

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lanvis®

40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki Lanvis to tabletki o barwie białej lub kremowej, okrągłe, dwustronnie 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

Lanvis wskazany jest głównie w leczeniu ostrych białaczek, a zwłaszcza ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej.

Lanvis stosuje się także w leczeniu przewlekłej białaczki granulocytowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dokładne dawkowanie i okres podawania produktu leczniczego są uzależnione od rodzaju oraz dawki innych leków cytotoksycznych stosowanych jednocześnie z produktem leczniczym Lanvis.

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

Lanvis może być stosowany na różnych etapach leczenia, w krótkotrwałych cyklach. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w trakcie leczenia podtrzymującego lub w innych schematach długotrwałego ciągłego leczenia, z powodu dużego ryzyka hepatotoksyczności (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dorośli

Zwykle stosuje się dawkę od 100 do 200 mg/m² powierzchni ciała na dobę.

Dzieci

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

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń, co do dawkowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (patrz: Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby).

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tioguaninę lub inny składnik produktu leczniczego.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lanvis jest aktywnym środkiem cytotoksycznym i należy go stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków.

Immunizacja przy pomocy szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może potencjalnie spowodować infekcję u pacjenta w immunosupresji. Dlatego nie zaleca się stosowania u tych pacjentów szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Wpływ na wątrobę

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lanvis w trakcie leczenia podtrzymującego lub w innych schematach długotrwałego ciągłego leczenia, z powodu dużego ryzyka toksycznego uszkodzenia wątroby, związanego z uszkodzeniem śródbłonna naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.8). Tego rodzaju toksyczne uszkodzenie wątroby było obserwowane u dużego odsetka dzieci otrzymujących Lanvis 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 wątrobowowrotne, guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby, zmiany o typie *peliosis hepatis* oraz włóknienie okołowrotne wątroby.

Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Lanvis u pacjentów, u których wystąpią oznaki toksycznego uszkodzenia wątroby, ponieważ donoszono o odwracalności objawów po odstawieniu produktu leczniczego.

Monitorowanie

Pacjenci leczeni tioguaniną muszą być objęci szczególną kontrolą, obejmującą badanie morfologii krwi oraz cotygodniowe badanie 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 występuje ono nie zawsze.

Wpływ na parametry hematologiczne

Leczenie produktem Lanvis powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do leukopenii i małopłytkowości. Rzadziej opisywano niedokrwistość.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest łatwo odwracalne, jeśli odpowiednio wcześnie zaprzestanie się stosowania produktu leczniczego Lanvis.

Osoby z wrodzonym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT), mogą być niezwykle wrażliwe na mielosupresyjne działanie tioguaniny i podatne na szybkie wystąpienie depresji szpiku kostnego po pierwszych dawkach produktu leczniczego Lanvis. Mielosupresję może nasilać jednocześnie stosowanie leków 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 konieczna jest częsta kontrola parametrów krwi obwodowej.

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

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.

Monitorowanie

W trakcie indukcji remisji należy często wykonywać pełne badanie morfologii krwi.

Po odstawieniu produktu leczniczego następuje dalsze zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. Dlatego też należy okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego bezzwłocznie po stwierdzeniu nadmiernego zmniejszenia liczby tych elementów we krwi.

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, że białaczka była oporna na azatioprynę (Imuran), która przekształcana jest, między innymi, do tego samego czynnego związku, co tioguanina.

Produkt leczniczy zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne stosowanie allopurynolu (Zyloric) w celu zahamowania powstawania kwasu moczowego nie wymagało zmiany dawkowania produktu leczniczego Lanvis, tak jak jest to wymagane w przypadku 6-merkaptopuryny (Purinethol) i azatiopryny (Imuran).

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 produktem leczniczym Lanvis (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, Lanvis jest potencjalnie teratogeny.

Płodność

Opisano pojedyncze przypadki, w których mężczyźni poddani skojarzonej terapii lekami cytotoksycznymi, w tym produktem leczniczym Lanvis, spłodzili potomstwo z wadami wrodzonymi.

Ciąża

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Lanvis w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek potencjalnego zagrożenia dla płodu do oczekiwanej korzyści u matki.

