

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lanvis 40 mg Comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de thioguanine.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce produit contient du lactose 150 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables.

Les comprimés Lanvis sont de couleur blanche à blanc cassé et de forme ronde, biconvexe. Ils sont pourvus d'une ligne de cassure et portent l'inscription « T40 » sur la face supérieure. La face inférieure ne porte pas de ligne de cassure ni d'inscription.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La thioguanine est essentiellement indiquée dans le traitement des leucémies aiguës et plus particulièrement dans le traitement des leucémies myéloblastiques aiguës.

La thioguanine est également utilisée dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose exacte et la durée de l'administration dépendront de la nature et de la posologie des autres cytotoxiques administrés conjointement.

L'absorption de thioguanine est variable après administration orale et les taux plasmatiques peuvent être réduits suite aux vomissements ou à la prise de nourriture.

La thioguanine peut être utilisée à chaque stade, préalablement au traitement d'entretien, sous forme de cycles à court terme, par exemple en induction, en consolidation, en intensification. Cependant, son usage n'est pas recommandé pendant un traitement d'entretien ou des traitements similaires en continu à long terme en raison du risque élevé de toxicité hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adultes

La dose habituelle de thioguanine est comprise entre 60 et 200 mg/m² de surface corporelle par jour

Population pédiatrique

Des doses comparables à celles utilisées chez l'adulte, avec correction appropriée pour la surface corporelle, ont été utilisées.

Populations particulières

Patients âgés

Il n'y a aucune recommandation posologique particulière chez les patients âgés (voir Insuffisance rénale ou hépatique).

La thioguanine a été utilisée dans de nombreuses associations chimiothérapeutiques chez les patients âgés souffrant de leucémie aiguë, à des doses équivalentes à celles utilisées chez les patients plus jeunes.

Insuffisance rénale ou hépatique

On envisagera une réduction des doses en cas de trouble de la fonction rénale ou hépatique.

Patients avec déficit en TPMT

Les patients dont l'activité héréditaire de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) est faible, voire inexistante courent un plus grand risque de développer une sévère toxicité sous thioguanine à des doses conventionnelles et ont généralement besoin d'une importante réduction de leurs doses. La dose optimale de départ pour les patients homozygotes présentant un déficit n'est pas fixée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La plupart des patients hétérozygotes présentant un déficit en TPMT peuvent tolérer les doses recommandées de thioguanine, mais certains peuvent avoir besoin d'une réduction de leurs doses. Il existe des tests génotypiques et phénotypiques de la TPMT (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il faut envisager de réduire la posologie des patients dont la fonction hépatique est atteinte.

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par la 6-mercaptopurine (voir rubrique 4.4). Ces patients requièrent généralement une réduction posologique ; en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.4). Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant la mise en oeuvre d'un traitement par la 6-mercaptopurine. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale

Si le patient vomit dans les 30 minutes à 1 heure suivant l'administration, informez l'équipe d'oncologie ou l'équipe médicale pour déterminer si la dose doit être répétée.

Si un patient omet une prise de Lanvis, il ne doit pas prendre une dose double pour compenser la prise oubliée, mais reprendre le programme normal de prise.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la thioguanine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Vu la gravité des indications, il n'y a pas d'autres contre-indications absolues.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LA THIUGUANINE EST UN CYTOTOXIQUE PUISSANT QUI NE SERA UTILISÉ QUE SOUS LE CONTRÔLE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS L'UTILISATION DES CYTOSTATIQUES.

Il est conseillé de prendre des mesures de protection adéquates lors de manipulation des comprimés de thioguanine en évitant le contact avec les mains ou l'inhalation du produit.

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur par chimiothérapie ne doivent pas être vaccinés avec un vaccin vivant. En outre, une période d'au moins trois mois doit s'écouler entre l'arrêt de la chimiothérapie et l'administration d'un vaccin vivant.

