

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lanvis  
40 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 40 mg tioguanínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 150 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až takmer biela okrúhla bikonvexná tableta s deliacou ryhou a vytlačeným „T40“ na hornej strane a bez deliacej ryhy a označenia na spodnej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Lanvis je určený predovšetkým na liečbu akútnych leukémií:

- akútnej myeloblastovej leukémie,
- akútnej lymfoblastovej leukémie.

Lanvis sa môže použiť na liečbu dospelých a detí (s príslušnou úpravou podľa plochy telesného povrchu).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Presná dávka a dĺžka podávania Lanvisu závisí od druhu a dávkovania ostatných cytostatík podávaných v kombinovanej liečbe s tioguanínom.

Vstrebávanie Lanvisu je variabilné a po vracaní alebo pri užívaní spolu s jedlom môže dôjsť k zníženiu plazmatických hladín liečiva.

Lanvis sa môže používať v krátkodobých cykloch v ktoromkoľvek štádiu pred udržiavacou liečbou napr. v štádiu indukcie, konsolidácie, intenzifikácie. Neodporúča sa však používať ho počas udržiavacej liečby ani počas podobnej dlhodobej kontinuálnej liečby kvôli vysokému riziku hepatotoxicity (pozri časti 4.4 a 4.8).

##### *Dospelí pacienti*

Zvyčajná dávka Lanvisu u dospelých je 60 až 200 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu denne.

*Pediatrická populácia*

U detí sa používajú podobné dávky ako u dospelých so zohľadnením menšieho telesného povrchu.

*Starší pacienti*

Pre staršie osoby neexistujú žiadne zvláštne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri nižšie „Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene“).

U starších osôb s akútnymi leukémiami sa Lanvis použil v rôznych kombinovaných režimoch chemoterapie v ekvivalentných dávkach ako u mladších pacientov.

*Osobitné skupiny pacientov**Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je potrebné zvážiť zníženie dávky.

## Odporúčané dávkovanie tiopurínov podľa fenotypu TPMT a NUDT15

Fenotyp TPMT	Fenotyp NUDT15	Terapeutické odporúčanie
Neurčitý	Pomalý metabolizátor substrátov NUDT15	Podľa NUDT15 znížte počiatočné dávky na 25 % normálnej dávky a upravte dávky tioguanínu podľa stupňa myelosupresie a v súlade s pokynmi špecifickými pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 4 – 6 týždňov na dosiahnutie rovnovážneho stavu. V prípade myelosupresie sa má klásť dôraz na zníženie dávky tioguanínu oproti iným látkam. V prípade nenádorových ochorení zvážte alternatívnu imunosupresívnu liečbu bez tiopurínov. Fenotyp TPMT nebolo možné priradiť na základe vykonanej genotypizácie. Zvážte vyhodnotenie aktivity TPMT erytrocytov na posúdenie fenotypu TPMT. Ak sú potrebné tiopuríny a stav TPMT nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
	Normálny metabolizátor substrátov NUDT15	Podľa NUDT15 začnite s bežnou počiatočnou dávkou (napr. 40 – 60 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu a inej myelosupresívnej liečby bez osobitného dôrazu na tioguanín. Po každej úprave dávky nechajte 2 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Fenotyp TPMT však nebolo možné priradiť na základe vykonanej genotypizácie. Zvážte vyhodnotenie aktivity erytrocytov TPMT na posúdenie fenotypu TPMT. Ak sú potrebné tiopuríny a stav TPMT nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
	Možný intermediárny metabolizátor substrátov NUDT15	Podľa NUDT15 začnite so zníženými dávkami (50 % až 80 % normálnej dávky), ak je normálna počiatočná dávka $\geq 40 - 60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (napr. 20 – 48 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu na základe stupňa myelosupresie a pokynov špecifických pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 2 – 4 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Ak sa vyskytne myelosupresia a v závislosti od inej liečby, má sa dôraz klásť na zníženie dávky tioguanínu namiesto iných látok. Fenotyp TPMT nebolo možné priradiť na základe vykonanej genotypizácie. Zvážte vyhodnotenie aktivity TPMT erytrocytov na posúdenie fenotypu TPMT. Ak sú potrebné tiopuríny a ak stav TPMT alebo NUDT15 nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
	Intermediárny metabolizátor substrátov NUDT15	Podľa NUDT15 začnite so zníženými dávkami (50 % až 80 % normálnej dávky), ak je normálna počiatočná dávka $\geq 40 - 60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (napr. 20 – 48 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu na základe stupňa myelosupresie a pokynov špecifických pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 2 – 4 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Ak sa vyskytne myelosupresia a v závislosti od inej liečby, sa má dôraz klásť na

