

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lanvis 40 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 40 mg tioguanin.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 150 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Lanvis tabletter är vita till benvita tabletter, runda, bikonvexa med brytskåra och präglade med T40 på ovansidan, utan skåra och prägling på undersidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- akut myeloisk leukemi
- akut lymfoblastisk leukemi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Behandling med Lanvis bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Dosen av Lanvis bör noga justeras och anpassas individuellt till patienten. Dosen och behandlingens längd är avhängig av det slag och den dos av andra cytostatika som ges samtidigt med Lanvis.

Absorptionen av Lanvis varierar vid oral administrering och plasmanivåerna kan sjunka efter kräkning eller intag av föda.

Lanvis kan användas i korta behandlingscykler i alla behandlingsstadier som föregår underhållsbehandling. Läkemedlet rekommenderas dock inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig behandling under lång tid p.g.a. hög risk för levertoxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

##### *Vuxna och barn*

Normaldosen ligger vanligen mellan 60 och 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta/dygn. Dosen kan ges som engångsdos eller delas på två doseringstillfällen. Tablett bör inte delas.

Samtidig administrering av allopurinol för att hämma bildningen av urinsyra föranleder inte någon dosreduktion av Lanvis, vilket däremot är fallet med merkaptopurin och azatioprin (se avsnitt 4.5).

### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Dosering vid nedsatt njur- eller leverfunktion: Dosreduktion bör övervägas för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

### *Patienter med TPMT-brist*

Patienter med nedärvt liten eller ingen aktivitet av tiopurin-S-metyltransferas (TPMT) löper ökad risk för allvarlig tioguanintoxicitet av konventionella doser av tioguanin och kräver i allmänhet en avsevärd dosreduktion. Den optimala startdosen för patienter med homozygot brist har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.2).

De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist tolererar rekommenderade tioguanindoser, men vissa patienter kan behöva dosreduktion. Genotypiska och fenotypiska tester av TPMT finns (se avsnitt 4.4 och 5.2). Man bör överväga att minska dosen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Patienter med NUDT15-variant*

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår tioguanintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter kräver i allmänhet en dosreduktion; särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.4). Genotyptestning av NUDT15-varianter kan övervägas innan behandling med tioguanin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

### Administreringssätt

Oralt.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning ska avbrytas under behandling med Lanvis.

Med tanke på allvarligheten i indikationerna finns det inga andra absoluta kontraindikationer.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Lanvis är ett aktivt cytotoxiskt medel för användning under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling med denna typ av läkemedel.

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte. I alla händelser fall ska patienter i remission inte få levande vaccin förrän tidigast 3 månader efter det att cytostatikabehandlingen har avslutats.

### Effekter på levern

Lanvis rekommenderas inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig långtidsbehandling p.g.a. hög risk för levertoxicitet associerat med vaskulär endotelskada (se avsnitt 4.2 och 4.8). Denna levertoxicitet har setts hos ett stort antal barn som fått Lanvis som del av underhållsbehandling för akut lymfoblastisk leukemi och vid andra tillstånd associerade med kontinuerlig användning av Lanvis. Levertoxiciteten förekommer företrädesvis hos pojkar/män. Levertoxicitet yttrar sig vanligtvis som det kliniska syndromet hepatisk venocklusiv sjukdom (hyperbilirubinemi, ömmande hepatomegali, viktökning beroende på vätskeretention och ascites) eller tecken på portahypertension (splenomegali, trombocytopeni eller esofagusvaricer). Förhöjda värden av levertransaminaser, alkaliskt fosfat och  $\gamma$ -GT samt ikterus kan också förekomma. Histopatologiska fynd associerade med denna toxicitet innefattar hepatoportal skleros, nodulär regenerativ hyperplasi, peliosishepatit och periportal fibros. Behandling med Lanvis ska avbrytas hos patienter med tecken på levertoxicitet då regress av fynd och symtom på levertoxicitet har rapporterats efter utsättande.

