tip de toxicitate includ scleroză hepato-portală, hiperplazie regenerativă nodulară, pelioză hepatică și fibroză periportală.

Tratamentul cu tioguanină trebuie întrerupt la pacienții la care apar semne de toxicitate deoarece a fost raportată remisia simptomatologiei toxicității hepatice după întreruperea administrării.

### *Monitorizare*

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului inclusiv prin efectuarea hemoleucogramei și a testelor funcționale hepatice săptămânal. Primele semne de toxicitate hepatică asociate hipertensiunii portale sunt trombocitopenie disproporționată față de neutropenie și splenomegalie. Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice a fost, de asemenea, raportată în asociere cu toxicitatea hepatică dar poate să nu se manifeste întotdeauna.

### Efecte hematologice

Tratamentul cu tioguanină determină supresia măduvei osoase hematogene ceea ce determină leucopenie și trombocitopenie (vezi *Efecte hepatice*). Anemia a fost raportată mai puțin frecvent. Supresia măduvei osoase hematogene este imediat reversibilă dacă administrarea tioguaninei este întreruptă îndeajuns de devreme.

### Deficit de tiopurină S-metiltransferază (TPMT)

Există pacienți cu deficit ereditar al enzimei tiopurin metiltransferază (TPMT) ce pot fi deosebit de sensibili la efectul mielosupresiv al tioguaninei și pot fi predispuși la evoluția rapidă a deprimării măduvei osoase hematogene în urma începerii tratamentului cu tioguanină. Această afecțiune poate fi exacerbată în urma administrării concomitente a unor medicamente care inhibă TPMT, precum osalazina, mesalazina sau sulfasalazina. Există teste pentru determinarea deficitului TPMT, deși nu s-a demonstrat că aceste teste pot identifica toți pacienții cu risc de toxicitate severă. De aceea este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

### Mutația NUDT15

Pacienții cu genă NUDT15 mutantă înăscută prezintă un risc crescut de toxicitate severă datorată tiopurinei, de exemplu leucopenie și alopecie, în urma dozelor convenționale ale tratamentului cu tiopurină și, în general, necesită o reducere substanțială a dozei. Pacienții de origine etnică asiatică prezintă un grad special de risc, din cauza frecvenței crescute cu care mutația apare la această populație. Nu a fost stabilită o doză inițială optimă pentru pacienții deficitari, heterozigoți sau homozigoți.

Trebuie luată în considerare genotiparea și fenotiparea pentru variantele de NUDT15 înainte de inițierea tratamentului cu tiopurină la toți pacienții (inclusiv copii și adolescenți) pentru a reduce riscul de leucocitopenie și alopecie severă, legate de tiopurină în special la populațiile asiatice (vezi pct. 5.2).

În timpul inducției remisiunii leucemiei mieloide acute pacientul poate să prezinte în mod frecvent perioade de aplazie medulară relativă și este important să fie disponibile mijloace terapeutice adecvate de susținere.

### Infecții în toate populațiile

Pacienții aflați sub chimioterapie mielosupresoare sunt deosebit de sensibili la diferite infecții. Pacienții tratați cu tioguanină în combinație cu alte medicamente imunosupresoare sau chimioterapice au prezentat o sensibilitate crescută la infecții virale, fungice și bacteriene, inclusiv infecție severă sau atipică. Boala infecțioasă și complicațiile pot fi mai severe la acești pacienți decât la pacienții netratați. Dacă pacientul este infectat în cursul tratamentului, trebuie luate măsuri corespunzătoare care pot include terapie antivirală și terapie de susținere.

În timpul inducției remisiei, mai ales în cazul apariției lizei celulare rapide, trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a se evita apariția hiperuricemiei și/sau hiperuricozuriei precum și pentru diminuarea riscului de apariție a nefropatiei determinate de către acidul uric (vezi pct. 4.8).

#### *Monitorizare*

Având în vedere că tioguanina este puternic mielosupresivă, în timpul inducției remisiei, hemoleucograma trebuie efectuată frecvent. Este indicată o atentă monitorizare a pacienților în timpul terapiei.

Numărul leucocitelor și trombocitelor continuă să scadă după întreruperea tratamentului, astfel încât la primul semn al unei scăderi anormale a acestora tratamentul trebuie întrerupt temporar.