Fenotyp TPMT	Fenotyp NUDT15	Terapeutické odporúčanie
		zníženie dávky tioguanínu namiesto iných látok. Fenotyp TPMT nebolo možné priradiť na základe vykonanej genotypizácie. Zvážte vyhodnotenie aktivity TPMT erytrocytov na posúdenie fenotypu TPMT. Ak sú potrebné tiopuríny a stav TPMT nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
Pomalý metabolizátor substrátov TPMT	Neurčitý	Podľa stavu TPMT začnite s drasticky zníženými dávkami (znižte dennú dávku 10-násobne a dávajte trikrát týždenne namiesto denne) a upravte dávky tioguanínu podľa stupňa myelosupresie a v súlade s pokynmi špecifickými pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 4 – 6 týždňov na dosiahnutie rovnovážneho stavu. V prípade myelosupresie sa má klásť dôraz na zníženie dávky tioguanínu oproti iným látkam. V prípade nenádorových ochorení zvážte alternatívnu imunosupresívnu liečbu bez tiopurínov. Stav NUDT15 nebolo možné určiť na základe genotypizácie. Ak sú potrebné tiopuríny a stav NUDT15 nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
Normálny metabolizátor substrátov TPMT	Neurčitý	Podľa stavu TPMT začnite s bežnou počiatočnou dávkou (napr. 40 – 60 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu a inej myelosupresívnej liečby bez osobitného dôrazu na tioguanín. Po každej úprave dávky nechajte 2 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Stav NUDT15 nebolo možné určiť na základe genotypizácie. Ak sú potrebné tiopuríny a stav NUDT15 nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
Intermediárny metabolizátor substrátov TPMT	Neurčitý	Podľa stavu TPMT začnite so zníženými dávkami (50 % až 80 % normálnej dávky), ak je normálna počiatočná dávka $\geq 40 - 60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (napr. 20 – 48 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu na základe stupňa myelosupresie a pokynov špecifických pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 2 – 4 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Ak sa vyskytne myelosupresia a v závislosti od inej liečby, sa má dôraz klásť na zníženie dávky tioguanínu namiesto iných látok. Fenotyp NUDT15 nebolo možné priradiť na základe genotypizácie. Ak sú potrebné tiopuríny a stav NUDT15 nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
Možný intermediárny metabolizátor substrátov TPMT	Neurčitý	Podľa stavu TPMT začnite so zníženými dávkami (50 % až 80 % normálnej dávky), ak je normálna počiatočná dávka $\geq 40 - 60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (napr. 20 – 48 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu na základe stupňa myelosupresie a pokynov špecifických pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 2 – 4 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Ak sa vyskytne myelosupresia a v závislosti od inej liečby, má sa klásť dôraz na zníženie dávky tioguanínu namiesto iných látok. Fenotyp NUDT15 nebolo možné priradiť na základe genotypizácie. Ak sú potrebné tiopuríny a ak stav TPMT alebo NUDT15 nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
Neurčitý	Neurčitý	Na základe vykonanej genotypizácie nebolo možné priradiť fenotyp TPMT ani NUDT15. Zvážte vyhodnotenie aktivity erytrocytov TPMT na posúdenie fenotypu TPMT. Ak sú potrebné tiopuríny a ak stav TPMT alebo NUDT15 nie je známy, pozorne sledujte toxicitu.
Možný intermediárny metabolizátor substrátov TPMT	Pomalý metabolizátor NUDT15	Znížte počiatočné dávky na 25 % normálnej dávky a upravte dávky tioguanínu podľa stupňa myelosupresie a v súlade s pokynmi špecifickými pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 4 – 6 týždňov na dosiahnutie rovnovážneho stavu. V prípade myelosupresie sa má klásť dôraz na zníženie dávky