Effets hépatiques

LA THIOGUANINE N'EST PAS RECOMMANDÉE EN TRAITEMENT D'ENTRETIEN NI EN TRAITEMENTS SIMILAIRES EN CONTINU À LONG TERME EN RAISON DU RISQUE ÉLEVÉ D'HÉPATOTOXICITÉ ASSOCIÉ À DES LÉSIONS ENDOTHÉLIALES VASCULAIRES (voir rubriques 4.2 et 4.8). On a observé cette hépatotoxicité chez un pourcentage élevé de la population pédiatrique recevant de la thioguanine dans le cadre d'un traitement d'entretien pour une leucémie lymphoblastique aiguë et dans d'autres affections associées à l'utilisation en continu de thioguanine. Cette hépatotoxicité est particulièrement prévalente chez les sujets de sexe masculin. L'hépatotoxicité se présente habituellement sous la forme d'un tableau clinique de maladie veino-occlusive hépatique (hyperbilirubinémie, hépatomégalie sensible, prise de poids due à la rétention liquidienne et ascite) ou sous forme de signes d'hypertension portale (splénomégalie, thrombocytopénie et varices œsophagiennes). Les caractéristiques histopathologiques de cette toxicité sont une sclérose hépatoportale, une hyperplasie nodulaire régénérative, une péliose hépatique et une fibrose péri-portale.

Le traitement par thioguanine doit être arrêté chez les patients présentant des signes d'hépatotoxicité car on a rapporté une inversion des signes et symptômes d'hépatotoxicité à l'arrêt du traitement.

Surveillance

Les patients doivent être rigoureusement surveillés pendant le traitement ; cette surveillance comprend le suivi de la numération des cellules sanguines et des tests fonctionnels hépatiques hebdomadaires. Des signes précoces d'hépatotoxicité tels qu'une thrombopénie disproportionnée par rapport à la neutropénie et à la splénomégalie indiquent une hypertension portale. On a également rapporté des élévations des enzymes hépatiques liées à une hépatotoxicité, mais celles-ci ne se produisent pas dans tous les cas.

Effets hématologiques

Un traitement à base de thioguanine induit une myélosuppression conduisant à une leucopénie et une thrombopénie (voir Effets hépatiques). On rapporte moins fréquemment de l'anémie.

La myélosuppression est aisément réversible si la thioguanine est retirée suffisamment tôt.

Il existe des sujets souffrant d'un déficit génétique en TPMT. Ces sujets peuvent être anormalement sensibles à l'effet myélosuppresseur de la thioguanine et enclins à développer rapidement une dépression médullaire après l'instauration d'un traitement à base de thioguanine. Ce problème peut être exacerbé par l'administration simultanée de médicaments inhibant la TPMT, tels que l'olsalazine, la mésalazine ou la sulphasalazine. Certains laboratoires proposent de faire une analyse de dépistage de la déficience en TPMT ; mais ces tests ne permettent pas d'identifier tous les patients à risque de toxicité sévère. Une surveillance étroite de la numération sanguine reste donc nécessaire (voir rubrique 4.2)

Au cours de l'induction de la rémission dans la leucémie myéloïde aiguë, il se peut que le patient doive fréquemment survivre à une période d'aplasie médullaire relative ; il est dès lors important qu'un équipement de soutien adéquat soit disponible.

Les patients sous chimiothérapie myélosuppressive, comme thioguanine, sont particulièrement sensibles à diverses infections. Les patients traités par la thioguanine en association avec d'autres agents immunosuppresseurs ou de chimiothérapie ont présenté une sensibilité plus élevée aux infections virales, fongiques et bactériennes, notamment aux infections sévères ou atypiques. La maladie infectieuse et les complications peuvent être plus sévères chez ces patients que chez les patients non traités. Dans certains cas, ces infections graves peuvent mettre la vie en danger ou être mortelles. Si le/la patient(e) est infecté(e) pendant le traitement, des mesures adéquates doivent être prises et peuvent inclure un traitement antiviral et des soins de soutien.

Au cours de l'induction de la rémission, en particulier lorsqu'une lyse cellulaire rapide se produit, des mesures adéquates doivent être prises pour éviter une hyperuricémie et/ou une hyperuricosurie et le risque de néphropathie liée à l'hyperuricémie (voir rubrique 4.8).