#### Sindromul Lesch-Nyhan

Deoarece enzima hipoxantin-guanin-fosforibozil transferază este responsabilă pentru conversia tioguaninei în metabolitul său activ, este posibil ca pacienții cu deficit al acestei enzime precum cei care suferă de sindromul Lesch-Nyhan să prezinte rezistență la activitatea acestui medicament. Rezistența la azatioprină, care are unul dintre aceiași metaboliți activi ca și tioguanina, a fost demonstrată la 2 copii cu sindromul Lesch-Nyhan.

#### Expunere UV

Pacienții tratați cu tioguanină prezintă mai multă sensibilitate la soare. Expunerea la soare și razele UV ar trebui limitată iar pacienții ar trebui îndrumați să poarte haine de protecție și să folosească o cremă cu factor ridicat de protecție.

#### Lanvis conține lactoză monohidrat

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni comune tuturor citotoxicelor

Datorită creșterii riscului de apariție a manifestărilor trombotice în cadrul afecțiunilor tumorale, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Datorită variabilității intraindividuale a funcției de coagulare în cadrul acestor afecțiuni la care se adaugă posibilitatea producerii unei interacțiuni între anticoagulantele orale și chimioterapicele anticanceroase, se impune, în cazul administrării concomitente a anticoagulantelor orale, determinarea mai frecventă a valorii INR (International Normalized Ratio).

#### *Asocieri nerecomandate:*

#### Vaccinuri

Vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui contra febrei galbene): risc de boală vaccinală generalizată ce poate evolua cu deces. Nu este recomandată administrarea vaccinurilor ce conțin microorganisme vii la pacienții imunocompromiși. Riscul este mai mare în cazul în care pacienții sunt deja imunocompromiși de către boala subiacentă. În cazul în care este posibil, pot fi utilizate vaccinurile inactivate (poliomielită).

#### *Asocieri ce necesită măsuri de precauție:*

Fenitoină (în cazul administrării anterioare chimioterapiei): interacțiune descrisă pentru doxorubicină, danorubicină, carboplatină, cisplatină, carmustină, vincristină, vinblastină, bleomicină, metotrexat. Risc de apariție a convulsiilor ca urmare a scăderii absorbției digestive a fenitoinii de către citostatic. Se recomandă asocierea temporară a unei benzodiazepine anticonvulsivante.

#### Alte substanțe mielotoxice sau radioterapie

În timpul administrării concomitente a altor substanțe cu caracter mielotoxic sau radioterapeutic, riscul de mielosupresie este crescut.

*Asocieri ce trebuie avute în vedere:*

Ciclosporină (interacțiune descrisă pentru doxorubicină, etopozidă): imunodeprimare excesivă cu risc de limfoproliferare.

Tacrolimus (prin extrapolare de la ciclosporină): imunodeprimare excesivă cu risc de limfoproliferare.

#### Interacțiuni specifice tioguaninei

*Contraindicate:*

Busulfan: agravarea reacțiilor adverse pulmonare ale busulfanului și toxicitate hepatică severă (hipertensiune portală, varice esofagiene).

*Asocieri ce necesită măsuri de precauție:*

#### Derivați de aminosalicilat

Deoarece a fost demonstrat *in vitro* că derivații de aminosalicilați (de exemplu: osalazina, mesalazina și sulfasalazina) inhibă enzima TPMT, acestea trebuie administrate cu precauție la pacienții cărora li se administrează tioguanină (vezi pct. 4.4).

*Asocieri ce trebuie avute în vedere:*

#### Alopurinol

Utilizarea concomitentă a alopurinolului pentru a inhiba formarea acidului uric nu necesită reducerea dozei de tioguanină, așa cum este necesar în cazul utilizării mercaptopurinei și azatioprinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Fertilitate*

Au existat cazuri izolate în care s-au născut copii cu anomalii congenitale în urma administrării la tați a medicamentelor citotoxice, inclusiv tioguanină.

#### *Sarcină*

Ca orice alt citostatic, tioguanina are potențial teratogen.

Atunci când este posibil, trebuie evitată utilizarea tioguaninei în perioada de sarcină, mai ales în decursul primului trimestru. Trebuie evaluat în fiecare caz în parte raportul dintre beneficiul terapeutic matern și riscul potențial pentru făt.

Ca în cazul tuturor celorlalte tratamente citotoxice, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în cazul în care unul dintre parteneri utilizează tioguanină.