<b>Fenotyp TPMT</b>	<b>Fenotyp NUDT15</b>	<b>Terapeutické odporúčanie</b>
Intermediárny metabolizátor substrátov TPMT		tioguanínu oproti iným látkam. V prípade nenádorových ochorení zvážte alternatívnu imunosupresívnu liečbu bez tiopurínov.
Normálny metabolizátor substrátov TPMT		
Pomalý metabolizátor substrátov TPMT	Intermediárny metabolizátor substrátov NUDT15	Začnite s drasticky zníženými dávkami (znížte dennú dávku 10-násobne a dávajte trikrát týždenne namiesto denne) a upravte dávky tioguanínu podľa stupňa myelosupresie a v súlade s pokynmi špecifickými pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 4 – 6 týždňov na dosiahnutie rovnovážneho stavu. V prípade myelosupresie sa má klásť dôraz na zníženie dávky tioguanínu oproti iným látkam. V prípade nenádorových ochorení zvážte alternatívnu imunosupresívnu liečbu bez tiopurínov.
	Normálny metabolizátor NUDT15	
	pomalý metabolizátor NUDT15	
	Možný intermediárny metabolizátor NUDT15	
Normálny metabolizátor substrátov TPMT	Normálny metabolizátor NUDT15	Začnite s bežnou počiatočnou dávkou (napr. 40 – 60 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu a inej myelosupresívnej liečby bez osobitného dôrazu na tioguanín. Po každej úprave dávky nechajte 2 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu.
Možný intermediárny metabolizátor substrátov TPMT	Intermediárny metabolizátor substrátov NUDT15	Začnite so zníženými dávkami (50 % až 80 % normálnej dávky), ak je normálna počiatočná dávka $\geq$ 40 – 60 mg/m <sup>2</sup> /deň (napr. 20 – 48 mg/m <sup>2</sup> /deň) a upravte dávky tioguanínu na základe stupňa myelosupresie a pokynov špecifických pre dané ochorenie. Po každej úprave dávky nechajte 2 – 4 týždne na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Ak sa vyskytne myelosupresia a v závislosti od inej liečby, má sa klásť dôraz na zníženie dávky tioguanínu namiesto iných látok.
	Normálny metabolizátor NUDT15	
	Možný intermediárny metabolizátor NUDT15	
Intermediárny metabolizátor substrátov TPMT	Intermediárny metabolizátor substrátov NUDT15	
	Normálny metabolizátor NUDT15	
	Možný intermediárny metabolizátor NUDT15	
Normálny metabolizátor substrátov TPMT	Intermediárny metabolizátor substrátov NUDT15	
	Možný intermediárny	

Fenotyp TPMT	Fenotyp NUDT15	Terapeutické odporúčanie
	metabolizátor NUDT15	

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Vzhľadom na závažnosť indikácií neexistujú žiadne ďalšie absolútne kontraindikácie.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lanvis je účinný cytotoxický liek, ktorý sa môže používať len pod vedením lekára so skúsenosťami s podávaním cytostatík.

Očkovanie živou vakcínou môže u ľudí s oslabeným imunitným systémom spôsobiť infekciu. Očkovanie živými vakcínami sa preto neodporúča. Vo všetkých prípadoch pacienti v remisii nesmú dostať živé vakcíny minimálne do 6 mesiacov po dokončení ich chemoterapeutickej liečby.

