

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LANVIS, 40 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 40 mg tioguaniini.

INN. Tioguaninum

Teadavaolevat toimet omav abiaine:

Teadavaolevat toimet omav abiaine laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Lanvis'e tabletid on valged või valkjad ümmargused kaksikkumerad tabletid poolitusjoone ja markeeringuga 'T40' ülaküljel, ilma poolitusjoone ja märgistuseta allküljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Äge müeloidne leukeemia.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Tioguaaniini võib kasutada haiguse igas staadiumis enne säilitavat ravi lühiaegsete kuuridena, sealhulgas induktsiooniks, konsolideerimiseks ja intensiivistamiseks. Ravimit ei ole siiski soovitatav kasutada säilitava ravina või pikaajalise kuurina, sest on väga hepatotoksiline (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### *Täiskasvanud*

Täiskasvanule soovitatav annus on 60...200 mg/m<sup>2</sup> keha pindala kohta päevas.

#### *Lapsed*

Lastel kasutatakse samasugust, keha pindalale vastavat annust.

#### *Eakad*

Eakatele patsientidele annustamise osas spetsiaalseid ettekirjutusi tehtud ei ole, peab arvestama maksa- ja neerufunktsiooni seisundit.

#### Patsientide erirühmad

#### *Neeru- ja maksakahjustus*

Maksa- ja neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annust vähendada.

#### *TPMT puudulikkusega patsiendid*

Patsientidel, kellel on pärilik tiopuriini S-metüültransferaasi (TPMT) puudulikkus või puudumine, on tioguaniini tavapäraste annuste korral raskekujulise tioguaniinimürgistuse suurenenud risk ning nende puhul on üldiselt vajalik annust oluliselt vähendada. Optimaalset algannust homosügootse puudulikkusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Suurem osa heterosügootse TPMT puudulikkusega patsiente talub soovitatavaid tioguaniini annuseid, kuid mõned võivad vajada annuse vähendamist. TPMT genotüübi ja fenotüübi testid on saadaval (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

#### *NUDT15 mutatsiooniga patsiendid*

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on suurem oht raskekujulise tioguaniini toksilisuse tekkeks (vt lõik 4.4). Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.4). Enne tiopuriiniga ravi alustamist võib kaaluda NUDT15 mutatsioonide genotüüpilist testimist. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

### Manustamisviis

Suukaudne

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Näidustuste raskuse tõttu muud absoluutsed vastunäidustused puuduvad.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Lanvis kuulub tsütotoksiliste ravimite hulka ning seda tohivad määrata ainult vastava väljaõppe saanud arstid.

Elusvaktsiiniga vaksineerimine võib immuunpuudulikkusega isikutel põhjustada infektsiooni teket. Seetõttu ei ole elusvaktsiinidega immuniseerimine soovitatav. Remissiooniga patsiendid ei tohi mingil juhul saada elusvaktsiine kuni vähemalt 3 kuud pärast kemoteraapia lõppu.

### Toime maksale

Ravimit ei ole siiski soovitatav kasutada säilitava ravina või pikaajalise kuurina, sest on väga hepatotoksiline ning põhjustab veresoone endoteeli kahjustust (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Maksa toksilist kahjustust on kirjeldatud suurel hulgal lastest, kes kasutasid tioguaniini ägeda lümfoleukeemia korral osana säilitavast ravist ja teistel põhjustel pikaajalise ravina. Maksa toksiline kahjustus esineb eelkõige meessoost isikutel. Kliiniliselt avaldub maksa toksiline kahjustus peamiselt maksa venooklusiivsete haigustena (hüperbilirubineemia, kerge hepatomegalia, kaalutõus vedelikupeetusest ja astsiit) või viitena portaalhüpertensioonile (splenomegalia, trombotsütopeenia, ösofageaalsed veenilaiendid). Histopatoloogiliselt kirjeldatakse kahjustusi kui hepatoportaalsel skleroosi, nodulaarset regeneratiivset hüperplaasiat, *peliosis hepatis* 't ja periportaalsel fibroosi.

Maksa toksilise kahjustuse kliinilisel avaldumisel peab ravi tioguaniiniga katkestama. Uuringud näitavad, et sellises faasis on kahjustused pöörduvad kuni täieliku kadumiseni.

