

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LANVIS, 40 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 40 mg tioguaniini.

INN. *Tioguaninum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 tablett sisaldab 150 mg laktoosmonohüdraati.

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/m² keha pindala kohta ööpäevas.

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 abiainetes suhtes. Näidustuste raskuse tõttu muud absoluutsed vastunäidustused puuduvad.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Elusvaktsiiniga vaktsineerimine võib immuunpuudulikkusega isikutel põhjustada infektsiooni teket. Seetõttu ei ole elusvaktsiinidega immuniseerimine soovitatav. Remissiooniga patsiendid ei tohi mingil juhul saada elusvaktsiini kuni vähemalt 3 kuud pärast kemoterapia 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 venooclusiivsete 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 hepatitis* '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 lümfotsüütide supressiooni, mis tekitab leukopeeniat ja trombotsütopeeniat (vt „Toime maksale“). Aneemia esinemist on kirjeldatud harva.

Tiopuriin S-metüültransferaasi (TPMT) puudulikkus

Lanvise õigeaegsel ärajätmisel on lümfotsüütide supressioon pöörduva iseloomuga. Isikud, kellel esineb pärilik TPMT ensüümi puudulikkus, võivad olla ebatavaliselt tundlikud tioguaaniini lümfotsüütide pärssiva toime suhtes ja neil esineb kalduvus lümfotsüütide 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%, latiinelistel 4%, eurooplastel 0,2% ja aafriklastel 0%. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Remissiooni indutseerimine

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

Infektsioonid

Patsientidel, keda raviti tioguaaniiniga kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete või kemoterapeutiliste ainetega, on ilmnenud suurenenud vastuvõtlikkus viirus-, seen- ja bakteriaalsetele infektsioonidele, sealhulgas rasketele või ebatüüpilistele infektsioonidele. Nakkushaigused ja tüsistused võivad neil patsientidel olla raskemad kui ravimata patsientidel.

Kui patsient on ravi ajal nakatunud, tuleb võtta kasutusele asjakohased meetmed, mis võivad hõlmata viirusevastast ravi ja toetavat ravi.

Remissiooni indutseerimise perioodil, mil toimub kiire rakkude lagunemine, peab jälgima kusihappe hulka veres ja uriinis, kuna on võimalus hüperurikeemia ja/või hüperurikosuuria tekkeks, mis omakorda võib olla kusihapest 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, tuleb ravi katkestada kohe, kui tekib suurem langus nende rakkude arvus.

Lesch-Nyhani sündroom

Lanvis'e aktiivse metaboliidi moodustumine toimub ensüümi hüpoksantiin 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 kusihaape sünteesi inhibeerimiseks ei ole tarvis tioguaaniini annust vähendada, nii nagu see on vajalik merkaptopuriini ja asatiopriiniga.

Aminosalitsülaadi derivaadid

Kuna *in vitro* on tõestatud, et aminosaltsülaadi derivaadid (nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) pärsvivad tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT), tuleb neid ettevaatlikult manustada patsientidele, kes saavad samaaegset ravi Lanvis'e 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 kemoterapiliste ravimite korral, on soovitatav kasutada piisavaid rasedumisvastaseid vahendeid, juhul kui üks partneritest saab tioguaaniini.

Imetamine

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

Fertiilsus

On esinenud üksikuid juhte, mil tsütotoksiliste ainete kombinatsioon, sh tioguaniini saavad mehed on eostanud kaasasündinud väärengutega lapsi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teadaolev toime puudub.

4.8 Kõrvaltoimed

Selle ravimi kohta puuduvad piisavad kliinilised andmed kõrvaltoimete sageduse määramiseks. Kuna tioguaniin 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 $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ($\geq 1\%$ kuni $< 10\%$), aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$), harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$), väga harv $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi puudulikkus (vt lõik 4.4)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperurikeemia (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Sage	Stomatiit, seedetrakti häire
	Harv	Nekrotiseeriv koliit
Maksa ja sapiteede häired ^a	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
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Fotosensitiivsus (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hüperurikosuuria ja uraatne nekroopia (vt lõik 4.4).

^a vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Maksa toksilist kahjustust (vaskulaarse endoteeli kahjustus) esineb väga sageli, kui tioguaniini 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 tioguaniini, suukaudseid kontrstseptiive ja alkoholi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Üleannustamise peamisteks 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: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, puriini analoogid, ATC-kood: L01BB03.

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Radioaktiivse tioguaniiniga läbi viidud uuringud näitavad, et koguradioaktiivsuse tippasemed veres saavutatakse ligikaudu 8...10 tundi pärast suukaudset manustamist ning seejärel need aeglaselt langevad. Hilisemad HPLC-ga läbi viidud uuringud on näidanud, et tioguaniin on peamine tiopuriini vähemalt esimesed 8 tundi pärast intravenooset manustamist. Pärast 1...1,2 g tioguaniini intravenooset manustamist kehapindala m² kohta saavutatavad plasma tippkontsentratsioonid 61...118 nanomooli (nmol) ml kohta. Plasmatasemed vähenevad bioeksponentsiaalselt, kusjuures algne ja terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt 3 ja 5,9 tundi.

Pärast 100 mg/m² suukaudset manustamist on HPLC-ga mõõdetud tiptase 2...4 tunni pärast ning jääb vahemikku 0,03...0,94 mikromooli (0,03...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/m² 24 tunni jooksul akuutse lümfoblastilise leukeemiaga lastel tungib tioguaaniin liikvorisse.

Biotransformatsioon

Tioguaaniin metaboliseerub *in vivo* laiaulatuslikult. Tioguaaniini metabolismi eest vastutavad neli ensüümi on hüpoksaantiin (guaaniin), 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 guaaniini 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 kohaldata.

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. aprill 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. veebruar 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2023