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych w przypadku stosowania produktu leczniczego Lanvis przez któregokolwiek z partnerów.

Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania tioguaniny lub jej metabolitów do mleka kobiet. Uważa się, że nie należy karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Lanvis.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zapalenie jamy ustnej, nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego.

Rzadko: martwica i perforacja jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: toksyczne uszkodzenie wątroby związane z uszkodzeniem śródbłonka naczyniowego w przypadku, gdy Lanvis jest stosowany w leczeniu podtrzymującym lub w innych schematach długotrwałego ciągłego leczenia, co nie jest zalecane (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

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 w postaci objawów nadciśnienia wrotnego (splenomegalia, małopłytkowość, żylaki przełyku). Wystąpić może także zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotransferazy oraz żółtaczką. Zmiany histologiczne związane z toksycznym uszkodzeniem wątroby obejmują stwardnienie wątrobowotrne, guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby, zmiany o typie *peliosis hepatis* oraz włóknienie okołowrotne wątroby.

Często: toksyczne uszkodzenie wątroby w postaci zespołu zamknięcia żył wątrobowych w trakcie krótkotrwałego, cyklicznego leczenia.

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

Rzadko: opisano kilka przypadków martwicy centralnej zrazików wątroby, w tym u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię, doustne środki antykoncepcyjne, duże dawki produktu leczniczego Lanvis i pijących alkohol.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Głównym działaniem toksycznym produktu leczniczego Lanvis jest hamujący wpływ na czynność szpiku kostnego. Działanie toksyczne produktu leczniczego na układ krwiotwórczy jest bardziej nasilone po przedawkowaniu przewlekłym, niż po przyjęciu nadmiernej pojedynczej dawki.

Leczenie

Ponieważ nie istnieje znane antidotum, należy ściśle monitorować obraz krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie wspomagające z przetoczeniem krwi włącznie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn.

Kod ATC: L 01BB 03

Tioguanina jest sulfhydrylową pochodną guaniny i działa jak antymetabolit dla zasad purynowych. Tioguanina jest aktywowana do nukleotydu, kwasu tioguanynowego. 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. Zwykle występuje oporność krzyżowa na tioguaninę i merkaptopurynę, i nie należy oczekiwać, by białaczka oporna na jeden lek, mogła być skutecznie leczona drugim lekiem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tioguanina jest w znacznym stopniu metabolizowana *in vivo*. Istnieją dwie zasadnicze drogi jej przemian: metylacja do 2-amino-6-metylotiopuryny oraz deaminacja do 2-hydroksy-6-merkaptopuryny, a następnie utlenianie do kwasu 6-tiomoczowego.

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/m² powierzchni ciała.

Przebieg eliminacji produktu leczniczego z osocza ma charakter dwuwykładniczy (model dwukompartamentowy) z okresami półtrwania początkowym i końcowym odpowiednio 3 i 5-9 godzin. Po doustnym podaniu dawki 100 mg/m² powierzchni ciała, maksymalne stężenie leku w osoczu mierzone z zastosowaniem techniki HPLC występuje po 2-4 godzinach i mieści się w zakresie 0,03-0,94 nmol/ml. W przypadku podawania produktu leczniczego jednocześnie z posiłkami lub w przypadku wystąpienia wymiotów lek osiąga mniejsze stężenie w osoczu.

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
Guma arabska
Skrobia ziemniaczana
Kwas stearynowy
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Tabletki produktu leczniczego Lanvis zawierają związek cytotoksyczny, dlatego zaleca się odpowiednią ostrożność w obchodzeniu się z produktem.
Zaleca się ostrożność w przypadku konieczności dzielenia tabletek, aby nie dopuścić do skażenia rąk lub wdychania produktu leczniczego.
Zaleca się postępowanie zgodne z obowiązującymi przepisami, dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

Postępowanie z niewykorzystanym produktem

Niezużyte tabletki produktu leczniczego Lanvis należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi niszczenia substancji niebezpiecznych i toksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/1852

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

07.03.1989/27.05.1999/09.07.2004/24.05.2005 / 11.02.2008

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

Grudzień 2013

GDS 2004_17_n1