Očkovanie neživými vakcínami môže mať zníženú účinnosť u ľudí s oslabeným imunitným systémom a môže byť potrebné opakované očkovanie.

#### *Bezpečné zaobchádzanie s tabletami Lanvisu*

Pri zaobchádzaní s tabletami Lanvisu sa odporúča postupovať podľa zásad platných pre zaobchádzanie s cytostatikami. Pri delení tabliet je potrebná opatrnosť, aby nedošlo ku kontaminácii rúk alebo k vdýchnutiu liečiva (pozri časť 6.6).

#### *Účinky na pečeň*

Lanvis sa neodporúča na udržiavaciu liečbu ani na podobnú dlhodobú kontinuálnu liečbu kvôli vysokému riziku hepatotoxicity spojenej s vaskulárnym a endotelovým poškodením (pozri časť 4.2 a 4.8). Táto hepatotoxicita sa pozorovala pri vysokom podiele detí užívajúcich tioguanín ako súčasť udržiavacej liečby akútnej lymfoblastovej leukémie a pri ďalších ochoreniach spojených s kontinuálnym užívaním tioguanínu. Táto hepatotoxicita sa vyskytuje hlavne u mužských jedincov. Hepatotoxicita sa zvyčajne prejavuje ako klinický syndróm venookluzívnej choroby pečene (hyperbilirubinémia, hepatomegália citlivá na dotyk, zvýšenie telesnej hmotnosti kvôli zadržiavaniu tekutín a ascites) alebo príznaky portálnej hypertenzie (splenomegália, trombocytopénia a ezofagálne varixy). Histopatologické nálezy spojené s touto toxicitou zahŕňajú hepatoportálnu sklerózu, nodulárnu regeneratívnu hyperpláziu, peliózu pečene a periportálnu fibrózu.

Liečba Lanvisom sa má prerušiť u pacientov, ktorí majú zjavné prejavy a príznaky hepatotoxicity, pretože po vysadení liečby bol v niektorých prípadoch hlásený ich ústup.

#### *Sledovanie*

Pacienti musia byť počas liečby pozorne sledovaní so zameraním sa na krvný obraz a v týždňových intervaloch sa majú vykonávať vyšetrenia funkcie pečene. Prvotnými indikátormi hepatotoxicity sú príznaky spojené s portálnou hypertenziou, ako sú trombocytopénia neúmerná stupňu neutropénie a splenomegália.

V súvislosti s hepatotoxicitou boli hlásené aj vzostupy hladín pečeňových enzýmov, ku ktorým nie vždy dochádza.

### *Hematologické účinky*

Liečba tioguanínom spôsobuje útlm kostnej drene, ktorý vedie k leukopénii a trombocytopénii (pozri vyššie „Účinky na pečeň“). Anémia bola hlásená menej často. Pri včasnom prerušení liečby tioguanínom je útlm kostnej drene ľahko reverzibilný.

### *Deficit tiopurín S-metyltransferázy*

Existujú pacienti s vrodeným deficitom enzýmu tiopurín-metyltransferázy (TPMT), ktorí môžu byť nadmerne citliví voči myelosupresívnemu účinku tioguanínu a náchylní na rýchly vznik útlmu kostnej drene po začatí liečby Lanvisom. Tento problém môže zhoršiť súbežné podávanie liekov, ktoré inhibujú TPMT, ako je olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín. Niektoré laboratória ponúkajú vyšetrenia na detekciu deficitu TPMT, hoci sa nedokázalo, že tieto vyšetrenia identifikujú všetkých pacientov, ktorí sú vystavení riziku závažnej toxicity. Z tohto dôvodu je stále potrebné pozorné sledovanie krvného obrazu.

