



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-118964153-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-118964153-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASPEN ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LANVIS / TIOGUANINA (2-aminopurina-6-tiol), Forma Farmacéutica y Concentración: Comprimidos / TIOGUANINA (2-aminopurina-6-tiol) 40 mg; aprobada por Certificado N° 35557.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASPEN ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada LANVIS / TIOGUANINA (2-aminopurina-6-tiol), Forma Farmacéutica y Concentración: Comprimidos / TIOGUANINA (2-aminopurina-6-tiol) 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-05144222-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-05144190-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35557, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-118964153-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.01.24 14:27:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:27:02 -03:00

Proyecto de prospecto

LANVIS® TIOGUANINA 40 MG

Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Alemana

Fórmula:

Cada comprimido contiene:

Tioguanina (2-aminopurina-6-tiol)	40,00 mg
Lactosa monohidrato	150,00 mg
Almidón de papa	25,00 mg
Acacia	8,00 mg
Ácido esteárico	1,50 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg

INDICACIONES:

La tioguanina está indicada principalmente para el tratamiento de leucemias agudas, especialmente:

- Leucemia mieloblástica aguda
- Leucemia linfoblástica aguda.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Acción terapéutica:

Citostático.

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico e inmunomodulante/análogo de purina, código ATC: L01BB03.

Mecanismo de acción

La tioguanina es un análogo sulfidrílico de la guanina y actúa como antimetabolito de las purinas. Es activado a su nucleótido, el ácido tioguanílico. Los metabolitos de tioguanina inhiben la nueva síntesis purínica y las interconversiones nucleótidas purínicas. La tioguanina es también incorporada a los ácidos nucleicos y se considera que la incorporación al ADN (Ácido desoxirribonucleico) contribuye con su citotoxicidad.

Efectos Farmacodinámicos

Existe resistencia cruzada entre tioguanina y mercaptopurina y no se debe esperar que un paciente resistente a uno de ellos responda al otro.

Farmacocinética:

Absorción

Los estudios con tioguanina radioactiva muestran que los niveles máximos de radioactividad en la sangre se alcanzan aproximadamente 8-10 horas después de la administración oral y disminuyen lentamente a partir de entonces. Estudios posteriores que utilizan HPLC han

demostrado que la 6-tioguanina es la tiopurina principal presente durante al menos las primeras 8 horas después de la administración intravenosa. Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61-118 nanomol (nmol)/ml después de la administración intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m² de área de superficie corporal.

Los niveles plasmáticos disminuyen de manera biexponencial con semividas iniciales y terminales de 3 y 5,9 horas, respectivamente.

Después de la administración oral de 100 mg/m², los niveles máximos medidos por HPLC ocurren a las 2-4 horas y se encuentran en el rango de 0.03-0.94 micromolar (0.03-0.94 nmol/ml). Los niveles se reducen por la ingesta concurrente de alimentos (así como vómitos).

Distribución

Se dispone de información limitada sobre la distribución de tioguanina en humanos en la literatura científica. La 6-tioguanina penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la administración de una infusión i.v. constante tras dosis de 20 mg/ m²/h a lo largo de 24 horas en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda.

Biotransformación

La tioguanina se metaboliza extensamente in vivo. Las cuatro enzimas diferentes responsables del metabolismo de tioguanina (6-TGN) son las siguientes: hipoxantina (guanina) fosforribosiltransferasa (H(G)PRT), que convierte la tioguanina (6-TGN) en monofosfato de tioguanosina (6-TGMP), que posteriormente son metabolizadas por las proteínas quinasas a la sustancia activa, nucleótidos de tioguanina (6-TGN); TPMT, que convierte tioguanina en 6-metiltioguanina (6-MTG, metabolito inactivo), así como 6-TGMP en 6-metil-TGMP (un metabolito inactivo) y xantina oxidasa (XDH o XO) y aldehído oxidasa (AO), que también convierte tioguanina en metabolitos inactivos. La tioguanina se desamina inicialmente por la guanina desaminasa (GDA) para formar 6-tioxantina (6-TX) y se convierte en un sustrato para la formación catalizada por XDH de ácido 6-tioúrico (6-TUA).