### *Jälgimine*

Patsiente peab ravi ajal hoolikalt jälgima, tegema sageli vereanalüüse ja korra nädalas kontrollima maksafunktsioonide näitajaid veres.

Varajased maksa toksilise kahjustuse tundemärgid on seotud portaalhüpertensiooniga (trombotsütopeenia, mis ei ole proportsioonis neutropeenia ja splenomegaliaga). Maksaensüümide tõusu on maksatoksilisusega seoses samuti täheldatud, kuid mitte alati.

### Hematoloogilised kahjustused

Ravi ajal tioguaaniiniga on kirjeldatud luuüdi supressiooni, mis tekitab leukopeeniat ja trombotsütopeeniat (vt „Toime maksale“). Aneemia esinemist on kirjeldatud harva.

### Tiopuriin S-metüültransferaasi (TPMT) puudulikkus

Lanvise õigeaegsel ärajätmisel on luuüdi supressioon pöörduva iseloomuga. Isikud, kellel esineb pärilik TPMT ensüümi puudulikkus, võivad olla ebatavaliselt tundlikud tioguaaniini luuüdi pärssiva toime suhtes ja neil esineb kalduvus luuüdi supressiooni kiireks tekkeks pärast ravi alustamist Lanvise tablettidega. Olukorda halvendab veelgi TPMT-d pärssivate ravimite (nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) samaaegne manustamine.

Mõned laborid teevad analüüse tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) defitsiidi määramiseks, kuigi nende analüüsidega ei ole õnnestunud kindlaks teha kõiki patsiente, kellel on oht raskekujulise mürgistuse tekkeks. Seetõttu on siiski vajalik vererakkude arvu hoolikas jälgimine.

### *NUDT15 mutatsiooniga patsiendid*

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on tiopuriini tavapäraste annuste korral suurem oht raskekujulise tioguaaniini toksilisuse, nt varajase leukopeenia ja alopeetsia tekkeks. Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.2). NUDT15 c.415C>T esinemissagedus erinevates etnilistes gruppides on järgmine: ida-aasialastel 10%, latiinodel 4%, eurooplastel 0,2% ja aafriklastel 0%. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Ägeda müeloidse leukeemia remissiooni indutseerimisel võib tekkida olukord, kus patsiendil kujuneb relatiivne luuüdi aplaasia, mistõttu on oluline toetavate ravivõimaluste käepärasus.

Müelosupressiivset kemoterapiat saavad patsiendid on eriti vastuvõtlikud igasugustele infektsioonidele.

Remissiooni indutseerimise perioodil, mil toimub kiire rakkude lagunemine, peab jälgima kusi-happe hulka veres ja uriinis, kuna on võimalus hüperurikeemia ja/või hüperurikosuuria tekkeks, mis omakorda võib olla kusi-hapest tingitud nefropaatia põhjustajaks (vt lõik 4.8).

### *Jälgimine*

Kuna tioguaaniin on tugevalt müelosupressiivne, tuleb remissiooni indutseerimise perioodil teha sageli vereanalüüse. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Kuna leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine jätkub ka mõnda aega pärast ravi lõpetamist, tuleks ravi katkestada kohe, kui tekib suurem langus nende rakkude arvus.

### Lesch-Nyhani sündroom

Lanvis'e aktiivse metaboliidi moodustumine toimub ensüümi hüpoksaantiin guaniin fosforibosüül transferaasi juuresolekul. Mõnel patsiendil esineb selle ensüümi puudus, nt Lesch-Nyhani sündroomiga patsientidel, ning tänu sellele võivad nad Lanvis'e suhtes olla resistentsed.

### Kokkupuude UV-kiirgusega

Lanvis'ega ravitavad patsiendid on päikese suhtes tundlikumad. Kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega tuleb piirata ning patsientidel tuleb soovitada kanda kaitsvat riietust ning kasutada kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid.

Laktoositalumatusega patsiente tuleb teavitada, et ravim sisaldab abiainena laktoosmonohüdraati. Harvaesinevate pärilike haiguste, näiteks Lappi laktaasipuudulikkuse, galaktoositalumatuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohiks antud ravimit kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Vaktsiinid

Immuunpuudulikkusega patsiente ei soovitata elusvaktsiinidega vaktsineerida (vt lõik 4.4).