### *Mutácia NUDT15*

U všetkých pacientov je potrebné pred začiatkom liečby tiopurínom zvážiť genotypové a fenotypové testovanie variantov NUDT15 (vrátane pediatrických pacientov), aby sa znížilo riziko závažnej leukocytopénie a alopecie súvisiacej s tiopurínom, najmä v ázijských skupinách pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Počas remisie indukčnej fázy liečby akútnej myeloblastovej leukémie musí pacient často prekonať obdobie relatívnej aplázie kostnej drene, preto je dôležité, aby boli na preklopenie tohto obdobia k dispozícii potrebné podporné prostriedky.

Pacienti užívajúci myelosupresívnu chemoterapiu sú obzvlášť vnímaví voči mnohým infekciám.

U pacientov liečených tioguanínom v kombinácii s inými imunosupresívami alebo inou chemoterapiou sa preukázala zvýšená náchylnosť na vírusové, mykotické a bakteriálne infekcie vrátane závažnej alebo atypickej infekcie. Infekčné ochorenie a komplikácie môžu byť u týchto pacientov závažnejšie ako u neliečených pacientov.

Ak sa pacient počas liečby infikuje, majú sa vykonať príslušné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať antivírusovú liečbu a podpornú starostlivosť.

Počas indukcie remisie, obzvlášť v prípadoch, keď dochádza k rýchlej lýze nádorových buniek, je potrebné vykonať opatrenia na prevenciu hyperurikémie a/alebo hyperurikozúrie s rizikom urátovej nefropatie (pozri časť 4.8).

### *Sledovanie*

Keďže tioguanín je silná myelosupresívna látka, počas indukcie remisie je potrebné často sledovať krvný obraz. Počas liečby sa musia pacienti pozorne sledovať.

Pokles počtu leukocytov a trombocytov pokračuje aj po prerušení liečby, preto je potrebné liečbu dočasne prerušiť už pri prvých známkach nadmerného poklesu ich počtu.

### *Leschov-Nyhanov syndróm*

Keďže za konverziu tioguanínu na účinný metabolit je zodpovedný enzým hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferáza, je možné, že pacienti s deficitom tohto enzýmu, ako napríklad pri Leschovom-Nyhanovom syndróme, môžu byť rezistentní na liečbu týmto liečivom. U dvoch detí s Leschovým-Nyhanovým syndrómom bola popísaná rezistencia na azatioprin, ktorý má jeden účinný metabolit zhodný s tioguanínom.

### *Expozícia UV*

Pacienti liečení Lanvisom sú citlivejší na slnko. Expozícia slnečnému žiareniu a UV svetlu sa má obmedziť a pacientom sa má odporučiť, aby nosili ochranné oblečenie a používali krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Vakcíny

Očkovanie živými vakcínami sa neodporúča u osôb s oslabeným imunitným systémom minimálne počas 6 mesiacov (pozri časť 4.4).

Opakované očkovanie môže byť potrebné pri použití neživých vakcín u osôb s oslabeným imunitným systémom (pozri časť 4.4).

### Ďalšie myelotoxické látky alebo radiačná liečba

Počas súbežného podávania iných myelotoxických látok alebo liečby ožarovaním sa riziko myelosupresie zvyšuje.

### Alopurinol

Súbežné podávanie alopurinolu, ktorý znižuje tvorbu kyseliny močovej, nevyžaduje zníženie dávky Lanvisu (na rozdiel od súbežného podávania merkaptopurínu a azatiopurínu).

### Deriváty aminosalicylátov

Vzhľadom na to, že existujú dôkazy *in vitro*, že deriváty aminosalicylátov (napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín) inhibujú enzým TPMT, pacientom, ktorí súbežne užívajú Lanvis, sa musia podávať opatrne (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Fertilita

Podobne ako ostatné cytostatiká, aj Lanvis má potenciálny teratogénny účinok. Boli popísané izolované prípady mužov, ktorí po kombinovanej cytostatickej liečbe zahŕňajúcej Lanvis splodili deti s vrodenými abnormalitami.