Variante NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Estudios recientes indican que existe una fuerte asociación entre la variante de NUDT15 NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (también conocida como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se cree que conduce a la pérdida de la función de la enzima NUDT15, y a una toxicidad mediada por tiopurina, como leucopenia y alopecia. La frecuencia de NUDT15 c.415C> T tiene una variabilidad étnica de 9,8 % en asiáticos orientales, 3,9 % en hispanoamericanos, 0,2% en europeos y 0.0% en africanos, lo que indica un mayor riesgo para la población asiática. Los pacientes que son homocigotos para la variante de NUDT15 (alelos de riesgo NUDT15 T) tienen un riesgo excesivo de toxicidad por tiopurina en comparación con los homocigotos C.

Las dosis reducidas de tiopurina para los pacientes que portan las variantes de NUDT15 pueden disminuir su riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se debe determinar el análisis genotípico que determina el genotipo NUDT15 para todos los pacientes, incluidos los pacientes pediátricos, antes de iniciar el tratamiento con tiopurina (ver sección Posología y forma de administración). Se aconseja al médico que prescribe establecer si se requiere una reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente al tratamiento, así como su perfil genético.

Los pacientes con variantes en las enzimas NUDT15 y TPMT son significativamente menos tolerantes de tiopurinas que aquellos con alelos de riesgo en solo uno de estos dos genes.

El mecanismo preciso de la toxicidad relacionada con la tiopurina asociada a NUDT15 no se comprende.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad reproductiva

Se observó que la administración de tioguanina en ratas embarazadas, a una dosis de 0,3 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos (DMRH) fue altamente tóxica en fetos de ratas, pero no en las madres. La naturaleza de los efectos en la viabilidad fetal y el desarrollo fue altamente dependiente del estado de gestación en el momento de la administración de tioguanina.

La administración de Tioguanina antes de la implantación indujo un 75% de la reabsorción fetal y una destrucción completa del 10% de las camadas. Cuando se administró tioguanina en el momento de la implantación, todos los fetos murieron.

Se encontró que tioguanina era teratogénica en ratas a dosis de 0,37 y 0,75 veces la DMRH cuando se administraba en los días doceavos de la gestación (correspondiente al periodo de organogénesis). Ello indujo a una disminución del peso de la placenta y a malformaciones fetales que incluían:

- i) defectos esqueléticos
- ii) hernia ventral
- iii) hidrocefalia
- iv) sitio inverso (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Genotoxicidad

Tioguanina a dosis de 0,03 y 0,06 veces la DMRH indujo a un incremento significativo dosis-dependiente en la frecuencia de eritrocitos policromáticos micronucleados en ratones, indicando que induce a un daño genotóxico in vivo. Estos datos in vivo se soportan por estudios in vitro mostrando que el tratamiento de cultivo celular con tioguanina (a concentraciones de entre 0,01 y 4 μ M) también inducían a un daño de ADN.

A dosis biológicamente relevantes de ultravioleta A (UVA) se generan ROS ("reactive oxygen species", por sus siglas en inglés) en cultivos celulares con ADN sustituido con tioguanina y tioguanina y UVA son sinérgicamente mutagénicos (ver sección PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Carcinogenicidad

En vista de su acción sobre el ADN, la tioguanina es potencialmente mutagénica y carcinogénica.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis exacta y la duración de la administración dependerán de la naturaleza y dosis de otras drogas citotóxicas administradas concomitantemente con Lanvis®.

Su absorción varía luego de la administración oral y los niveles plasmáticos pueden ser reducidos por emesis o ingesta de alimentos.

LANVIS® puede usarse en cualquier etapa anterior al tratamiento de mantenimiento en ciclos de plazo corto, por ejemplo, inducción, consolidación e intensificación. Sin embargo, no se recomienda su uso durante el tratamiento de mantenimiento o tratamientos continuos a largo plazo similares debido al alto riesgo de toxicidad hepática (ver sección Advertencias y precauciones).

Adultos:

Para los adultos, la pauta posológica habitual de LANVIS® está comprendida entre 60 y 200 mg/m² de superficie corporal por día.

Niños:

Han sido usadas dosis similares a las de los adultos, adaptándolas apropiadamente de acuerdo con la superficie corporal.

