

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

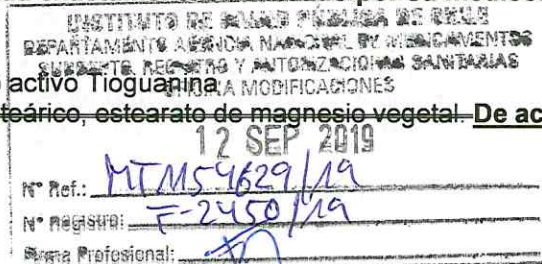
LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. Composición y Presentación:

Cada comprimido contiene 40 mg del principio activo **Tioguanina**.
Excipientes: lactosa, almidón, acacia, ácido esteárico, estearato de magnesio vegetal. **De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.**



2. Clasificación: Agente Citotóxico.

3. Recomendaciones de Uso:

Lanvis® está indicado para el tratamiento de leucemias agudas, especialmente: Leucemia mielógena aguda, Leucemia linfoblástica aguda

Lanvis® también se usa en el tratamiento de leucemia granulocítica crónica.

Este medicamento debe ser usado bajo estricto control médico.

4. Advertencias y Precauciones:

En todos los casos, los pacientes en remisión deben no recibir vacunas de organismos vivos hasta al menos 3 meses después de que se haya completado el tratamiento de quimioterapia. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante la terapia, incluidos los recuentos de células sanguíneas y las pruebas semanales de función hepática. Las indicaciones tempranas de toxicidad hepática son signos asociados con hipertensión portal, como trombocitopenia desproporcionada con neutropenia y esplenomegalia. También se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas en asociación con la toxicidad hepática, pero no siempre ocurren.

Pacientes con variante NUDT15**Variante NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C >T)**

Estudios recientes indican que existe una fuerte asociación entre la variante NUDT15 y NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (también conocida como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se cree conduce a una pérdida de la función de la enzima NUDT15 y la toxicidad mediada por tiopurina, como la leucopenia y la alopecia. La frecuencia de NUDT15 c.415C>T tiene una variabilidad étnica de 9.8% en asiáticos del este, 3.9% en hispanos, 0.2% en europeos y 0.0% en africanos, indicando un mayor riesgo para la población asiática. Los pacientes que son homocigotos con la variante NUDT15 (alelos de riesgo NUDT15 T) se encuentran en un riesgo excesivo de toxicidad por tiopurina en comparación con los homocigotos C.

Las dosis reducidas de tiopurina para pacientes que portan las variantes de NUDT15 pueden disminuir su riesgo de toxicidad. Por lo tanto, el análisis genotípico que determina el genotipo NUDT15 debe determinarse para todos los pacientes, incluidos los pacientes pediátricos, antes de iniciar el tratamiento con tiopurina. Se recomienda al médico que prescribe que establezca si se requiere una reducción de la dosis basada en la respuesta al tratamiento del paciente así como a su perfil genético.

Los pacientes con variantes en las enzimas NUDT15 y TPMT son significativamente menos tolerantes a tiopurinas que aquellos con alelos de riesgo en sólo uno de estos dos genes.

Aún no se comprende el mecanismo preciso de la toxicidad relacionada con la tiopurina asociada a NUDT15.

Exposición a UV

Los pacientes tratados con tioguanina son más sensibles al sol. La exposición a la luz solar y a la luz UV debe ser limitada, y se debe recomendar a los pacientes que usen ropa protectora y que usen un protector solar con un alto factor de protección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

Debe advertirse a los pacientes con intolerancia a la lactosa que la tioguanina contiene una pequeña cantidad de lactosa. Los pacientes con trastornos hereditarios poco comunes, como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Dado que la enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa es responsable de la conversión de tioguanina en su metabolito activo, es posible que los pacientes deficientes de esta enzima, como los que sufren el síndrome de Lesch-Nyhan, sean resistentes al fármaco. La resistencia a la azatioprina (Imuran*), que tiene uno de los mismos metabolitos activos que la tioguanina, se ha demostrado en dos niños con síndrome de Lesch-Nyhan.