##### Allopurinool

Samaaegsel manustamisel allopurinooliga kusihappe sünteesi inhibeerimiseks ei ole tarvis tioguaaniini annust vähendada, nii nagu see on vajalik merkaptopuriini ja asatiopriiniga.

##### Aminosaltsülaadi derivaadid

Kuna *in vitro* on tõestatud, et aminosaltsülaadi derivaadid (nt olsasalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) pärsvivad tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT), tuleb neid ettevaatlikult manustada patsientidele, kes saavad samaaegset ravi LANVIS tablettidega (vt lõik 4.4).

##### Teised müelotoksilised ained või kiiritusravi

Samaaegsel manustamisel teiste müelotoksiliste ainete või kiiritusraviga suureneb müelosupressiooni risk.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Nagu kõik teised tsütotoksilised ained, võib tioguaaniin olla teratogeenne.

Ravimi kasutamisest raseduse, eriti selle esimese trimestri ajal soovitatakse hoiduda. Ravimi manustamine raseduse ajal on mõeldav ainult juhul, kui loodetav kasu emale kaalub üle võimaliku ohu lootele.

Nagu kõigi tsütotoksiliste kemoteraapiliste ravimite korral, on soovitatav kasutada piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid, juhul kui üks partneritest saab tioguaaniini.

##### Imetamine

Lanvis'e eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Emadel on soovitatav Lanvis-ravi ajal imikut rinnapiimaga mitte toita.

##### Fertiilsus

On esinenud üksikuid juhte, mil tsütotoksiliste ainete kombinatsioone, sh tioguaaniini saavad mehed on eostanud kaasasündinud väärarengutega lapsi.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Teadaolev toime puudub.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Selle ravimi kohta puuduvad piisavad kliinilised andmed kõrvaltoimete sageduse määramiseks. Kuna tioguaaniin on tavaliselt kombineeritud keemiaravi üks osa, ei ole alati võimalik kõrvaltoimeid kindlalt sellele preparaadile omistada.

Kokkuleppeliselt tuuakse kõrvaltoimete esinemissagedust järgmiselt: väga sage:  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), sage  $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  ja  $< 10\%$ ), aeg-ajalt  $\geq 1/1000$  ja  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  ja  $< 1\%$ ), harv  $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  ja  $< 0,1\%$ ), väga harv  $< 1/10\ 000$  ( $< 0,01\%$ ).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi puudulikkus (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Sage	Stomatiit, seedetrakti häire
	Harv	Nekrotiseeriv koliit
Maksa ja sapiteede häired <sup>a</sup>	Väga sage	Venooklusiiivne maksahaigus: hüperbilirubineemia, hepatomegalia, vedelikupeetusest tingitud kaalutõus ja astsiit.  Portaalne hüpertensioon: splenomegalia, ösofageaalsed veenilaiendid ja trombotsütopeenia.  Maksaensüümide taseme tõus, vere aluselise fosfataasi tõus, gammaglutamüültransferaasi taseme tõus, kollatõbi, portaalne fibroos, nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia, maksa pelioos.
	Sage	Venooklusiiivne maksahaigus lühiajalise tsüklilise ravi korral
	Harv	Maksanekroos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperurikeemia (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hüperurikosuuria ja uraatne nekropaatia (vt lõik 4.4).
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Fotosensitiivsus (vt lõik 4.4)

<sup>a</sup> vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Maksa toksilist kahjustust (vaskulaarse endoteeli kahjustus) esineb väga sageli, kui tioguaaniini on kasutatud säilitus- või pikaajalise ravina, mis ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksa toksilise kahjustuse sümptomeid on kirjeldatud kui ärajätmise korral pöörduvaid nii lühiaegse kui ka kestva ravi korral.

Harv: hepaatilisest nekroosist on teatatud vähestel patsientidel, kes on kombineerinud keemiaravi, suurtes annustes tioguaaniini, suukaudseid kontrstseptiive ja alkoholi.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid ja nähud

Üleannustamise peamiseks sümptomiteks on luuüdi supressioon ja hematoloogiline toksilisus, mille teke on tõenäolisem kroonilise üleannustamise, mitte ühekordse liiga suure annuse sissevõtmise korral.

