

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

1. Nombre del medicamento

Lanvis comprimidos 40 mg

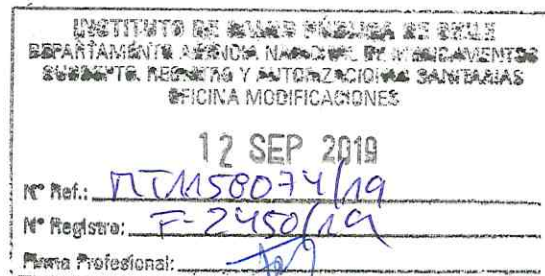
2. Composición cualitativa y cuantitativa

40 mg de tioguanina por comprimido.

Excipientes:

Este producto contiene lactosa.

Para la lista completa de excipientes, vea la sección 6.1.



3. Forma farmacéutica

Los comprimidos de Lanvis 40 mg son tabletas de color blanco a blanquecino, redondas, ranurada biconvexa e impresas con 'T40' en la parte superior, sin ranura y sin grabado en la parte inferior.

La línea de ranura es sólo para facilitar el rompimiento para facilitar la deglución y no para dividir en dosis iguales.

4. Detalles clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lanvis comprimidos 40 mg está indicado principalmente para el tratamiento de leucemias agudas, especialmente la leucemia mielógena aguda y la leucemia linfoblástica aguda.

4.2. Posología y método de administración

Posología

La dosis exacta y la duración de la administración dependerán de la naturaleza y la dosis de otros fármacos citotóxicos administrados junto con tioguanina.

La tioguanina se absorbe de manera variable después de la administración oral **y los niveles plasmáticos pueden reducirse después de la emesis o la ingesta de alimentos.**

~~La tioguanina puede ser utilizada en varias etapas del tratamiento en ciclos a corto plazo. Sin embargo, no se recomienda su uso durante la terapia de mantenimiento o tratamientos continuos similares a largo plazo debido al alto riesgo de toxicidad para el hígado (vea la sección 4.4).~~

Adultos

~~La dosis habitual de tioguanina es entre 100 y 200 mg/m² de área de la superficie corporal, por día.~~

Población pediátrica

~~Se han utilizado dosis similares a las utilizadas en adultos, con la corrección adecuada para el área de la superficie corporal.~~

ADULTOS Y NIÑOS

Terapia de la 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, de 2 a 3 mg/kg de peso corporal ó 100 mg/m² de superficie corporal al día.

Los pacientes de tercera edad **Uso en ancianos**

No hay recomendaciones de dosis específicas en pacientes ancianos (vea dosis en insuficiencia renal o hepática).

LANVIS tioguanina se ha usado utilizado en varias combinaciones fijas de quimioterapia programas de quimioterapia de combinación en pacientes mayores ancianos con leucemia aguda en dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Poblaciones especiales:

Dosis en **insuficiencia** renal o hepática

Se debe **considerar la posibilidad de reducir la dosis** en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Pacientes con déficit de TPMT

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

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 (vea las secciones 4.4 y 5.2).

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 (vea las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad severa por tioguanina (vea 4.4). 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.

Vía de administración

Oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tioguanina o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

En vista de la seriedad de las indicaciones no hay contraindicaciones absolutas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

La tioguanina es un agente citotóxico activo para uso solo bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de dichos agentes.

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.

Efectos hepáticos

La tioguanina no se recomienda para terapia de mantenimiento o tratamientos continuos similares a largo plazo debido al alto riesgo de toxicidad hepática asociada con el daño endotelial vascular (vea las secciones 4.2 y 4.8). Esta toxicidad hepática se ha observado en una alta proporción de niños que reciben tioguanina como parte de la terapia de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda y en otras afecciones asociadas con el uso continuo de tioguanina. Esta toxicidad hepática es particularmente frecuente en los hombres. La toxicidad hepática generalmente se presenta como un síndrome clínico de enfermedad venooclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o con signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y várices esofágicas). Las características histopatológicas asociadas con esta toxicidad incluyen esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática y fibrosis periportal.