## *Monitorering*

Patienter måste monitoreras noggrant under behandling inkluderande kontroll av blodstatus och leverfunktionstest varje vecka. Tidiga indikationer på levertoxicitet är tecken på portahypertension såsom allvarlig trombocytopeni utan samband med neutropeni och splenomegali. Förhöjning av leverenzymerna har rapporterats i samband med levertoxicitet men ses inte alltid.

### Hematologiska effekter

Benmargssuppression (som leder till leukopeni och trombocytopeni – se Effekter på levern) har rapporterats. Anemi har rapporterats mer sällsynt.

Benmargssuppressionen är reversibel om Lanvisbehandlingen avbryts i tid.

Enstaka individer med en ärftlig defekt i enzymet TPMT kan vara ovanligt känsliga för den myelosuppressiva effekten av tioguanin och kan då snabbt utveckla benmargshämning när behandlingen med Lanvis påbörjas. Detta problem kan förvärras av läkemedel som hämmar TPMT, till exempel olsalazin, mesalazin, balsalazid eller sulfasalazin. Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, men då dessa tester har visat sig inte detektera alla patienter som löper risk för allvarlig toxicitet är det viktigt att blodstatus ändå kontrolleras noggrant.

### Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår tioguanintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i vanliga doser. De kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Under remissionsinduktion vid akut myeloisk leukemi genomgår patienten ofta en period av relativ benmargsaplasi och det är då viktigt att lämpliga understödande åtgärder finns tillgängliga.

Patienter som behandlas med myelosuppressiv kemoterapi är särskilt känsliga för olika typer av infektioner.

Patienter som behandlas med tioguanin i kombination med andra immunsuppressiva medel eller cytostatika har visats ha ökad känslighet för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, inklusive allvarlig eller atypisk infektion. Infektionssjukdomen och komplikationerna kan bli allvarligare hos dessa patienter än hos icke-behandlade patienter.

Om patienten blir smittad under behandlingen ska lämpliga åtgärder vidtas.

Särskilt under remissionsinduktion när snabb celllys pågår ska nödvändiga försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika hyperurikemi och/eller hyperurikosuri och risken för urinsyre nefropati (se avsnitt 4.8).

## *Monitorering*

Under remissionsinduktion ska blodstatus kontrolleras ofta. Patienterna måste följas noggrant under behandlingen.

Antalet blodkroppar kan fortsätta falla efter avslutad behandling. Vid första tecken på ett onormalt stort fall av leukocyt- och trombocytantal ska därför behandlingen temporärt avbrytas.

Antalet blodkroppar ska kontrolleras dagligen när tioguanin används tillsammans med annan cytotoxisk behandling.

Allmänna palliativa åtgärder som inbegriper blodprodukter och antibiotika kan vara lämpliga under perioder av benmargsaplasi.

### Lesch-Nyhans syndrom

Eftersom enzymet hypoxantinguaninfosforibosyltransferas omvandlar Lanvis till dess aktiva metabolit är det möjligt att patienter med brist på detta enzym, såsom de som lider av Lesch-Nyhan's syndrom, kan vara resistent mot läkemedlet

Fosterskada har rapporterats efter att fadern erhållit kombinerad cytostatikaterapi i vilken Lanvis ingått. Män som behandlas med Lanvis skall använda effektiva preventivmedel.

#### UV-exponering

Patienter som behandlas med Lanvis är känsligare för solljus. Exponering för solljus och UV-ljus bör begränsas, och patienter ska rekommenderas att bära skyddande kläder och att använda en solkräm med hög skyddsfaktor.

#### Lanvis innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vaccination med levande vaccin rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av Zyloric (allopurinol) för att hämma urinsyrabildning medför inte behov av dosreduktion av Lanvis.

