

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02

11.04.2005

Lanvis[®]

Tioguanina

comprimidos

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos contendo 40mg de tioguanina, apresentados em frascos contendo 25 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

tioguanina40mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

*lactose, amido, acácia, ácido esteárico e estearato de magnésio

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Lanvis[®] é indicado para o tratamento de certas formas de leucemia (“câncer do sangue”) e de algumas outras doenças hematológicas, não-neoplásicas (isto é, doenças do sangue não relacionadas ao câncer propriamente dito), bem como em associação ao transplante de medula óssea.

Cuidados de armazenamento: mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: o prazo de validade é de 60 meses, contados a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto, juntamente com o número de lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

NÃO USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: informe ao seu médico se, durante o tratamento ou depois que ele terminar, ocorrer gravidez ou estiver amamentando. **As mães que estiverem tomando Lanvis[®] não devem amamentar seus filhos.**

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Lanvis[®] só deve ser utilizado sob supervisão médica.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02

11.04.2005

Reações adversas: Informe ao médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis como feridas na cavidade oral e toxicidade hepática (Veja *Informações Técnicas*),.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que tenha usado antes ou que esteja usando durante o tratamento, ou caso tenha se vacinado recentemente ou pretenda se vacinar. Evite a ingestão de alimentos em horários próximos à administração de **Lanvis®**.

Contra-indicações e precauções: o uso de **Lanvis®** é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microorganismos vivos. Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.

Capacidade para dirigir e operar máquinas: não existem dados sobre o efeito da tioguanina sobre a capacidade para dirigir veículos e operar máquinas. Esse efeito não pode ser previsto com base na farmacologia da droga.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: a tioguanina é um análogo sulfidrílico da guanina e comporta-se como um antimetabólito da purina. É ativada em seu nucleotídeo, o ácido tioguanílico. Os metabólitos da tioguanina inibem a síntese *de novo* de purina e das interconversões do nucleotídeo da purina. A tioguanina é também incorporada em ácidos nucléicos e a incorporação ao DNA (ácido desoxirribonucléico) contribui para a citotoxicidade do agente.

A resistência cruzada normalmente existe entre a tioguanina e a mercaptopurina, e não se espera que os pacientes resistentes a uma respondam à outra.

Farmacocinética: a tioguanina é extensamente metabolizada *in vivo*. Há duas vias catabólicas principais: a metilação para 2-amino-6-metiltiopurina (MTG) e a desaminação para 2-hidroxi-6-mercaptopurina, seguidas de oxidação para o ácido 6-tioúrico.

Estudos com a tioguanina radioativa mostram que os níveis sanguíneos de pico de radioatividade total são alcançados, mais ou menos, entre 8 e 10 horas, após administração oral e declinam vagarosamente em seguida. Estudos posteriores utilizando HPLC demonstraram que a 6-tioguanina é a maior tiopurina presente, pelo menos nas primeiras 8 horas, após administração intravenosa. Concentrações plasmáticas de 61-118 nmol/mL são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m² de superfície corporal. Os níveis plasmáticos decaem biexponencialmente com meia-vida inicial e terminal de 3 e 5-9 horas, respectivamente.

Após administração oral de 100mg/m², os níveis de pico, conforme se mediu por HPLC, ocorreram entre 2 e 4 horas e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02

11.04.2005

0,94 nmol/mL). Os níveis são reduzidos pela ingestão de alimento concomitantemente, assim como pelas náuseas e vômitos.

A tioguanina é extensamente metabolizada *in vivo*. Há duas vias catabólicas principais: a metilação para 2-amino-6-metiltiopurina (MTG) e a desaminação para 2-hidroxi-6-mercaptopurina, seguidas de oxidação para o ácido 6-tioúrico.

Tendo-se em vista sua ação sobre o DNA celular, a tioguanina é potencialmente mutagênica e carcinogênica

INDICAÇÕES

Lanvis[®] é indicado principalmente para o tratamento de leucemias agudas, especialmente leucemia mieloblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda. **Lanvis[®]** também pode ser usado no tratamento de leucemia granulocítica crônica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Lanvis[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo em vista a gravidade das indicações, não há contra-indicações absolutas.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Lanvis[®] É UM AGENTE CITOTÓXICO ATIVO PARA USO APENAS SOB SUPERVISÃO DE MÉDICOS EXPERIENTES NA ADMINISTRAÇÃO DESSES AGENTES.

A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos, tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Desta forma, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microorganismos vivos.

Efeitos hepáticos

Lanvis[®] NÃO É RECOMENDADO PARA TERAPIA DE MANUTENÇÃO, OU TRATAMENTOS CONTÍNUOS SIMILARES DE LONGA DURAÇÃO, DEVIDO AO ALTO RISCO DE TOXICIDADE HEPÁTICA ASSOCIADO A DANOS VASCULARES ENDOTELIAIS (Veja Posologia e Reações adversas).