Uso en geriátricos:

No hay recomendaciones de dosis específicas en pacientes ancianos (vea dosis en insuficiencia renal o hepática).

La tioguanina se ha utilizado en varios programas de quimioterapia de combinación en pacientes ancianos con leucemia aguda en dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Poblaciones especiales:**Dosis en insuficiencia renal o hepática**

Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Pacientes con déficit de TPMT

Los pacientes con poca o ninguna actividad de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad severa por tioguanina con las dosis convencionales de tioguanina y, en general, requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis de inicio óptima para pacientes con deficiencia homocigótica (vea las secciones Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

La mayoría de los pacientes con deficiencia heterocigótica de TPMT pueden tolerar las dosis recomendadas de tioguanina, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se encuentran disponibles pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT (vea las secciones Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas). Se debe considerar reducir la dosis de pacientes con Insuficiencia de la función hepática.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad intensa por tiopurina, como la leucopenia temprana y la alopecia, a partir de dosis convencionales de tratamiento con tiopurina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. Los pacientes de origen étnico asiático están particularmente en riesgo, debido a la mayor frecuencia de la mutación en esta población. La dosis inicial óptima para pacientes heterocigotos u homocigotos deficientes no ha sido establecida.

Se deben considerar las pruebas genotípicas y fenotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluidos los pediátricos) para reducir el riesgo de leucocitopenia y alopecia graves relacionadas con tiopurina, especialmente en poblaciones asiáticas (ver secciones PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y Farmacocinética).

Forma de administración

Oral

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

Dada la seriedad de las indicaciones no existen contraindicaciones absolutas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

LANVIS® es un agente citotóxico activo que debe ser utilizado solamente bajo el control de un médico con experiencia en la administración de dichos agentes.

La inmunización con vacunas de organismos vivos tiene el potencial para causar infección en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con dichas vacunas. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir vacunas de organismos vivos hasta al menos 3 meses después de que se haya completado el tratamiento de quimioterapia.

Efectos Hepáticos:

LANVIS® no está recomendado para terapia de mantenimiento o tratamientos continuos similares de largo plazo debido al riesgo de toxicidad hepática asociado a daño endotelial vascular (Ver **Posología y Forma de administración y Reacciones Adversas**). La toxicidad hepática ha sido observada en una alta proporción de niños que recibieron tioguanina como parte de terapia de mantenimiento para leucemia linfoblástica aguda y otras condiciones asociadas con el uso continuo de tioguanina. Esta toxicidad hepática es particularmente frecuente en los varones.

La toxicidad hepática usualmente se presenta como síndrome clínico de enfermedad hepática veno-oclusiva (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia leve, ganancia de peso debido a la retención de fluidos y ascitis) o con signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y várices esofágicas). Los hallazgos histopatológicos asociados con esta toxicidad incluyen esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliosis hepática y fibrosis periportal. La terapia con Lanvis® debe ser discontinuada en pacientes con evidencia de toxicidad hepática, ya que según se ha reportado, los signos y síntomas de toxicidad hepática se revierten después de la suspensión del tratamiento.

Monitoreo

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante la terapia, incluidos los hemogramas y las pruebas semanales de función hepática. Las indicaciones tempranas de toxicidad hepática son signos asociados con hipertensión portal, como trombocitopenia desproporcionada con neutropenia y esplenomegalia. También se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas en asociación con la toxicidad hepática, pero no siempre ocurren.

Efectos hematológicos

El tratamiento con tioguanina causa la supresión de la médula ósea que conduce a leucopenia y trombocitopenia (vea Efectos hepáticos). La anemia se ha reportado con menos frecuencia.

La mielosupresión es fácilmente reversible si la tioguanina se retira lo suficientemente pronto.

Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)

Existen individuos con una deficiencia hereditaria de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) quienes pueden ser inusualmente sensibles a la mielosupresión por Lanvis®, desarrollando rápidamente mielosupresión tras la iniciación del tratamiento. Este problema podría verse exacerbado por la coadministración de otras drogas que inhiben la TPMT, tales como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen el testeo de la deficiencia de TPMT aunque estos tests no han demostrado la identificación de todos los pacientes con riesgo de toxicidad severa.