### Gravidita

Vždy keď je to možné, je potrebné vyhnúť sa podávaniu Lanvisu počas gravidity, obzvlášť v prvom trimestri. V každom jednotlivom prípade je potrebné zvážiť možné ohrozenie plodu v porovnaní s prínosom pre matku. Tak ako pri liečbe všetkými cytostatikami, aj v prípade, že jeden z partnerov užíva Lanvis, je potrebné odporučiť príslušnú antikoncepciu.

### Dojčenie

O prítomnosti tioguanínu alebo jeho metabolitov v materskom mlieku nie sú žiadne údaje. Odporúča sa, aby matky užívajúce Lanvis nedojčili.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve tioguanínu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Z farmakológie lieku sa nepriaznivý účinok na tieto aktivity nedá predpokladať.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Pre tento liek neexistuje moderná klinická dokumentácia, na základe ktorej by sa dala určiť frekvencia nežiaducich účinkov. Keďže sa Lanvis zvyčajne podáva ako súčasť kombinovanej chemoterapie, nie je možné pozorované nežiaduce účinky jednoznačne pripísať tomuto liečivu.

Na klasifikáciu frekvencie nežiaducich účinkov sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	útlm kostnej drene (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	stomatitída, gastrointestinálna porucha
	Zriedkavé	nekrotizujúca kolitída, nekróza a perforácia čriev
Poruchy pečene a žlčových ciest <sup>a</sup>	Veľmi časté	venookluzívna choroba pečene: hyperbilirubinémia, hepatomegália, zvýšenie telesnej hmotnosti kvôli zadržiavaniu tekutín a ascites;  portálna hypertenzia: splenomegália, ezofagálne varixy a trombocytopenia;  vzostup pečeňových enzýmov, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy a gamaglutamyltransferázy v krvi, žltáčka, portálna fibróza, nodulárna regeneratívna hyperplázia, pelióza pečene
	Časté	venookluzívna choroba pečene počas krátkodobej cyklickej liečby
	Zriedkavé	hepatálna nekróza
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	hyperurikémia (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	hyperurikozúria a urátová nefropatia (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	fotosenzitivita (pozri časť 4.4)

<sup>a</sup> pozri popis vybraných nežiaducich reakcií

Popis vybraných nežiaducich reakcií:

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Veľmi často sa objavuje hepatotoxicita spojená s vaskulárnym a endotelovým poškodením pri použití tioguanínu na udržiavaciu alebo podobnú dlhodobú kontinuálnu liečbu, pričom takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.2 a 4.4).

Zriedkavé: hepatálna nekróza bola hlásená v niekoľkých prípadoch vrátane pacientov, ktorí dostávali kombinovanú chemoterapiu, užívali perorálne kontraceptíva, vysoké dávky tioguanínu a konzumovali alkohol.

Po vysadení krátkodobej alebo dlhodobej kontinuálnej liečby bol hlásený ústup prejavov a príznakov tejto hepatotoxicity.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### *Príznaky a prejavy*

Hlavné toxické účinky spočívajúce v útlme kostnej drene a hematologickej toxicite sú pravdepodobnejšie a výraznejšie pri chronickom predávkovaní ako pri jednorazovom užití Lanvisu.



### *Liečba*

Nie je známe žiadne antidotum. Je potrebné starostlivo sledovať krvný obraz a v prípade potreby vykonať príslušné podporné opatrenia vrátane transfúzie krvi. Ďalšia liečba má byť na základe klinickej indikácie alebo na základe odporúčania národného toxikologického centra, ak je k dispozícii.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, analógy purínov, ATC kód: L01BB03.

#### Mechanizmus účinku

Tioguanín je sulfhydriový analóg guanínu a účinkuje ako antimetabolit purínov. Vo vnútri bunky sa aktivuje na svoj nukleotid, kyselinu tioguanynovú. Metabolity tioguanínu inhibujú syntézu purínov *de novo* a vzájomnú premenu purínových nukleotidov. Tioguanín sa tiež inkorporuje do nukleových kyselín a tvrdí sa, že jeho inkorporácia do DNA (kyseliny deoxyribonukleovej) prispieva k cytotoxickému účinku tohto liečiva.