A toxicidade hepática tem sido observada em uma alta proporção de crianças recebendo tioguanina, como parte da terapia de manutenção para leucemia linfoblástica aguda, e em outras condições associadas com o uso contínuo de tioguanina. Essa toxicidade hepática é particularmente prevalente em homens. A toxicidade hepática normalmente se apresenta como uma síndrome clínica da doença veno-oclusiva hepática (hiperbilirubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso devido a retenção de fluidos e ascite) ou com sinais de hipertensão portal (esplenomegalia, trombocitopenia e varizes esofagianas). Características histopatológicas associadas com essa toxicidade incluem esclerose hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliose hepática e fibrose periportal.

A terapia com tioguanina deve ser descontinuada em pacientes com evidência de toxicidade hepática, já que a reversão dos sinais e sintomas da toxicidade hepática tem sido relatada com a suspensão do uso do medicamento.

Pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapia, incluindo contagem de células sangüíneas e testes de função hepática semanais. Sinais precoces de toxicidade hepática podem ser associados à hipertensão portal, tais como trombocitopenia desproporcional à neutropenia e esplenomegalia. A elevação de enzimas hepáticas também tem sido relatada em associação com a toxicidade hepática, mas nem sempre ocorre.

Efeitos hematológicos

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02

11.04.2005

O tratamento com **Lanvis**[®] causa supressão da medula óssea que conduz a leucopenia e trombocitopenia (Veja *efeitos hepáticos*). Anemia tem sido reportada menos freqüentemente.

A supressão da medula óssea é prontamente reversível se **Lanvis**[®] for suspenso precocemente.

Alguns indivíduos com deficiência hereditária da enzima tiopurinametiltransferase (TPMT) podem ser mais sensíveis ao efeito mielossupressor da tioguanina, e propensos a rapidamente desenvolver depressão da medula óssea após o início do tratamento com **Lanvis**[®]. Este problema pode ser exacerbado pela co-administração com drogas que inibem a TPMT, como a olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Alguns laboratórios oferecem exames para a deficiência de TPMT, entretanto estes testes não demonstraram identificar todos os pacientes com risco de toxicidade grave. Conseqüentemente, a contagem sanguínea diária ainda se faz necessária.

Durante a indução da remissão em leucemia mielógena, o paciente pode, freqüentemente, ter que sobreviver a um período de relativa aplasia da medula óssea e é importante que haja disponibilidade de acomodações de suporte adequadas.

Pacientes em processo de quimioterapia mielossupressiva são particularmente suscetíveis a uma variedade de infecções.

Durante a indução de remissão, particularmente quando está ocorrendo rápida lise celular, precauções adequadas devem ser tomadas para evitar hiperuricemia e/ou hiperuricosúria e o risco de nefropatia por ácido úrico.

Controle

DURANTE A INDUÇÃO DA REMISSÃO DEVEM SER FEITOS CONTAGENS SANGUÍNEAS FREQUENTES.

As contagens de leucócitos e de plaquetas continuam a cair após a suspensão do tratamento; dessa forma, ao primeiro sinal de uma queda muito grande nessas contagens, o tratamento deve ser temporariamente descontinuado.

Síndrome de Lesch-Nyhan:

Como a enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase é a responsável pela conversão da tioguanina ao seu metabólito ativo, é possível que pacientes com deficiência desta enzima, assim como os portadores da Síndrome de Lesch-Nyhan, demonstrem resistência à droga. Foi demonstrada resistência à azatioprina, a qual possui um metabólito ativo da tioguanina, em duas crianças com a síndrome de Lesch-Nyhan.

Gravidez e lactação

Lanvis[®], assim como outros agentes citotóxicos, é potencialmente teratogênico.

Têm ocorrido casos isolados de homens que, tendo recebido combinações de agentes citotóxicos, incluindo **Lanvis**[®], deram origem a filhos com anormalidades congênitas.

O uso de **Lanvis**[®] deve ser, sempre que possível, evitado durante a gestação, especialmente durante o primeiro trimestre. Em qualquer caso individual, o risco potencial ao feto deve ser considerado em comparação ao benefício esperado para a mãe.

Como qualquer terapia citotóxica, o paciente e seu parceiro devem ser alertados quanto às precauções contraceptivas adequadas durante o tratamento com **Lanvis**[®].

Não há relatos da presença de **Lanvis**[®] ou de seus metabólitos no leite materno. Contudo, as mães que estejam em tratamento com **Lanvis**[®] não devem amamentar.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02

11.04.2005

Não existem dados sobre o efeito de **Lanvis**[®] sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. O efeito prejudicial nestas atividades não pode ser previsto a partir de farmacologia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Não se recomenda a imunização com vacinas contendo microorganismos vivos em indivíduos imunodeficientes (Veja *Advertências*).

O uso concomitante de alopurinol para inibir a formação de ácido úrico não requer a redução de dose de **Lanvis**[®], como é necessária com o mercaptopurina e azatioprina (Veja *Advertências*).