De aquí que, el monitoreo cercano del recuento sanguíneo es todavía necesario.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad intensa por tiopurina, como la leucopenia temprana y la alopecia, a partir de dosis convencionales de tratamiento con tiopurina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. Los pacientes de origen étnico asiático están particularmente en riesgo, debido a la mayor frecuencia de la mutación en esta población. La dosis inicial óptima para pacientes heterocigotos u homocigotos deficientes no ha sido establecida. Se deben considerar las pruebas genotípicas y fenotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluidos los pediátricos) para reducir el riesgo de leucocitopenia y alopecia graves relacionadas con tiopurina, especialmente en poblaciones asiáticas (ver secciones Posología y forma de administración, y Farmacocinética).

Durante la inducción de remisión en la leucemia mielógena aguda, el paciente puede tener que sobrevivir con frecuencia durante un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante contar con instalaciones de apoyo adecuadas.

Los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora son particularmente susceptibles a una variedad de infecciones.

Los pacientes tratados con tioguanina en combinación con otros inmunosupresores o agentes quimioterapéuticos, muestran una mayor susceptibilidad a infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluidas las infecciones graves o atípicas. La enfermedad infecciosa y sus complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en los pacientes no tratados. Si el paciente se infecta durante el tratamiento deben tomarse medidas apropiadas, incluidas la terapia antiviral y cuidados de apoyo.

Durante la inducción de la remisión, particularmente cuando se produce una rápida lisis celular, se deben tomar las precauciones adecuadas para evitar la hiperuricemia y/o la hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico.

Monitoreo:

PUESTO QUE LA TIOGUANINA ES UN MIELODEPRESOR MUY FUERTE SE TIENEN QUE REALIZAR FRECUENTEMENTE HEMOGRAMAS COMPLETOS DURANTE LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN. SE DEBE SUPERVISAR CUIDADOSAMENTE A LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO.

El recuento de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo luego de la interrupción del tratamiento, de modo que, al primer signo de una disminución anormal en estos recuentos, el tratamiento debería ser interrumpido temporariamente.

Síndrome de Lesch-Nyhan:

Dado que la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa es responsable de la conversión de tioguanina a su metabolito activo, es posible que los pacientes deficientes en esta enzima, como los que padecen el síndrome de Lesch-Nyhan, puedan ser resistentes al fármaco. Se ha demostrado resistencia a la azatioprina (Imuran), que tiene uno de los mismos metabolitos activos que LANVIS®, en dos niños con síndrome de Lesch-Nyhan.

Exposición a UV

Los pacientes tratados con tioguanina son más sensibles al sol. La exposición a la luz solar y a la luz UV debe ser limitada, y se debe recomendar a los pacientes que usen ropa protectora y que usen un protector solar con un factor de protección alto.

Intolerancia a la lactosa

Debe advertirse a los pacientes con intolerancia a la lactosa que la tioguanina contiene una pequeña cantidad de lactosa. Los pacientes con trastornos hereditarios poco comunes, como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES:Vacunas

Las vacunas con organismos vivos no se recomiendan en individuos inmunocomprometidos (vea la sección Advertencias y precauciones).

Otras sustancias mielotóxicas o radioterapia

Durante la administración concomitante de otras sustancias mielotóxicas o radioterapia, el riesgo de mielosupresión aumenta.

Alopurinol

El uso concomitante de alopurinol para inhibir la formación de ácido úrico no requiere la reducción de la dosificación de tioguanina, que es necesaria en el caso de la mercaptopurina y la azatioprina.

Derivados del aminosalicilato

Dado que existen evidencias in vitro de que los derivados aminosalicilatos (olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT, los mismos deberían ser administrados con cuidado en pacientes que se encuentren recibiendo concurrentemente Lanvis®.

Embarazo:

La tioguanina, al igual que otras agentes citotóxicas, es potencialmente teratogénica.

Debe evitarse el uso de Lanvis®, cuando sea posible, durante el embarazo, particularmente durante los primeros 3 meses. Para cada caso individual, los riesgos que pueda correr el feto deben ser comparados con el beneficio esperado de la madre.

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas cuando a cualquiera de los miembros de la pareja se le esté administrando tioguanina.