#### *Alăptare*

Nu există date care să confirme existența tioguaninei sau a metaboliților săi în laptele matern. Totuși, ca măsură de precauție, alăptatul nu este recomandat.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există date referitoare la efectul tioguaninei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu pot fi anticipate efecte negative asupra acestor activități pe baza profilului farmacologic al acestui medicament.

### **4.8 Reacții adverse**

În cazul acestui medicament, nu există date suficiente pe baza cărora să poată fi estimate frecvențele de apariție a reacțiilor adverse. De obicei, tioguanina este unul dintre medicamentele utilizate în cadrul chimioterapiei asociate și, de aceea, nu pot fi descrise reacții adverse care să aparțină cu certitudine doar acestui medicament.

Următoarele categorii au fost utilizate pentru clasificarea frecvențelor de apariție a reacțiilor adverse:

- foarte frecvente:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ),
- frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  și  $< 10\%$ ),
- mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  și  $< 1\%$ ),
- rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$  ( $\geq 0,011\%$  și  $< 0,1\%$ ),
- foarte rare:  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe Aparate, Sisteme și Organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Insuficiența măduvei osoase hematogene (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Stomatită, tulburări gastro-intestinale
	Rare	Colită necrozantă
Tulburări hepatobiliare <sup>a</sup>	Foarte frecvente	Boală hepatică veno-ocluzivă: hiperbilirubinemie, hepatomegalie, creștere în greutate ca urmare a retenției lichidiene și ascitei.  Hipertensiune portală : splenomegalie, trombocitopenie sau varice esofagiene.  Creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, fosfatazei alcaline din sânge și gama glutamiltransferazei precum și icter, fibroză portală, hiperplazie regenerativă nodulară, pelioză hepatică.
	Frecvente	Toxicitate hepatică în timpul seriilor de tratament pe termen scurt manifestată ca boală veno-ocluzivă.
	Rare	Necroză hepatică
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperuricemie (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și a căilor urinare	Frecvente	Hiperuricozurie și nefropatie urică (vezi pct. 4.4)
Tulburări de piele și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)

<sup>a</sup> vezi descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Tulburări hepatobiliare

Toxicitatea hepatică asociată cu lezarea endoteliului vascular este foarte frecventă în cazul utilizării tioguaninei în cadrul tratamentului de întreținere sau în cadrul altor tratamente similare pe perioadă îndelungată, cazuri în care utilizarea tioguaninei nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Rare: Necroza hepatică centrolobulară a fost raportată în câteva cazuri inclusiv la pacienții care au utilizat chimioterapie combinată, contraceptive orale, doze mari de tioguanină și alcool.

Reversibilitatea semnelor și a simptomelor acestei toxicități hepatice a fost raportată în urma întreruperii administrării tioguaninei pe termen scurt sau pe termen lung.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### *Semne și simptome*

Principalul efect toxic este cel asupra măduvei osoase hematogene, toxicitatea hematologică fiind mai accentuată în cazul supradozajului cronic decât în cazul supradozajului acut. Se recomandă monitorizarea clinică continuă sau, acolo unde este cazul, în funcție de recomandările centrului național de toxicologie.

### *Abordare terapeutică*

Deoarece nu există un antidot specific, hemoleucograma trebuie monitorizată cu atenție și trebuie luate măsuri terapeutice generale de susținere și, dacă este necesar, efectuarea concomitentă de transfuzii sanguine.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimetaboliți, analogi ai bazelor purinice, codul ATC: L01B B03

#### *Mecanism de acțiune*

Tioguanina este un analog sulfhidril al guaninei și se comportă ca un antimetabolit purinic. Prin activare este transformat în nucleotidul corespunzător, acidul tioguanilic.

Metaboliții tioguaninei inhibă *de novo* sinteza purinelor și transformarea acestora în nucleotidele corespunzătoare. Tioguanina este, de asemenea, integrată în structura acizilor nucleici, integrarea în structura acidului deoxiribonucleic (ADN) fiind presupusă ca responsabilă de efectul citotoxic al medicamentului.

#### *Efecte farmacodinamice*

De obicei există rezistență tumorală încrucișată între tioguanină și mercaptopurină și nu este de așteptat ca un pacient cu rezistență la acțiunea unuia dintre aceste medicamente să prezinte răspuns terapeutic în cazul administrării celuilalt.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### *Absorbție*

Studiile cu tioguanină radioactivă au arătat că valorile maxime ale concentrației plasmatice a compusului radioactiv sunt atinse după aproximativ 8-10 ore după administrarea orală și scad lent după aceea. Studii ulterioare utilizând cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) au demonstrat că 6-tioguanina este principala tiopurină prezentă în cel puțin primele 8 ore după administrarea intravenoasă. Concentrațiile plasmatice maxime de 61-118 nanomoli (nmol)/ml sunt atinse după administrarea intravenoasă a 1-1,2 g de 6-tioguanină/m<sup>2</sup>. Concentrațiile plasmatice scad biexponențial cu timpi de înjumătățire plasmatică inițial și terminal de 3 și, respectiv, 5-9 ore.