#### Farmakodynamické účinky

Medzi tioguanínom a merkaptopurínom zvyčajne existuje skrížená rezistencia. U pacientov s nádorom, rezistentných na jedno liečivo nie je možné očakávať priaznivú odpoveď ani po podaní druhého liečiva.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

V štúdiách s rádioaktívne značeným tioguanínom sa v krvi po perorálnom podaní dosiahli maximálne hladiny celkovej izotopom značenej látky za 8 – 10 hodín s následným pomalým poklesom. Neskoršie štúdie pomocou vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) ukázali, že hlavným tiopurínom prítomným v krvi počas najmenej prvých 8 hodín po intravenóznom podaní bol 6-tioguanín. Po intravenóznom podaní 6-tioguanínu v dávke 1 – 1,2 g/m<sup>2</sup> telesného povrchu možno dosiahnuť maximálne plazmatické koncentrácie 61 – 118 nanomólov (nmol)/ml. Pokles plazmatickej hladiny je bioexponenciálny s úvodným polčasom 3 hodiny a terminálnym polčasom 5 – 9 hodín. Pokles plazmatickej hladiny je dvojfázový s úvodným polčasom 3 hodiny a terminálnym polčasom 5 – 9 hodín.

#### Distribúcia

Vo vedeckej literatúre sa nachádzajú obmedzené údaje týkajúce sa distribúcie tioguanínu u ľudí. Tioguanín prechádza do cerebrálnych tekutín po nepretržitom podávaní i.v. infúzie po dávkach 20 mg/m<sup>2</sup>/h počas 24 hodín u detí s akútnou lymfoblastovou leukémiou.

#### Biotransformácia

Tioguanín sa *in vivo* metabolizuje vo veľkej miere. Štyri rôzne enzýmy zodpovedné za metabolizmus tioguanínu sú nasledovné: hypoxantín-(guanín)-fosforibozyltransferáza (H(G)PRT), ktorá premieňa tioguanín na tioguanozínmonofosfát (6-TGMP), ktorý je ďalej metabolizovaný proteínkinázami na účinné formy, nukleotidy tioguanínu (6-TGN); TPMT, ktorá premieňa tioguanín na 6-metyltioguanín (6-MTG, neúčinný metabolit) ako aj 6-TGMP na 6-metyl-TGMP (neúčinný metabolit) a xantinoxidáza (XDH alebo XO) a aldehydoxidáza (AO), ktorá premieňa tioguanín na neúčinné metabolity. Najprv dochádza k deaminácii tioguanínu prostredníctvom guanindeaminázy (GDA) na vznik 6-tioxantínu (6-TX) a ten sa stáva substrátom pre tvorbu kyseliny 6-tiomočovej (6-TUA) katalyzovanú XDH.

#### *Variant NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)*

Najnovšie štúdie naznačujú, že existuje silná súvislosť medzi variantom NUDT15, NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (známy aj ako NUDT15 R139C [rs116855232]), o ktorom sa

predpokladá, že má za následok stratu funkcie enzýmu NUDT15 a vyššiu toxicitu vyvolanú tiopurínom, ako leukopénia a alopecia. Frekvencia výskytu NUDT15 c.415C>T je premenlivá vzhľadom na etnickú príslušnosť a predstavuje 9,8 % u východných Ázijčanov, 3,9 % u Hispáncov, 0,2 % u Európanov a 0,0 % u Afričanov, čo naznačuje zvýšené riziko v ázijskej skupine pacientov. Pacienti, ktorí sú homozygotmi pre variant NUDT15 (rizikové alely NUDT15 T) majú výrazné riziko tiopurínovej toxicity v porovnaní s C homozygotmi.

