

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LANVIS, 40 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 40 mg tioguaniini.

INN. Tioguaninum

Abiaine: laktoos.

Täielik abiainete loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tabletid Lanvis 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

Manustatav annus sõltub sellest, milliseid teisi tsütostaatikume patsiendile manustatakse.

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

Täiskasvanule soovitatav annus on vahemikus 60...200 mg/m² keha pindala kohta päevas.

Lapsel kasutatakse samasugust, keha pindalale vastavat annust.

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

Maksa- ja neerupuudulikkusega patsiendil tuleb annust vähendada.

4.3 Vastunäidustused

Näidustuste raskuse tõttu absoluutsed vastunäidustused puuduvad.

4.4 Hoiatused 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.

Ravimit ei ole siiski soovitatav kasutada säilitava ravina või pikaajalise kuurina, sest on väga hepatotoksiline ning põhjustab veresoone endoteeli kahjustust (vt 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 maksaveenide sulguse sündroomina (hüperbilirubineemia, kerge maksa suurenemine, kaalutõus vedelikupeetusest ja astsiit) või viitena portaalhüpertensioonile (splenomegalia, trombotsütopeenia, söögitoru veenilaiendid). Histopatoloogiliselt kirjeldatakse kahjustusi kui hepatoportaalsel skleroosi, lümfisõlmede 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 remissiooniperioodil 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 samuti täheldatud, kuid mitte alati.

Hematoloogilised kahjustused.

Ravi ajal tioguaniiniga on kirjeldatud luuüdi supressiooni, mis tekitab leukopeeniat ja trombotsütopeeniat (vt Maksa toksiline kahjustus). Aneemia esinemist on kirjeldatud harva.

LANVISE õigeaegsel ärajätmisel on luuüdi supressioon pöörduva iseloomuga. Isikud, kellel esineb ensüüm tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) pärilik defitsiit, võivad olla ebatavaliselt tundlikud tioguaniini luuüdi pärssiva toime suhtes ja neil esineb kalduvus luuüdi supressiooni kiireks tekkeks pärast ravi alustamist LANVIS tablettidega. Olukorda halvendab veelgi TPMT-d pärssivate ravimite (nt olsasalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) samaaegne manustamine.

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

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

Müelosupressiivset kemoterapiat saavad patsiendid on eriti vastuvõtlikud igasugustele infektsioonidele.

Remissiooniperioodil, mil toimub kiire rakkude lagunemine, peab jälgima kusihaape hulka veres ja uriinis, kuna on võimalus hüperurikeemia ja/või hüperurikosoosuria tekkeks, mis omakorda võib olla kusihaapest tingitud nefropaatia põhjustajaks.

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-Nyan'i sündroom.

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

Ravim sisaldab abiainena laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu näiteks laktaasi defitsiit, laktoosi talumatus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohiks antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Rasedus ja imetamine

LANVIS võib sarnaselt teistele tsütostaatikumidele põhjustada kaasasündinud anomaaliaid. 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.

LANVISi eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Emadel on soovitatav LANVIS-ravi ajal imikut rinnapiimaga mitte toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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 $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Vere- ja lümfisüsteemi kahjustused:

Väga sage: luuüdi supressioon (vt 4.4)

Seedetrakti tüsistused:

Sage: stomatiit, seedetrakti talumatus

Harv: soolenekroos ja perforatsioon

Hepatobiliaarsed tüsistused:

Väga sage: maksa toksiline kahjustus (vaskulaarse endoteeli kahjustus), kui tioguaaniini on kasutatud säilitus- või pikaajalise ravina, mis ei ole soovitatav (vt 4.2 ja 4.4).

Kliiniliselt avaldub maksa toksiline kahjustus peamiselt maksaveenide sulguse sündroomina (hüperbilirubineemia, kerge maka suurenemine, kaalutõus vedelikupeetusest ja astsiit) või viitena portaalhüpertensioonile (splenomegalia, trombotsütopeenia, söögitoru veenilaiendid), maksa transaminaaside, alkaalse fosfataasi ja gammaglutamüültranferaasi tõusu või kollatõvena. Histopatoloogiliselt kirjeldatakse kahjustusi kui hepatoportaalses skleroosi, lümfisõlmede regeneratiivset hüperplaasiat, *peliosis hepatis* ja periportaalses fibroosi.

Sage: maksa toksiline kahjustus lühiaegse tsüklilise ravi korral (maksaveenide sulgus).

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

Harv: maksa kesksagara nekroosi on kirjeldatud vähestel patsientidel, kes on kombineerinud keemiaravi, suurtes annustes tioguaaniini, suukaudseid kontrstseptiive ja alkoholi.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise peamiseks sümptomiks on luuüdi supressioon, mille teke on tõenäolisem kroonilise üleannustamise, mitte ühekordse liiga suure annuse sissevõtmise korral. Kuna spetsiifilist antidooti ei ole, tuleb hoolikalt jälgida verepilti ning võtta vajadusel tarvitusele üldised toetavad abinõud. Vajadusel kanda üle vajaminevaid verekomponente.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Antimetaboliidid, puriini analoogid; ATC-kood. L01BB03

Tioguaaniin on guaniini sulfhüdrüülanaloog, mis käitub puriini antimetaboliidina. Tioguaaniin aktiveeritakse nukleotiid tioguanüülhappeks. Tioguaaniini metaboliidid pidurdavad edasist puriini sünteesi ja puriini nukleotiidide vahelist konversiooni. Tioguaaniin inkorporeerub nukleiinhapetega ning arvatakse, et tema tsütotoksilisust mõjutab inkorporatsioon DNA-ga. Tioguaaniini ja merkaptopuriini kasutamisel on täheldatud ristuvat resistentsust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tioguaaniini imendumine suukaudsel manustamisel on varieeruv. Kontsentratsioon plasmas võib olla väiksem pärast sööki manustamisel või kaasneva oksendamise järgselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ei ole kohaldatav.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos monohüdraat, kartulitärklis, steariinhape, magneesiumstearaat, akaatsiakummi.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse 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 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Soovitav on tablettidega ettevaatlikult ümber käia ning poolitamisel tablette mitte palja käega katsuda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Aspen Pharma Trading Limited

12/13 Exchange Place

I.F.S.C

Dublin 1

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

101295

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.04.2000/28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2012.