### Ravi

Kuna spetsiifilist antidooti ei ole, tuleb hoolikalt jälgida verepilti ning võtta vajadusel tarvitusele üldised toetavad abinõud. Vajadusel kanda üle vajaminevaid verekomponente. Edasine ravi vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistuskeskuse soovitudele, kui need on olemas.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastiline ja immuunmoduleeriv aine / puriini analoog; ATC-kood. L01BB03

### Toimemehhanism

Tioguaaniin on guaniini sulfhüdrüülanaloog, mis käitub puriini antimetaboliidina. Tioguaaniin aktiveeritakse nukleotiidtioguanüülhappeks. Tioguaaniini metaboliidid pidurdavad edasist puriini sünteesi ja puriini nukleotiidide vahelist konversiooni. Tioguaaniin inkorporeerub nukleiinhapetega ning arvatakse, et tema tsütotoksilisust mõjutab inkorporatsioon DNA-ga (deoksüribonukleiinhapetega).

### Farmakodünaamilised toimed

Tioguaaniini ja merkaptopuriini vahel on täheldatud ristresistentsust, seetõttu ei eeldata, et ühe aine suhtes tuumorresistentsed patsiendid reageeriksid teisele ainele.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Radioaktiivse tioguaaniiniga läbi viidud uuringud näitavad, et koguradioaktiivsuse tippasemed veres saavutatakse umbes 8 kuni 10 tundi pärast suukaudset manustamist ning seejärel need aeglaselt langevad. Hilisemad HPLC-ga läbi viidud uuringud on näidanud, et tioguaaniin on peamine tiopuriin vähemalt esimesed 8 tundi pärast intravenooset manustamist. Pärast 1 kuni 1,2 g tioguaaniini intravenooset manustamist kehapindala  $m^2$  kohta on saavutatavad plasma tippkontsentratsioonid 61 kuni 118 nanomooli (nmol) ml kohta. Plasmatasemed vähenevad bioeksponentsiaalselt, kusjuures algne ja terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt 3 ja 5,9 tundi.

Pärast 100  $mg/m^2$  suukaudset manustamist on HPLC-ga mõõdetud tippase 2 kuni 4 tunni pärast ning jääb vahemikku 0,03 kuni 0,94 mikromooli (0,03 kuni 0,94 nmol/ml). Tase väheneb toiduga koos manustamisel (ja pärast oksendamist).

#### Jaotumine

Teaduskirjanduses on tioguaaniin jaotumise kohta inimkehas andmeid piiratud. Pärast pidevat intravenooset manustamist annustes 20  $mg/m^2$  24 tunni jooksul akuutse lümfoblastilise leukeemiaga lastel tungib tioguaaniin liikvorisse.

## Biotransformatsioon

Tioguaaniin metaboliseerub *in vivo* laiaulatuslikult. Tioguaaniini metabolismi eest vastutavad neli ensüümi on hüpoksaantiin (guaniin), fosforibosüültransferaas (H(G)PRT), mis teisendab tioguaaniini tioguanosiini monofosfaadiks (6-TGMP), mis omakorda metaboliseeritakse proteiinkinaaside poolt aktiivsete liikideks ehk tioguaaniinnukleotiidideks (6-TGN); TPMT, mis teisendab tioguaaniini 6-metüültioguaaniiniks (6-MTG, inaktiivne metaboliit), ning 6-TGMP 6-metüül-TGMP-ks (inaktiivne metaboliit) ja ksantiini oksüdaasiks (XDH) ja aldehüüdoksüdaasiks (AO), mis samuti teisendavad tioguaaniini inaktiivseteks metaboliitideks. Tioguaaniini algseks deamineerijaks on guaniini deaminaas (GDA), mis moodustab 6-tioksantiini (6-TX), millest saab XDH katalüüsitud 6-tiokusihappe (6-TUA) moodustumise substraat.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toime tõttu DNA-le on tioguaaniin potentsiaalselt mutageenne ja kantserogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Kartulitärklis  
Steariinhape  
Magneesiumstearaat  
Akaatsiakummi  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on merevaikkollasest klaasist purgis, mis on suletud polüetüleenist lastekindla korgiga. Purgis on 25 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Soovitav on tablettidega ettevaatlikult ümber käia vastavalt kohalikele soovitudele ja/või eeskirjadele. Kui tabletti tuleb poolitada, ei tohi seda palja käega puudutada ega ravimit sisse hingata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

101295

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2017