Lactancia:

No se ha reportado la presencia de tioguanina o sus metabolitos en la leche materna. Se sugiere a las madres que reciben Lanvis® no amamantar.

Fertilidad:

Han sido informados casos aislados, en que hombres que recibieron combinaciones de agentes citotóxicos, incluyendo Lanvis®, han sido padres de niños con anomalías congénitas.

Capacidad para realizar destrezas que requieren juicio, motoras o cognitivas:

No existen datos sobre el efecto de la tioguanina en el desempeño para conducir y el uso de maquinarias.

El efecto sobre estas actividades no puede predecirse considerando la farmacología de la droga.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

Para este producto hay una falta de documentación clínica moderna que pueda ser utilizada como soporte para determinar la frecuencia de los efectos indeseables. La tioguanina suele ser un componente de quimioterapia combinada y, en consecuencia, no es posible atribuir los efectos secundarios inequívocamente a esta droga sola.

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar la frecuencia de los efectos adversos: - Muy común $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), Común $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco común $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), Muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Lista tabulada de las reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Insuficiencia de la médula ósea (vea la sección Advertencias y precauciones).
Trastornos gastrointestinales	Común	Estomatitis, trastorno gastrointestinal
	Raro	Colitis necrotizante
Trastornos hepatobiliares ^a	Muy común	Enfermedad hepática venooclusiva: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis. Hipertensión portal: esplenomegalia, várices esofágicas y trombocitopenia. Enzimas hepáticas elevadas, fosfatasa alcalina en sangre elevada y glutamiltransferasa gamma elevada, ictericia, fibrosis portal, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis peliosis.
	Común	Enfermedad hepática venooclusiva en tratamiento cíclico a corto plazo.
	Raro	Necrosis hepática.
Trastornos renales y urinarios	Común	Hiperuricosuria (y/o Hiperuricemia) y nefropatía urinaria (vea la sección Advertencias y precauciones).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocido	Fotosensibilidad (vea la sección Advertencias y precauciones)
---	-------------	---

^a vea la descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepato biliares

La toxicidad hepática asociada con el daño endotelial vascular se produce con una frecuencia muy común cuando se utiliza tioguanina en terapia de mantenimiento o una terapia continua similar a largo plazo lo cual no se recomienda (vea las secciones Posología y método de administración y Advertencias y precauciones).

Generalmente presentándose en forma del síndrome clínico de enfermedad venooclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o signos y síntomas de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). También puede haber elevación de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa e ictericia. Las características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen la esclerosis hepatoportal, la hiperplasia nodular regenerativa, la peliosis hepática y la fibrosis periportal.

Se ha informado sobre la reversión de los signos y síntomas de esta toxicidad hepática al suspender el tratamiento continuo a corto o largo plazo.

Raros: Se ha informado de necrosis hepática centrotubular en algunos casos, incluyendo pacientes que reciben quimioterapia combinada, anticonceptivos orales, dosis altas de tioguanina y alcohol.

Se ha informado de los siguientes acontecimientos rara vez: fotosensibilidad, alteraciones electrolíticas, ataxia, erupción cutánea, acúfenos, alteraciones cardiovasculares, sordera y crisis oculógira.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante el reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas directamente a través del teléfono 0800 1220 411, contactar por correo a farmacovigilancia@aspenlatam.com, o completar la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas

El principal efecto tóxico sobre la médula ósea y toxicidad hematológica parece ser más importante en sobredosis crónica que con una dosis única de Lanvis®.

Tratamiento

Como no se conoce ningún antídoto, el cuadro sanguíneo debería ser monitoreado atentamente y se deben tomar medidas generales de sostén, como transfusión sanguínea apropiada, si fuese necesario.

El manejo adicional debe ser según lo indicado clínicamente o según lo recomiende el centro nacional de intoxicaciones, cuando esté disponible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

Manipulación segura de Lanvis®

Si se requiere reducir a la mitad un comprimido, se debe tener cuidado para no contaminar las manos ni inhalar el fármaco. Las embarazadas que formen parte del personal no deben manipular fármacos citotóxicos.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

Presentación:

Envase conteniendo 25 comprimidos.

Conservación:

Almacenar a una temperatura inferior a los 25°C. Proteger de la luz. Mantener en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Carla Di Verniero - Farmacéutica.