După administrarea orală a 100 mg/m<sup>2</sup>, valorile maxime ale concentrației plasmatice determinate prin HPLC sunt atinse după 2-4 ore de la administrare și sunt cuprinse între 0,03-0,94 nmol/ml. Concentrațiile plasmatice sunt diminuate de către ingestia concomitentă de alimente (precum și de vărsături).

#### *Metabolizare*

*In vivo* tioguanina este metabolizată intens la nivel hepatic. Cele patru enzime diferite responsabile pentru metabolizarea tioguaninei sunt următoarele: hipoxantin (guanină) fosforibozil transferază (HGPRT), care

transformă tioguanina în tioguanosină monofosfat (6-TGMP), care este metabolizată apoi de către protein kinază în metaboliți activi, nucleotide tioguaninice (6-TGN); TPMT, care transformă tioguanina în 6-metilthioguanine (6-MTG, metabolit inactiv), precum și 6-TGMP în 6-metil-TGMP (un metabolit inactiv) și xantin oxidaza (XDH sau XO) și aldehyd-oxidază (AO), care, de asemenea, transformă tioguanina în metaboliți inactivi. Tioguanină este inițial dezaminată de către deaminaza guanină (GDA) pentru a forma 6-tioxantina (6-TX) și acest lucru devine un substrat pentru formarea XDH catalizată de 6-acid tiouric (6-TUA).

#### Varianta NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Studiile recente indică existența unei asocieri strânse între varianta NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] a NUDT15 (cunoscută și sub denumirea de NUDT15 R139C [rs116855232]), despre care se crede că duce la o pierdere a funcției enzimei NUDT15, și manifestările de toxicitate mediată de tiopurină, de exemplu leucopenie și alopecie. Frecvența de apariție a NUDT15 c.415C>T are o variabilitate de origine etnică de 9,8% la persoanele originare din estul Asiei, 3,9% la hispanici, 0,2% la europeni și 0,0% la africani, ceea ce indică un risc crescut pentru populațiile de origine asiatică. Pacienții care sunt homozigoți pentru varianta NUDT15 (alele de risc NUDT15) prezintă un risc excesiv de toxicitate datorată tiopurinei comparativ cu homozigoții C.

Reducerea dozelor de tiopurină la pacienții care sunt purtători ai variantelor NUDT15 poate scădea riscul de toxicitate pe care îl prezintă aceștia. Prin urmare, analiza genotipală care determină genotipul NUDT15 trebuie efectuată la toți pacienții, inclusiv copii și adolescenți, înainte de inițierea tratamentului cu tiopurină (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca medicul prescriptor să stabilească dacă este necesară o reducere a dozei, în funcție de răspunsul la tratament al pacientului precum și de profilul genetic al acestuia.

Pacienții care prezintă variante atât ale enzimei NUDT15 cât și a enzimei TPMT sunt semnificativ mai puțin toleranți la tiopurine decât cei cu alele de risc la numai una din aceste două gene.

Mecanismul toxicității datorate tiopurinei, asociată NUDT15, nu este cunoscut cu precizie.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Efectul mutagen și carcinogen*

Datorită acțiunii sale la nivelul ADN, *Lanvis* are efect mutagen și carcinogen.

#### *Efectul teratogen*

Ca toate celelalte medicamente citotoxice, *Lanvis* are potențial teratogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat,  
Amidon de cartof,  
Gumă arabică,  
Acid stearic,  
Stearat de magneziu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.



A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii din polietilenă/polipropilenă, conținând 25 comprimate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Se recomandă ca manipularea comprimatelor de tioguanină să fie făcută conform recomandărilor/reglementărilor locale referitoare la utilizarea medicamentelor citotoxice.

Orice cantitate de medicament rămasă neutilizată trebuie distrusă în conformitate cu reglementările locale referitoare la distrugerea substanțelor periculoase.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED  
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24,  
Irlanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7909/2015/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.