

# 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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)).<sup>3</sup>

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 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 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  $\mu\text{mol/mL}$  são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/ $\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{m}^2$ , os níveis de pico, conforme se mediu por HPLC, ocorreram entre duas e quatro horas, e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94  $\mu\text{mol/mL}$ ). 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 esofágicas). 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 mielossupressor 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 alopurinol 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 aminossalicilato (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/m<sup>2</sup> 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 idosos

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, conseqüentemente, 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 esofágicas). 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.

**Reações comuns** (>1/100 e <1/10): estomatite e intolerância gastrointestinal; 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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)).<sup>3</sup>

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 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 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  $\mu\text{mol/mL}$  são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/ $\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{m}^2$ , os níveis de pico, conforme se mediu por HPLC, ocorreram entre duas e quatro horas, e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94  $\mu\text{mol/mL}$ ). 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 esofágicas). 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 mielossupressor 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 alopurinol 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 aminossalicilato (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/m<sup>2</sup> 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 idosos

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, conseqüentemente, 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 esofágicas). 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.

**Reações comuns** (>1/100 e <1/10): estomatite e intolerância gastrointestinal; 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  
Nürnberg 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.