*In vitro*-studier visar att aminosalicylsyraderivat (till exempel olsalazin, mesalazin, balsalazid eller sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet. Därför ska de ges med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med Lanvis (se avsnitt 4.4).

Vid samtidig administrering av andra myelotoxiska substanser eller strålbehandling ökar risken för myelosuppression.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Tioguanin har liksom andra cytotoxiska medel potentiell teratogen effekt.

Under graviditet, speciellt under den första trimestern, ska cytostatika ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret. Liksom vid all cytotoxisk kemoterapi bör adekvata preventivmedel användas när någon av parterna behandlas med tioguanin.

#### Amning

Uppgift saknas om tioguanin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Risk för påverkan på barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med tioguanin.

#### Fertilitet

Det har förekommit enstaka fall där män som har fått kombinationer av cytostatika, däribland tioguanin, har avlat barn med medfödda missbildningar.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Det finns inga data om Lanvis effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men någon direkt effekt på denna förmåga förväntas inte utifrån läkemedlets farmakologiska egenskaper.

## 4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas för att ange frekvenser för biverkningar. Lanvis ges vanligtvis i kombination med annan kemoterapi och av den anledningen är det inte möjligt att avgöra om nedanstående biverkningar kan tillskrivas detta läkemedel enbart.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: Mycket vanliga  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), vanliga  $\geq 1/100$  och  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  och  $< 10\%$ ), mindre vanliga  $\geq 1/1\,000$  och  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  och  $< 1\%$ ), sällsynta  $\geq 1/10\,000$  och  $< 1/1\,000$  ( $\geq 0,01\%$  och  $< 0,1\%$ ), mycket sällsynta  $< 1/10\,000$  ( $< 0,01\%$ ).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmargssvikt (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	Stomatit, illamående, kräkningar, gastrointestinala störningar
	Sällsynta	Nekrotiserande kolit
Lever och gallvägar <sup>a</sup>	Mycket vanliga	Venocklusiv leversjukdom: hyperbilirubinemi, leverförstoring, viktökning på grund av vätskeretention och ascites  Portahypertension: splenomegali, esofagusvaricer och trombocytopeni  Förhöjda värden av leverenzymmer (ASAT, ALAT), alkalifosfatas (ALP) och gammaglutamyltransferas ( $\gamma$ -GT), portal fibros, nodulär regenerativ hyperplasi, peliosishepatit
	Vanliga	Venocklusiv sjukdom vid cyklisk korttidsbehandling
	Mindre vanliga	Störd leverfunktion, gulsot
	Sällsynta	Levernekros
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperurikemi (se avsnitt 4.4) <sup>a</sup>
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hyperurikosuri och uratnefropati (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Inte känd	Ljuskänslighet (se avsnitt 4.4)

<sup>a</sup> se beskrivning av utvalda biverkningar

### Beskrivning av utvalda biverkningar:

#### *Lever och gallvägar*

Den levertoxicitet som förknippas med vaskulär endotelskada inträffar med frekvensen ”mycket vanlig” när tioguanin används i underhållsbehandling eller liknande långvarig kontinuerlig behandling, vilket inte rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Sällsynta: Ett fåtal rapporter om hepatisk nekros finns. Dessa inkluderar patienter som fått kombinationskemoterapi, orala antikonceptionsmedel, högdostioguanin och alkohol.

Reversering av tecken och symtom på denna levertoxicitet efter avbrott av kortvarig eller långvarig kontinuerlig behandling har rapporterats.

## *Metabolism och nutrition*

Risk för hyperurikemi vid ökat cellsönderfall i samband med behandling för att inducera remission (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

### Symtom och tecken

Den huvudsakliga toxiska effekten verkar på benmärgen och hematologisk toxicitet kan förväntas vara mer omfattande efter kronisk överdosering än efter ett enstaka intag.