Elaborado por: Excella GmbH & Co KG, Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Alemania.

Importado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apartamento II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.557.

INFORMACION ADICIONAL PODRA SOLICITARSE A ASPEN ARGENTINA S.A.: 0-800-122-0411

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Este Medicamento es Libre de Gluten



Versión: CCDS v21 02Sep2022

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT



AVILA Maria Gabriela
CUIL 27210588952



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118964153 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.15 20:06:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.15 20:06:11 -03:00

Proyecto de Información para el paciente

LANVIS® TIOGUANINA 40 MG

COMPRIMIDOS

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado únicamente a usted. No se lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no se mencionan en este prospecto.

Ver la Sección 5.

Contenido del prospecto

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?
2. ¿Qué es LANVIS® y para qué se utiliza?
3. ¿Qué debe tener en cuenta antes de comenzar a tomar LANVIS®?
4. ¿Cómo se debe tomar LANVIS®?
5. ¿Qué efectos adversos pueden presentarse?
6. ¿Cómo debe almacenarse LANVIS®?
7. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

Siga las instrucciones del punto 4: Cómo tomar LANVIS®

Si tiene alguno de los siguientes síntomas, consulte a su médico especialista o acuda al hospital de inmediato ya que es posible que deba dejar de tomar LANVIS®:

- cualquier signo de fiebre o infección (dolor de garganta, dolor en la boca o problemas urinarios)
- el tratamiento con LANVIS® puede producir una disminución de la cifra de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos combaten la infección, y cuando hay muy pocos glóbulos blancos, pueden ocurrir infecciones,
- cualquier hematoma o hemorragia **inesperados**, ya que esto podría significar que se producen muy pocas células sanguíneas de un tipo en particular,

- si **de repente** se siente mal (incluso con temperatura normal),
- cualquier coloración amarillenta del blanco de los ojos o la piel (ictericia).

No conservar los comprimidos de LANVIS® a temperatura superior a 25 °C.

2. Qué es LANVIS® y para qué se utiliza

LANVIS® comprimidos contiene un medicamento llamado tioguanina. Este pertenece a un grupo de medicamentos llamados citotóxicos (también llamados quimioterapia). LANVIS® se utiliza para ciertos problemas de la sangre y cánceres de la sangre. Actúa reduciendo la cantidad de nuevas células sanguíneas que produce su organismo.

LANVIS® se usa para leucemias agudas (de rápido crecimiento), especialmente:

- **Leucemia mielógena aguda** (también llamada **leucemia mieloide aguda o LMA**): una enfermedad de rápida evolución que aumenta la cantidad de glóbulos blancos producidos por la médula ósea. Esto puede producir infecciones y hemorragias.
- **Leucemia linfoblástica aguda** (también llamada **leucemia linfocítica aguda o LLA**): una enfermedad de rápida evolución que aumenta la cantidad de glóbulos blancos producidos por la médula ósea. Estos glóbulos blancos inmaduros no pueden crecer, ni funcionar adecuadamente y, por lo tanto, no pueden combatir las infecciones y pueden provocar hemorragias.

Consulte a su médico si desea más información sobre estas enfermedades.

3. Qué necesita saber antes de empezar a tomar LANVIS®

No tome LANVIS®:

- si es alérgico a la tioguanina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Lanvis:

- si tiene un problema hepático, para que su médico pueda monitorizar la función hepática mediante análisis de sangre,
- si ha tomado este medicamento durante un periodo de tiempo largo. Esto puede aumentar la posibilidad de efectos secundarios, como problemas hepáticos,
- si tiene una afección en la que su organismo produce muy poca cantidad de una sustancia llamada TPMT o «tiopurina-metiltransferasa»,
- si tiene una mutación en el gen *NUDT15*, puede tener un riesgo mayor de presentar concentraciones bajas de glóbulos blancos en la sangre en comparación con otros pacientes. Esto puede conducir a tener infecciones. La mutación también puede ponerle en mayor riesgo de perder cabello. Los pacientes de ascendencia asiática pueden estar particularmente en riesgo.

- si tiene el «síndrome de Lesch-Nyhan». Ésta es una enfermedad rara que se presenta en familias, causada por la falta de una sustancia llamada HPRT o «hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa».