El tratamiento con tioguanina debe suspenderse en pacientes con evidencia de toxicidad hepática, ya que se ha reportado una reversión de los signos y síntomas de toxicidad hepática tras el retiro.

Monitoreo

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.

Efectos hematológicos

El tratamiento con tioguanina causa la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia (vea Efectos hepáticos). La anemia se ha reportado con menos frecuencia.

La supresión de la médula ósea es fácilmente reversible si la tioguanina se retira lo suficientemente pronto.

Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

Hay individuos con una deficiencia hereditaria de la enzima TPMT que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la tioguanina y propensos a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después del inicio del tratamiento con tioguanina. Este problema podría agravarse por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como la olsalazina, la mesalazina o la sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar la deficiencia de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa. Por lo tanto, aún es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad severa por tioguanina, como leucopenia temprana y alopecia, a partir de dosis convencionales de terapia con tiopurina. Generalmente requieren reducción de la dosis; particularmente aquéllos que son homocigotos para la variante NUDT15 (vea 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C> T tiene una variabilidad étnica de aproximadamente el 10 % en asiáticos orientales, el 4 % en hispanos, el 0.2 % en europeos y el 0 % en africanos. En cualquier caso, es necesaria una estrecha vigilancia de los recuentos sanguíneos.

Durante la indicación de remisión en la leucemia mielógena aguda, el paciente puede tener que sobrevivir con frecuencia durante un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante contar con instalaciones de apoyo adecuadas.

Los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora son particularmente susceptibles a una variedad de infecciones.

Durante la inducción de la remisión, particularmente cuando se produce una rápida lisis celular, se deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la hiperuricemia y/o la hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico.

Monitoreo

Dado que la tioguanina es fuertemente mielosupresora, los recuentos sanguíneos completos deben realizarse con frecuencia durante la inducción de la remisión. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente durante la terapia.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después de parar el tratamiento, por lo que, al primer signo de una caída anormalmente grande en estos recuentos, el tratamiento debe suspenderse temporalmente.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

En vista de su acción sobre el ADN celular, la tioguanina es potencialmente mutagénica y carcinógena.

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.

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.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**Vacunas**

Las vacunas con organismos vivos no se recomiendan en individuos inmunocomprometidos (vea la sección 4.4).

Otras sustancias mielotóxicas o radioterapia

Durante la administración concomitante de otras sustancias mielotóxicas o radioterapia, el riesgo de mielosupresión aumenta.

Derivados de aminosalicilatos

Dado que existe evidencia *in vitro* de que los derivados de aminosalicilato (por ejemplo, olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, deben administrarse con precaución a los pacientes que reciben tratamiento con tioguanina en forma concurrente (vea la sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

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 después de la administración de infusión IV constante después de dosis de 20 mg/m²/h durante 24 horas en niños con ALL.

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-tioúrico (6-TUA).

Eliminación

Sin datos.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

No hay datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los que ya están incluidos en otras secciones del folleto de información al profesional.

6. Detalles farmacéuticos**6.1. Lista de excipientes**

~~Lactosa monohidrato~~

~~Almidón de papa~~

~~Acacia~~

~~Ácido esteárico~~

~~Estearato de magnesio, vegetal~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de eficacia

60 meses.

6.4. Precauciones especiales para almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

Mantener seco.

Proteger de la luz.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LANVIS COMPRIMIDOS 40 mg

6.5. Naturaleza y contenido del contenedor

Frascos de vidrio ámbar con cierres de polietileno/ polipropileno a prueba de niños.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otros manejos

Se recomienda que el manejo de las tabletas de Tioguanina siga las "Guías para el manejo de fármacos citotóxicos" emitidas por el Grupo de Trabajo de la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain sobre el manejo de fármacos citotóxicos.

Si se requiere la mitad de una tableta, se debe tener cuidado de no contaminar las manos o inhalar el fármaco.

~~7. Fecha de revisión del texto~~

~~15/11/2017~~

~~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.