Como há evidência *in vitro* de que derivados do aminossalicilato (como olsalazina, mesalazina ou sulfassalazina) inibem a enzima TPMT, essas drogas devem ser administradas com precaução em pacientes sob tratamento com **Lanvis**[®].

REAÇÕES ADVERSAS

Não existem relatos clínicos recentes, que possam ser usados como suporte para determinar a frequência das reações adversas. **Lanvis**[®] é usualmente uma das drogas, de quimioterapia combinada e conseqüentemente não é possível atribuir reações adversas inequívocas para esta droga isoladamente.

A convenção abaixo tem sido utilizada para a classificação da frequência das reações adversas. Muito comum $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ e $< 1\%$), Rara $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ e $< 0.1\%$), Muito rara $< 1/10000$ ($< 0.01\%$).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Muito comum: supressão da medula óssea (Veja *Precauções e Advertências*).

Distúrbios gastrointestinais

Comum: estomatite e intolerância gastrointestinal.

Rara: necrose e perfurações intestinais.

Distúrbios hepato-biliares

Muito comum: toxicidade hepática associada com dano vascular endotelial quando a tioguanina é usada em terapia de manutenção ou de longa duração continuada, o que não é recomendado (Veja *Posologia, Precauções e Advertências*).

A toxicidade hepática normalmente aparece como uma síndrome clínica da doença veno-oclusiva hepática (hiperbilirubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso devido a retenção de fluidos e ascite) ou com sinais de hipertensão portal (esplenomegalia, trombocitopenia e varizes esofagianas). Elevação das transaminases hepáticas, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase e icterícia podem também ocorrer. Características histopatológicas associadas com essa toxicidade incluem esclerose hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliose hepática e fibrose periportal.

Comum: toxicidade hepática durante ciclo terapêutico de curta duração, aparecendo como uma doença veno-oclusiva.

A reversão dos sintomas e sinais dessa toxicidade hepática tem sido relatado com a descontinuação da terapia, seja ela de curta ou longa duração.

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02

11.04.2005

Rara: necrose hepática centrolobular tem sido relatada em alguns casos incluindo pacientes recebendo quimioterapia combinada, contraceptivos orais, altas doses de tioguanina e álcool.

POSOLOGIA

Tanto a dose exata, como a duração do tratamento, dependerão da natureza e da dosagem utilizada para os demais agentes citotóxicos administrados concomitantemente com **Lanvis**[®].

Lanvis[®] demonstra absorção variável após administração oral, e os níveis plasmáticos da tioguanina, podem ser reduzidos após emese ou ingestão de alimentos.

Lanvis[®] pode ser usado em qualquer estágio anterior à terapia de manutenção, em ciclos de curta duração, p.ex., indução, consolidação e intensificação. Entretanto, não é recomendado o uso em terapia de manutenção, ou tratamentos similares de longa duração contínuos, devido ao alto risco de toxicidade hepática (veja em Precauções e Advertências e Reações Adversas)

Adultos

Para adultos, a dose usual é de 60 a 200mg/m² de superfície corporal por dia.

Crianças

Para crianças, doses similares àquelas usadas em adultos, com correção apropriada à área da superfície corporal.

Paciente idosos

Não há recomendações específicas de dosagem para pacientes idosos (ver *Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática*).

Lanvis[®] tem sido utilizado em vários regimes de quimioterapia combinada, em idosos, para o tratamento da leucemia aguda em dosagens equivalentes àquelas utilizadas em pacientes jovens.

Insuficiência renal e/ou hepática

Deve-se considerar a redução da dose em pacientes com função hepática e/ou renal comprometida.

A dose deve ser cuidadosamente ajustada às necessidades individuais dos pacientes.

Lanvis[®] tem sido usado em vários esquemas de quimioterapia combinada para leucemia aguda, tanto em doses diárias únicas como fracionadas, e a literatura pertinente deve ser consultada para verificação de pormenores.

SUPERDOSAGEM

O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea e é provável que a toxicidade hematológica seja mais profunda com uma superdose crônica do que com uma ingestão única de **Lanvis**[®].

Visto que não há antídoto, o quadro sangüíneo deve ser cuidadosamente monitorado e as medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão de sangue apropriada, devem ser instituídas, se necessárias.

PACIENTES IDOSOS

Não há recomendações específicas para estes pacientes (ver *Posologia*). Devem ser observadas as mesmas precauções para pacientes adultos.

Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S: 1.0107.0223

Modelo de Texto de Bula

Lanvis 40 mg comprimidos

GDS17 IPI 02
11.04.2005

Farm. Resp.: Milton de Oliveira
CRF-RJ N° 5522

Fabricado por: DSM Pharmaceuticals Inc – Greenville - Estados Unidos.

Importado, embalado e distribuído por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes 8464, Rio de Janeiro- RJ.
CNPJ.: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

Version number: GDS 17/IPI 02
DATE OF ISSUE: 20/12/2004

**Serviço de Atendimento ao
Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**