Znížené dávky tiopurínu u pacientov, ktorí sú nositeľmi variantov NUDT15, môžu znížiť riziko toxicity. Preto je potrebné pred začatím liečby tiopurínom u všetkých pacientov, vrátane pediatrických pacientov, určiť genotypové analýzy stanovujúce NUDT15 genotyp (pozri časť 4.2). Predpisujúcemu lekárovi sa odporúča stanoviť, či sa vyžaduje zníženie dávky na základe odpovede pacienta na liečbu ako aj jeho genetického profilu.

Pacienti s variantmi enzýmov NUDT15 aj TPMT majú významne nižšiu znášanlivosť tiopurínov ako tí, ktorí majú rizikové alely iba v jednom z týchto dvoch génov.

Presný mechanizmus toxicity spojenej s tiopurínom súvisiacej s NUDT15 nie je známy.

#### Eliminácia

O eliminácii 6-TG sú dostupné len obmedzené údaje.

Po i.v. podaní 35S-6-TG sa 70 – 75 % dávky vylúči počas 24 hodín. U jedného pacienta po jednej hodine sa 20 % rádioaktivity vylúčilo močom vo forme 6-TG 70 %, 6-TX 13 %, 6-TUA 11 %, sulfátu 4 % a 6-MTG 1 % a 6-MTX 1 %. Po 13 hodinách sa 70 % rádioaktivity vylúčilo vo forme 6-TG 2 %, 6-TX 5 %, 6-TUA 24 %, sulfátu 18 %, 6-MTG 34 % a 6-MTX 10 %.

#### Osobitné skupiny pacientov

K dispozícii nie sú žiadne údaje o 6-TG pri poruche funkcie obličiek. Po i.v. podaní 35S-6-TG sa však 75 % rádioaktivity vylúči do 24 hodín. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku 6-TG. Keďže 6-TG sa vo veľkej miere metabolizuje, porucha funkcie pečene môže viesť k vyššej expozícii samotnému 6-TG. Je však nepravdepodobné, že toto zvýšenie vedie k zvýšenému riziku, nakoľko prítomnosť aktívnych metabolitov (6-TGN) je pri poruche funkcie pečene teoreticky nižšia.

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve pohlavia na farmakokinetiku 6-TG. Aktivita TPMT je štatisticky vyššia u mužov. Táto vyššia aktivita môže viesť k zvýšenej tvorbe neaktívnych metabolitov a zníženému množstvu aktívnych metabolitov (6-TGN). Z toho dôvodu môžu potrebovať muži a chlapci na dosiahnutie rovnakej odpovede mierne vyššiu dávku 6-TG ako ženy a dievčatá.

Aktivita TPMT je vyššia u novorodencov ako u dospelých, a preto sa u nich netvorí toľko aktívnych metabolitov (6-TGN) ako u dospelých. Žiadna osobitná štúdia však neskúmala tvorbu 6-TGN u dospelých v porovnaní s deťmi.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Mutagenita a karcinogenita

Vzhľadom na mechanizmus účinku na úrovni DNA má tioguanín potenciálny mutagénny a karcinogénny účinok.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

laktóza, monohydrát  
zemiakový škrob  
arabská guma

kyselina steárová  
stearát horečnatý  
čistená voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

60 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa na suchom mieste pri teplote do 25 °C. Chránia sa pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hnedá sklenená fľaša,  
vatová výplň.

Veľkosť balenia: 25 tabliet

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pri zaobchádzaní s tabletami Lanvis sa odporúča postupovať podľa zásad platných pre zaobchádzanie s cytostatikami na základe bežných miestnych odporúčaní a/alebo nariadení. Pri delení tabliet je potrebná opatrnosť, aby nedošlo ku kontaminácii rúk alebo vdýchnutiu liečiva.

### Likvidácia

Nespotrebované tablety Lanvis je potrebné zlikvidovať v súlade s miestnymi nariadeniami na likvidáciu nebezpečných látok.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0138/00-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023