

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE 01/02

Nome do Medicamento: Lanvis

Apresentação: 40 MG COM CT FR VD AMB X 25

Fabricado e Embalado por: Excella GmbH, Alemanha

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Lanvis®
tioguanina

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de **Lanvis®** contém:

tioguanina	40 mg
excipientes (lactose monoidratada, amido, acácia, ácido esteárico e estearato de magnésio).q.s.p.....	1 comprimido

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Lanvis® é indicado para o tratamento de leucemias agudas, especialmente leucemia mieloblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crianças com leucemia linfoblástica, consecutivamente diagnosticada no Reino Unido e na Irlanda entre abril de 1997 e junho de 2002, foram distribuídas aleatoriamente para 6-tioguanina (750 pacientes) ou 6-mercaptopurina (748 pacientes) durante a manutenção provisória e a terapia contínua. Após um acompanhamento mediano de 6 anos, não houve diferença na sobrevida sem evento ou geral (6-mercaptopurina 666/748 [90%], 6-tioguanina 656/744 [88%]; $p = 0,3$) entre os dois grupos de tratamento.¹ Os esquemas DAT (daunorrubicina, citarabina, tioguanina) e ADE (daunorrubicina, citarabina, etoposida) proporcionaram altas taxas de remissão e boa sobrevida em longo prazo, sendo, ambos, regimes quimioterápicos igualmente eficazes para o tratamento de pacientes com leucemia mieloblástica aguda (LMA) de até 55 anos de idade.²

Taxas de resposta de 53% a 80% foram obtidas quando citarabina foi associada a outras substâncias supressoras medulares, incluindo tioguanina (por exemplo, o esquema DAT (citarabina, daunorrubicina, tioguanina)).³

1. VORA, A. et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet*, 368: 1339-48, 2006.

2. HANN, IM. et al. Randomized Comparison of DAT Versus ADE as Induction Chemotherapy in Children and Younger Adults With Acute Myeloid Leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML Trial (MRC AML10). *Blood*, 89(7): 2311-2318, 1997.

3. Lennon TP & Yee GC: Adult acute leukemia In: DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al (Eds): *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*, Elsevier, New York, NY, 1989.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

A tioguanina é um análogo sulfidrílico da guanina e comporta-se como um antimetabolito 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 nucleicos. A incorporação ao DNA (ácido desoxirribonucleico) 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.

Propriedades farmacocinéticas

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, aproximadamente, 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 oito horas após administração intravenosa. Concentrações plasmáticas de 61-118 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/ m^2 de superfície corporal. Os níveis plasmáticos decaem biexponencialmente, com meia-vida inicial e terminal de três e de cinco a nove horas, respectivamente.

Após administração oral de 100 mg/ m^2 , os níveis de pico, conforme se mediou por HPLC, ocorreram entre duas e quatro horas, e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94 $\mu\text{mol}/\text{mL}$). Os níveis são reduzidos pela ingestão concomitante de alimentos, assim como por vômitos.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lanvis® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lanvis® é um agente citotóxico ativo para uso apenas sob supervisão de médicos experientes na administração desses agentes.

A imunização com vacinas contendo microrganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Assim, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microrganismos 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. (ver Posologia e Reações adversas).

A toxicidade hepática tem sido observada num percentual elevado de crianças recebendo tioguanina como parte da terapia de manutenção para leucemia linfoblástica aguda e em outras condições associadas a seu uso contínuo. Essa toxicidade é particularmente prevalente em homens. A toxicidade hepática normalmente se apresenta como uma síndrome clínica da doença veno-oclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso devido à 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 de seus sinais e sintomas tem sido relatada com a suspensão do uso do medicamento.

Pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapia, incluindo contagem de células sanguíneas 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

O tratamento com **Lanvis®** causa supressão da medula óssea, que conduz à leucopenia e à trombocitopenia (ver Efeitos hepáticos). Anemia tem sido reportada menos frequentemente.