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores le afecta, hable con su médico antes de tomar LANVIS®.

Comuníquese a su médico si ha sido vacunado recientemente, o está planeando vacunarse con una vacuna con microorganismos vivos.

Análisis de sangre

Su médico puede pedirle que se haga un análisis de sangre mientras toma LANVIS®. Esto es para comprobar la cifra de células sanguíneas. Su médico también puede realizar pruebas genéticas (es decir, examinar sus genes *TPMT* y/o *NUDT15*) antes del tratamiento o durante el mismo para determinar si su respuesta a este medicamento puede verse afectada por su genética. Su médico puede cambiar la dosis de LANVIS® después de estas pruebas.

Infecciones en todas las poblaciones.

Informe a su médico de forma inmediata si experimenta escalofríos intensos, fiebre, dolor de garganta, tos, síntomas similares a los de la gripe y dolor de cabeza acompañado de náuseas, sarpullido y/o confusión, mientras toma tioguanina con otros tratamientos oncológicos, ya que estos síntomas pueden sugerir que posiblemente usted puede tener una infección bacteriana, viral o fúngica. Su médico puede prescribirle una terapia antiviral u otros tratamientos de apoyo.

LANVIS® y el sol

Mientras tome LANVIS®, puede volverse sensible a la luz solar, lo que puede producir decoloración de la piel o erupción cutánea. Tome precauciones para evitar exponerse demasiado al sol, cúbrase y use protector solar.

Otros medicamentos y LANVIS®

Informe a su médico, farmacéutico o personal de enfermería si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Particularmente, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- olsalcina o mesalacina: se usan para un problema intestinal llamado colitis ulcerosa.
- sulfasalacina: se usa para la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa.
- mercaptopurina - fármaco citotóxico (los pacientes con un tumor resistente a la mercaptopurina no responderán a LANVIS®).

- medicamentos que pueden tener un efecto nocivo sobre la médula ósea, como otras quimioterapias o la radioterapia. Esto puede llevar a daños en la médula ósea y es posible que se deba reducir la dosis de LANVIS®.

Vacunarse mientras toma LANVIS®

Si va a vacunarse, hable con su médico o personal de enfermería antes de que le administren la vacuna. Esto se debe a que algunas vacunas (como la de la poliomielitis, el sarampión, las paperas y la rubeola) pueden provocarle una infección si se las administran mientras está tomando LANVIS®.

Embarazo, lactancia y fertilidad.

Si está embarazada o lactando, tiene intención de embarazarse, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Esto se aplica tanto a hombres como a mujeres. LANVIS® puede dañar su semen o sus óvulos. Se deben tomar precauciones anticonceptivas fiables para evitar el embarazo mientras usted o su pareja estén tomando este medicamento.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de tomar LANVIS®.

Manejo de vehículo de motor y uso de maquinaria industrial

No se dispone de datos sobre los efectos de LANVIS® sobre la capacidad para manejar vehículo de motor y utilizar máquinas.

LANVIS® contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar los comprimidos de LANVIS®.

4. Cómo tomar LANVIS®

LANVIS® solamente debe ser administrado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de problemas hematológicos. Su médico le indicará el número de comprimidos y como tomarlos. Recuerde que su médico es quién adecuará el mejor tratamiento para usted.

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico.

Es importante tomar el medicamento en el momento adecuado. La etiqueta del envase le indicará cuántos comprimidos tomar y con qué frecuencia tomarlos. En caso de duda pregunte a su médico.

- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- Si necesita partir el comprimido por la mitad, no inhale nada de polvo del comprimido. Lávese las manos después
- Cuando tome LANVIS®, su médico le hará análisis de sangre periódicos. Esto es para comprobar el número y el tipo de células de su sangre y para asegurarse de que el

hígado esté funcionando correctamente. Su médico puede cambiar la dosis a veces, dependiendo del resultado del análisis de sangre.

La dosis de LANVIS® que le administren será elaborada por su médico basándose en lo siguiente:

- el tamaño de su cuerpo (superficie),
- los resultados del análisis de sangre,
- la enfermedad que está siendo tratada.