Antes de usar este medicamento deben sopesarse los riesgos y los beneficios en su uso, los que deben ser discutidos entre usted y su médico. Principalmente debe considerar los aspectos siguientes:

- a) **Alergias:** Usted debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o alguna otra sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.
- b) **Embarazo:** Debe evitarse su uso durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre.
- c) **Lactancia:** Las madres que están recibiendo Lanvis® no deben amamantar a sus hijos.
- d) **Niños:** El uso en niños debe ser bajo estricta vigilancia médica.
- e) **Ancianos:** No hay recomendaciones especiales en el tratamiento de pacientes de la tercera edad.
- f) **Otros:** Al momento de comenzar la terapia deben considerarse precauciones anticonceptivas tanto en hombres como mujeres. **Ha habido casos aislados en los que los hombres, que han recibido combinaciones de agentes citotóxicos, incluida la tioguanina, han engendrado niños con anomalías congénitas. Avise a su médico si sufre de daño renal o hepático.**
- g) **En el caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria.**

5. Interacciones:

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones). Usted debe comunicar a su médico de todos los medicamentos que está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar este fármaco.

Busulfan: ha producido el desarrollo de hiperplasia regenerativa nodular, hipertensión portal.

Mercaptopurina, azatioprina: se debe disminuir la dosis de Lanvis®. Olsalazina, meslazina o sulfasalazina: administrar con cautela a pacientes que tienen terapia con Lanvis®.

6. Presencia de otras Enfermedades:

El efecto de un medicamento puede modificarse por la presencia de una enfermedad, dando lugar a efectos no deseados, algunos de ellos severos.

Usted debe comunicar a su médico si padece de alguna enfermedad, principalmente en los casos siguientes:

Enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad cardiovascular y/o hematológica, gota, tratamiento reciente con quimioterapia o radioterapia.

7. Efectos Adversos (no deseados):

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Algunos de estos efectos pueden requerir atención médica.

Lanvis® normalmente es un componente de quimioterapia combinada y por consiguiente no es posible atribuir inequívocamente los efectos secundarios a esta droga.

El efecto secundario principal del tratamiento con Lanvis®, es la supresión de la médula que lleva a leucopenia y trombocitopenia. Deben supervisarse cuidadosamente los pacientes durante la terapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

La supresión de la médula es prontamente reversible si Lanvis® es retirado en forma temprana por el médico. Los pacientes en quimioterapia mielosupresiva son particularmente susceptibles a una variedad de infecciones.

Los siguientes efectos secundarios se han descrito durante el tratamiento:

Intolerancia gastrointestinal; estomatitis; necrosis intestinal y perforación; anormalidades de la función hepática e ictericia que puede ser reversible si la terapia es retirada; enfermedad veno oclusiva (VOD) del hígado que, en la mayoría de los casos, fue reversible al retiro de la quimioterapia; un caso de necrosis hepática centrilobular en un paciente que había sido tratado para la leucemia del mielogeno agudo con alta dosis acumulativas de Lanvis® y citosina arabinosida. Esta paciente también estaba tomando anticonceptivos orales.

Trastornos renales y urinarios: Hiperuricosuria y nefropatía urinaria (Común).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Fotosensibilidad.

Pueden ocurrir otros efectos no deseados que usualmente no requieren atención médica y que desaparecen con el uso (adaptación del organismo al medicamento). **No obstante, si continúan o se intensifican, debe comunicarlo a su médico.**

Si usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado anteriormente, consulte a su médico.

8. Contraindicaciones:

Lanvis® no debe administrarse si usted presenta hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

9. Forma de Administración:

Use este medicamento siguiendo las instrucciones de uso, no use más o con mayor frecuencia que la que su médico le indique.

LANVIS® ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO PARA USO SOLO BAJO SUPERVISIÓN DE MÉDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACION DE TALES AGENTES.

No se debe ingerir alcohol mientras esté en tratamiento con este medicamento.

La inmunización con una vacuna de organismo vivo tiene el potencial de causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir vacunas de organismos vivos hasta al menos 3 meses después de que se haya completado el tratamiento de quimioterapia.

10. Dosis:

La que su médico le indique de acuerdo con las necesidades propias de cada caso.