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 mielossuppressor da tioguanina e propensos a rapidamente desenvolver depressão da medula óssea após o início do tratamento com **Lanvis®**. Esse problema pode ser exacerbado pela coadministração com drogas que inibem a TPMT, como a olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Alguns laboratórios oferecem exames para detectar a deficiência de TPMT. Entretanto, esses testes não demonstraram identificar todos os pacientes com risco de toxicidade grave. Consequentemente, a contagem sanguínea diária ainda se faz necessária.

Durante a indução da remissão, em leucemia mielógena, o paciente pode, frequentemente, ter que sobreviver a um período de relativa aplasia da medula óssea. Por isso, é importante que haja disponibilidade de suporte hematológico adequado.

Pacientes em processo de quimioterapia mielosupressiva 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 feitas 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 acentuada 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 em seu metabólito ativo, é possível que pacientes com deficiência dessa enzima, assim como os portadores da Síndrome de Lesch-Nyhan, demonstrem resistência à droga. Foi demonstrada resistência à azatioprina (que possui um metabólito ativo da tioguanina) em duas crianças com síndrome de Lesch-Nyhan.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados quanto ao efeito de **Lanvis®** sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. O efeito prejudicial nessas atividades não pode ser previsto a partir de farmacologia.

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 na 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.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mutagenicidade

Uma vez que **Lanvis®** atua no DNA, o medicamento é potencialmente mutagênico e carcinogênico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se recomenda a imunização com vacinas contendo microrganismos vivos em indivíduos imunodeficientes (ver Advertências e precauções).

O uso concomitante de allopurinol para inibir a formação de ácido úrico não requer a redução da dose de **Lanvis®**, como é necessária com mercaptopurina e azatioprina (ver Advertências e precauções).

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo, com um sulco. Traz a inscrição “T40” gravada em um dos lados, e tem o outro lado liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Tanto a dose exata quanto a duração do tratamento com **Lanvis®** dependerão da natureza e da dosagem dos demais agentes citotóxicos administrados concomitantemente.

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

Lanvis® pode ser usado em qualquer estágio anterior à terapia de manutenção, em ciclos de curta duração, por exemplo, 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 (ver Advertências e precauções e Reações adversas).

Posologia

Adultos

A dose usual é de 60 a 200 mg/m² de superfície corporal por dia.

Crianças

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

Paciente idoso

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

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

Pacientes com 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 quanto fracionadas. A literatura pertinente deve ser consultada para verificação de pormenores.

9. 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, consequentemente, não é possível atribuir reações adversas inequívocas para esta droga isoladamente.

Reações muito comuns (>1/10): supressão da medula óssea (ver Advertências e precauções); toxicidade hepática associada a dano vascular endotelial, quando a tioguanina é usada em terapia de manutenção ou de longa duração continuada, o que não é recomendado (ver Posologia e Advertências e precauções).

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10): estomatite e intolerância gastrintestinal; toxicidade hepática durante ciclo terapêutico de curta duração, aparecendo como uma doença veno-oclusiva. A reversão dos sintomas e sinais dessa toxicidade tem sido relatada com a descontinuação da terapia, seja ela de curta ou de longa duração.

Reações raras (>1/10.000 e <1.000): necrose e perfurações intestinais; necrose hepática centrolobular tem sido relatada em alguns casos, incluindo pacientes recebendo quimioterapia combinada, contraceptivos orais, altas doses de tioguanina e álcool.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea. É provável que a toxicidade hematológica seja mais intensa com o uso crônico do que com uma única ingestão excessiva de **Lanvis®**.

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

Idosos

Não há recomendações específicas para esses pacientes (ver Posologia) em relação à superdosagem. Devem ser observadas as mesmas precauções relativas aos pacientes adultos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.3764.0134

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto - CRF-ES nº 3198



Fabricado e embalado por: Excella GmbH
Nürnberg Str, 12 – Feucht – Alemanha

Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**
Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.
CNPJ 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/04/2013.



BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE 02/02

Nome do Medicamento: Lanvis

Apresentação: 40 MG COM CT FR VD AMB X 25

Fabricado por: Excella GmbH, Alemanha

Embalado por: GlaxoSmithkline, Brasil

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Lanvis®
tioguanina

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de **Lanvis®** contém:

tioguanina	40 mg
excipientes (lactose monoidratada, amido, acácia, ácido esteárico e estearato de magnésio).q.s.p.....	1 comprimido

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Lanvis® é indicado para o tratamento de leucemias agudas, especialmente leucemia mieloblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crianças com leucemia linfoblástica, consecutivamente diagnosticada no Reino Unido e na Irlanda entre abril de 1997 e junho de 2002, foram distribuídas aleatoriamente para 6-tioguanina (750 pacientes) ou 6-mercaptopurina (748 pacientes) durante a manutenção provisória e a terapia contínua. Após um acompanhamento mediano de 6 anos, não houve diferença na sobrevida sem evento ou geral (6-mercaptopurina 666/748 [90%], 6-tioguanina 656/744 [88%]; $p = 0,3$) entre os dois grupos de tratamento.¹ Os esquemas DAT (daunorrubicina, citarabina, tioguanina) e ADE (daunorrubicina, citarabina, etoposida) proporcionaram altas taxas de remissão e boa sobrevida em longo prazo, sendo, ambos, regimes quimioterápicos igualmente eficazes para o tratamento de pacientes com leucemia mieloblástica aguda (LMA) de até 55 anos de idade.²

Taxas de resposta de 53% a 80% foram obtidas quando citarabina foi associada a outras substâncias supressoras medulares, incluindo tioguanina (por exemplo, o esquema DAT (citarabina, daunorrubicina, tioguanina)).³

1. VORA, A. et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet*, 368: 1339-48, 2006.

2. HANN, IM. et al. Randomized Comparison of DAT Versus ADE as Induction Chemotherapy in Children and Younger Adults With Acute Myeloid Leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML Trial (MRC AML10). *Blood*, 89(7): 2311-2318, 1997.

3. Lennon TP & Yee GC: Adult acute leukemia In: DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al (Eds): *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*, Elsevier, New York, NY, 1989.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

A tioguanina é um análogo sulfidrílico da guanina e comporta-se como um antimetabolito 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 nucleicos. A incorporação ao DNA (ácido desoxirribonucleico) 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.

Propriedades farmacocinéticas

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, aproximadamente, 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 oito horas após administração intravenosa. Concentrações plasmáticas de 61-118 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/ m^2 de superfície corporal. Os níveis plasmáticos decaem biexponencialmente, com meia-vida inicial e terminal de três e de cinco a nove horas, respectivamente.

Após administração oral de 100 mg/ m^2 , os níveis de pico, conforme se mediou por HPLC, ocorreram entre duas e quatro horas, e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94 $\mu\text{mol}/\text{mL}$). Os níveis são reduzidos pela ingestão concomitante de alimentos, assim como por vômitos.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lanvis® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lanvis® é um agente citotóxico ativo para uso apenas sob supervisão de médicos experientes na administração desses agentes.

A imunização com vacinas contendo microrganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Assim, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microrganismos 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. (ver Posologia e Reações adversas).

A toxicidade hepática tem sido observada num percentual elevado de crianças recebendo tioguanina como parte da terapia de manutenção para leucemia linfoblástica aguda e em outras condições associadas a seu uso contínuo. Essa toxicidade é particularmente prevalente em homens. A toxicidade hepática normalmente se apresenta como uma síndrome clínica da doença veno-oclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso devido à 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 de seus sinais e sintomas tem sido relatada com a suspensão do uso do medicamento.

Pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapia, incluindo contagem de células sanguíneas 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

O tratamento com **Lanvis®** causa supressão da medula óssea, que conduz à leucopenia e à trombocitopenia (ver Efeitos hepáticos). Anemia tem sido reportada menos frequentemente.