La dosis habitual está comprendida entre 60 y 200 mg/m² de superficie corporal por día. Si tiene un problema con los riñones o el hígado, se le puede administrar una dosis más baja de LANVIS®.

Si toma más LANVIS® del que debe

Si toma más LANVIS® del que debe, informe a su médico inmediatamente o acuda a un hospital de inmediato. Lleve consigo el envase del medicamento, aunque no queden comprimidos.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

Si olvidó tomar LANVIS®

Informe a su médico. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con LANVIS®

No interrumpa el tratamiento con LANVIS® sin obtener el consejo de su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico,.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si usted presenta algunos de los siguientes, consulte con su médico o visite directamente el hospital más cercano e igualmente deberá detener el tratamiento con Lanvis®:

- cualquier signo de fiebre o infección (dolor de garganta, dolor de boca o problemas urinarios),
- el tratamiento con Lanvis® puede provocar una disminución del recuento de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos combaten las infecciones y cuando hay muy pocos glóbulos blancos, pueden ocurrir infecciones.
- cualquier hematoma o sangrado inesperado, ya que esto podría significar que se están produciendo muy pocas células sanguíneas de un tipo particular,
- si de repente se siente mal (incluso con una temperatura normal),
- cualquier coloración amarillenta del blanco de los ojos o de la piel (ictericia).

Si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos que también pueden ocurrir con este medicamento:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia),
- disminución del número de plaquetas en la sangre (células que ayudan a la sangre a coagularse),
- ictericia (la piel y el blanco de los ojos se vuelven amarillos) y daño hepático intenso (los síntomas incluyen cansancio y náuseas seguidos de picor, orina oscura y pueden incluir sarpullido o fiebre) - con el uso a largo plazo o dosis altas de LANVIS® - esto también puede aparecer en los análisis de sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- daño hepático que puede producir ictericia (la piel y el blanco de los ojos se vuelven amarillos) o engrosamiento del hígado (hinchazón debajo de la caja torácica); con el uso de LANVIS® a corto plazo, esto también puede aparecer en los análisis de sangre.
- Sentirse mareado o vomitar (náuseas o vómitos), diarrea y úlceras en la boca,
- aumento de las concentraciones de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia), lo que a veces puede llevar a la disminución de la función renal.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- un problema con los intestinos, llamado colitis necrosante, que puede causar dolor de estómago intenso, vómitos, diarrea y fiebre,
- daño hepático intenso cuando se utiliza con otros medicamentos de quimioterapia, anticonceptivos orales y alcohol.

Se han informado de los demás efectos siguientes con poca frecuencia: erupción cutánea, sensibilidad a la luz, problemas cardíacos, zumbido en los oídos y sordera y movimientos inusuales del ojo.

Reporte de los efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del teléfono 08001220411, contactar por correo a farmacovigilancia@aspenlatam.com, o complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. Conservación de LANVIS®

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja después de «VEN». Esta se imprime como mes; año y se refiere a la última fecha del mes que se indica.
- No conservar los comprimidos de LANVIS® a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase y embalaje original para protegerlos de la luz. Mantenga el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
- Si su médico le indica que deje de tomar los comprimidos, es importante que devuelva los sobrantes a su farmacéutico, quien los destruirá de acuerdo con las pautas de eliminación de sustancias peligrosas. Conserve los comprimidos únicamente si su médico se lo indica.

7. Contenido del envase e información adicional

Composición de LANVIS®

- El principio activo es tioguanina. Cada comprimido de LANVIS® contiene 40 mg de tioguanina.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón, goma arábiga, ácido esteárico y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de LANVIS® son comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, biselados.

Los comprimidos de LANVIS® se suministran en frascos de 25 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Directora Técnica: Carla Di Verniero - Farmacéutica.

Elaborado por: Excella GmbH & Co KG, Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Alemania.

Importado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43,

Apartamento II, Haedo, Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.557.

INFORMACION ADICIONAL PODRA SOLICITARSE A ASPEN ARGENTINA S.A.: 0-800-122-0411

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Este Medicamento es Libre de Gluten



CCDS v21 02Sep2022

Revisión:

Disposición ANMAT:



AVILA Maria Gabriela
CUIL 27210588952



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118964153 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.15 20:06:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.15 20:06:00 -03:00