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usualmente recomendada es:

Adultos y Niños:

Terapia de inducción: Oral, 2 mg/kg de peso ó 75 a 100 mg/m² de superficie corporal al día en dosis única.

En caso de no producirse mejoría clínica y si no existe depresión leucocitaria después de 4 semanas, se puede incrementar cuidadosamente la dosis a 3 mg/kg de peso al día.

Dosis de mantenimiento: Oral, 2 a 3 mg/kg de peso ó 100 mg/m² de superficie corporal al día.

Pacientes con déficit de TPMT

Los pacientes con poca o ninguna actividad de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad severa por tioguanina de las dosis convencionales de tioguanina y, en general, requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis de inicio óptima para pacientes homocigotos deficientes.

La mayoría de los pacientes con deficiencia heterocigótica de TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de tioguanina, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se encuentran disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT.

Pacientes con variante NUDT15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad severa por tioguanina. Estos pacientes generalmente requieren reducción de la dosis; particularmente aquéllos que son homocigotos para la variante NUDT15 (vea 4.4). Se pueden considerar pruebas genotípicas de las variantes NUDT15 antes de iniciar la terapia con tioguanina. En cualquier caso, es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos.

11. Sobredosis:

El efecto tóxico principal está en la médula y es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con sobredosis crónica que con una sola ingestión de Lanvis®.

Tratamiento:

Como no hay ningún antídoto conocido, debe supervisarse estrechamente el cuadro sanguíneo y medidas de apoyo generales, junto con instituir una transfusión sanguínea apropiada si es necesario.

12.-Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los estudios con tioguanina radioactiva muestran que los niveles máximos de radioactividad en la sangre se alcanzan aproximadamente 8-10 horas después de la administración oral y disminuyen lentamente a partir de entonces. Estudios posteriores que utilizan HPLC han demostrado que la 6-tioguanina es la tiopurina principal presente durante al menos las primeras 8 horas después de la administración intravenosa. Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61-118 nanomol (nmol)/ml después de la administración intravenosa de 1 a 1.2 g de 6-tioguanina/m² de área de superficie corporal.

Los niveles en plasma disminuyen de manera biexponencial con semividas iniciales y terminales de 3 y 5.9 horas, respectivamente. Después de la administración oral de 100 mg/m², los niveles máximos medidos por HPLC ocurren a las 2-4 horas y se encuentran en el rango de 0.03-0.94 micromolar (0.03-0.94 nmol/ml). Los niveles se reducen por la ingesta concurrente de alimentos (así como vómitos).

Distribución

Los datos limitados sobre la distribución de tioguanina en humanos están disponibles en la literatura científica.

La tioguanina penetra en el CSF (Líquido Cefaloraquídeo) después de la administración de infusión IV constante después de dosis de 20 mg/m²/h durante 24 horas en niños con ALL (Leucemia Linfoblástica Aguda).

Biotransformación

La tioguanina se metaboliza extensamente *in vivo*. Las cuatro enzimas diferentes responsables del metabolismo de tioguanina son las siguientes: hipoxantina (guanina) fosforribosiltransferasa (H(G)PRT), que convierte la tioguanina en monofosfato de tioguanosina (6-TGMP), que se metaboliza aún más por las proteínas quinasas a la especie activa, nucleótidos de tioguanina (6-TGN); TPMT, que convierte tioguanina en 6-metiltioguanina (6-MTG, metabolito inactivo), así como 6-TGMP en 6-metil-TGMP (un metabolito inactivo) y xantina oxidasa (XDH o XO) y aldehído oxidasa (AO), que también convierte tioguanina en metabolitos inactivos. La tioguanina se desamina inicialmente por la guanina desaminasa (GDA) para formar 6-tioxantina (6-TX) y se convierte en un sustrato para la formación catalizada por XDH de ácido 6-tiourico (6-TUA).

Eliminación

Sin datos.

13. Condiciones de Almacenamiento:

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad, a no más de 25°C.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

~~Registro ISP N° F-2450~~

Importado por: Aspen Chile S.A., Av. Andrés Bello 2325, piso 10, oficina 1002, Providencia,
Santiago, Chile.

Para consultas marcar 800 260 799 y desde celulares 2 2944 7479.