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 mielossuppressor da tioguanina e propensos a rapidamente desenvolver depressão da medula óssea após o início do tratamento com **Lanvis®**. Esse problema pode ser exacerbado pela coadministração com drogas que inibem a TPMT, como a olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Alguns laboratórios oferecem exames para detectar a deficiência de TPMT. Entretanto, esses testes não demonstraram identificar todos os pacientes com risco de toxicidade grave. Consequentemente, a contagem sanguínea diária ainda se faz necessária.

Durante a indução da remissão, em leucemia mielógena, o paciente pode, frequentemente, ter que sobreviver a um período de relativa aplasia da medula óssea. Por isso, é importante que haja disponibilidade de suporte hematológico adequado.

Pacientes em processo de quimioterapia mielosupressiva 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 feitas 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 acentuada 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 em seu metabólito ativo, é possível que pacientes com deficiência dessa enzima, assim como os portadores da Síndrome de Lesch-Nyhan, demonstrem resistência à droga. Foi demonstrada resistência à azatioprina (que possui um metabólito ativo da tioguanina) em duas crianças com síndrome de Lesch-Nyhan.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados quanto ao efeito de **Lanvis®** sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. O efeito prejudicial nessas atividades não pode ser previsto a partir de farmacologia.

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 na 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.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mutagenicidade

Uma vez que **Lanvis®** atua no DNA, o medicamento é potencialmente mutagênico e carcinogênico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se recomenda a imunização com vacinas contendo microrganismos vivos em indivíduos imunodeficientes (ver Advertências e precauções).

O uso concomitante de allopurinol para inibir a formação de ácido úrico não requer a redução da dose de **Lanvis®**, como é necessária com mercaptopurina e azatioprina (ver Advertências e precauções).

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo, com um sulco. Traz a inscrição “T40” gravada em um dos lados, e tem o outro lado liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Tanto a dose exata quanto a duração do tratamento com **Lanvis®** dependerão da natureza e da dosagem dos demais agentes citotóxicos administrados concomitantemente.

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

Lanvis® pode ser usado em qualquer estágio anterior à terapia de manutenção, em ciclos de curta duração, por exemplo, 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 (ver Advertências e precauções e Reações adversas).

Posologia

Adultos

A dose usual é de 60 a 200 mg/m² de superfície corporal por dia.

Crianças

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

Paciente idoso

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

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

Pacientes com 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 quanto fracionadas. A literatura pertinente deve ser consultada para verificação de pormenores.

9. 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, consequentemente, não é possível atribuir reações adversas inequívocas para esta droga isoladamente.

Reações muito comuns (>1/10): supressão da medula óssea (ver Advertências e precauções); toxicidade hepática associada a dano vascular endotelial, quando a tioguanina é usada em terapia de manutenção ou de longa duração continuada, o que não é recomendado (ver Posologia e Advertências e precauções).

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10): estomatite e intolerância gastrintestinal; toxicidade hepática durante ciclo terapêutico de curta duração, aparecendo como uma doença veno-oclusiva. A reversão dos sintomas e sinais dessa toxicidade tem sido relatada com a descontinuação da terapia, seja ela de curta ou de longa duração.

Reações raras (>1/10.000 e <1.000): necrose e perfurações intestinais; necrose hepática centrolobular tem sido relatada em alguns casos, incluindo pacientes recebendo quimioterapia combinada, contraceptivos orais, altas doses de tioguanina e álcool.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea. É provável que a toxicidade hematológica seja mais intensa com o uso crônico do que com uma única ingestão excessiva de **Lanvis®**.

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

Idosos

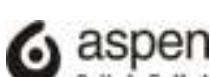
Não há recomendações específicas para esses pacientes (ver Posologia) em relação à superdosagem. Devem ser observadas as mesmas precauções relativas aos pacientes adultos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.3764.0134

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto - CRF-ES nº 3198



Fabricado por: Excella GmbH

Excella GmbH

Nürnberger Str, 12 – Feucht – Alemanha

Embalado por: GlaxoSmithkline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.

CNPJ 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/04/2013.