### Behandling

Eftersom det inte finns någon känd antidot ska blodbildens förlopp följas noggrant och allmänna understödande åtgärder, om nödvändigt tillsammans med lämplig blodtransfusion, vidtas. Vidare åtgärder ska vidtas utifrån kliniska indikationer eller enligt rekommendationer från Giftinformationscentralen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, antimetaboliter, purinanaloger, ATC-kod: L01BB03

### Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Lanvis, tioguanin, är kemiskt närbesläktad med merkaptopurin och de naturligt förekommande purinerna guanin, adenin, hypoxantin och xantin. Tioguanin är en analog till guanin och fungerar efter biotransformering som en antimetabolit i syntesen av puriner. Den aktiva metaboliten tioguanylsyra inkorporeras i cellens nukleinsyror, men detta anses inte ensamt vara orsak till den cytostatiska effekten. Tioguanylsyra hämmar även nysyntesen av puriner och omvandlingsprocesser mellan olika puriner. Den exakta verkningsmekanismen har trots omfattande studier ej kunnat fastställas. Lanvis har använts tillsammans med olika kombinationsalternativ för akut leukemi antingen som engångsdos eller delade dagliga doser.

### Farmakodynamiska effekter

Korsresistens förekommer mellan tioguanin och merkaptopurin. Patienter med en tumör som är resistent mot merkaptopurin svarar därför inte heller på tioguaninterapi.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Studier med radioaktivt tioguanin visar att maximala blodhalter av total radioaktivitet uppnås ca 8–10 timmar efter oral administration och sjunker därefter långsamt. Senare studier där HPLC användes har visat

att 6-tioguanin förefaller vara den huvudsakliga tiopurinen i plasma under åtminstone de första 8 timmarna efter intravenös administrering. Efter intravenös administrering av 1–1,2 g 6-tioguanin/m<sup>2</sup> kroppsytta erhålls maximal plasmakoncentration på 61–118 nanomol/ml. Plasmakoncentrationen sjunker biexponentiellt med initiala och terminala halveringstider om 3 respektive 5,9 timmar.

### Distribution

Det finns begränsade data om distributionen av tioguanin hos människa i den vetenskapliga litteraturen. Tioguanin tränger in i cerebrospinalvätskan (CSF) efter konstant IV-infusion med doser på 20 mg/m<sup>2</sup>/h under 24 timmar hos barn med akut lymfatisk leukemi.

### Biotransformation

Tioguanin metaboliseras i stor utsträckning *in vivo*. De fyra olika enzymer som ansvarar för metabolismen av tioguanin är följande: hypoxantin(guanin)fosforibosyltransferas (H(G)PRT), som omvandlar tioguanin till tioguanosinmonofosfat (6-TGMP), som i sin tur metaboliseras av proteinkinaser till de aktiva ämnena tioguaninnukleotider (6-TGN); TPMT som omvandlar tioguanin till 6-metyltioguanin (6-MTG, inaktiv metabolit) och 6-TGMP till 6-metyl-TGMP (en inaktiv metabolit); xantinoxidas (XDH eller XO) samt aldehydoxidas (AO) som även omvandlar tioguanin till inaktiva metaboliter. Tioguanin deamineras initialt med guanindeaminas (GDA) och bildar 6-tioxantin (6-TX) vilket blir ett substrat för XDH-katalyserad bildning av 6-tiourinsyra (6-TUA).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Tioguanin inkorporeras i DNA och har bland annat rapporterats inducera felparningar av DNA. Därför anses tioguanin vara en potentiell karcinogen och mutagen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

laktosmonohydrat  
potatisstärkelse  
akaciagummi  
stearinsyra  
magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara burken i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna tillhandahålls i brun glasburk med barnskyddad förslutning innehållande 25 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid hantering hänvisas till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt. Undvik direktkontakt med produkten. Vid eventuell delning av tablett ska skyddshandskar användas. Åtgärder bör vidtas så att inandning av tablettedamm undviks.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9631

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 10 april 1981

Datum för förnyat godkännande: 1 juli 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-11-30

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)