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur

d'intoxication sévère par la 6-mercaptopurine, notamment une leucopénie précoce et une alopecie, avec des doses conventionnelles de traitement par les thiopurines. Ces patients requièrent généralement une réduction de la posologie, en particulier les patients homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.2). La fréquence de la substitution NUDT15 c.415C>T montre une variabilité ethnique d'environ 10 % chez les personnes originaires d'Asie de l'Est, 4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0 % chez les Africains. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Surveillance

COMME LA TIOGUANINE EST FORTEMENT MYÉLOSUPPRESSIVE, IL FAUT SOUVENT RÉALISER UNE NUMÉRATION FORMULE SANGUINE AU COURS DE L'INDUCTION DE LA RÉMISSION ET SURVEILLER ÉTROITEMENT LES PATIENTS PENDANT LEUR TRAITEMENT.

Les taux de leucocytes et de plaquettes continuent à baisser après l'arrêt du traitement ; dès lors, au premier signe d'une diminution anormalement importante de ces taux, le traitement devra être provisoirement interrompu.

Syndrome de Lesch-Nyhan

L'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase, une enzyme, étant responsable de la conversion de la thioguanine en son métabolite actif, il est possible que les patients présentant un déficit de cette enzyme (comme c'est le cas dans le syndrome de Lesch-Nyhan), soient résistants au médicament. La résistance à l'azathioprine, qui possède un métabolite actif identique à celui de la thioguanine, a été démontrée chez deux enfants souffrant du syndrome de Lesch-Nyhan.

Résistance croisée

Il existe habituellement une résistance croisée entre la 6-mercaptopurine et la thioguanine ; par conséquent, les patients présentant une tumeur résistante à l'une ne devraient pas répondre à l'autre (voir rubrique 4.5).

Exposition aux UV

Les patients traités par thioguanine sont plus sensibles au soleil. L'exposition à la lumière du soleil et aux rayonnements UV doit être limitée et il convient de recommander aux patients de porter des vêtements de protection et d'appliquer un écran total dont le facteur de protection est élevé.

Intolérants au lactose

Il est signalé, pour les patients intolérants au lactose, que les comprimés de Lanvis contiennent une faible quantité de lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'allopurinol ne requiert pas d'ajustement de dose de la thioguanine et ce, contrairement à l'administration concomitante d'allopurinol et d'azathioprine ou de mercaptopurine.

Il a été démontré *in vitro* que les dérivés aminosalicylés (olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine) inhibent la TPMT ; par conséquent, ils seront administrés avec prudence chez les patients recevant simultanément un traitement à base de thioguanine (voir rubrique 4.4).

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur par chimiothérapie ne doivent pas être vaccinés avec un vaccin vivant (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre de l'administration concomitante d'autres substances myélotoxiques ou d'une radiothérapie, le risque de myélosuppression est supérieur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

À l'instar des autres substances cytotoxiques, la thioguanine est une substance potentiellement tératogénique.

Dans la mesure du possible, on évitera l'administration de thioguanine pendant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre. Dans chaque cas, les risques potentiels pour le fœtus seront pondérés en fonction du bénéfice attendu chez la mère.

Comme pour tous les cytotoxiques, une contraception fiable est souhaitable lorsqu'un des deux partenaires reçoit de la thioguanine.

Allaitement

On ne dispose d'aucun cas documentant la présence de thioguanine ou de ses métabolites dans le lait maternel. On recommande aux mères recevant de la thioguanine de ne pas allaiter.

Fertilité

Dans des cas isolés, des hommes ayant reçu des associations de substances cytotoxiques, dont la thioguanine, ont conçu des enfants présentant des anomalies congénitales.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de la thioguanine sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. La pharmacologie du médicament ne permet pas de prédire un effet négatif sur ces activités.

On tiendra surtout compte de la condition générale du patient.

4.8 Effets indésirables

Pour la thioguanine, il existe un manque de documentation clinique moderne qui peut servir de support pour déterminer avec précision la fréquence des effets indésirables. Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations: pour la plupart des réactions, les données appropriées pour calculer l'incidence ne sont pas disponibles. La source des événements indésirables ci-dessous varie selon les données des essais cliniques et les rapports spontanés post-autorisation. La thioguanine fait en général partie d'une association chimiothérapeutique ; il n'est donc pas possible d'attribuer sans équivoque un événement indésirable à ce seul médicament.

La convention suivante est utilisée pour classer les événements indésirables en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Insuffisance médullaire (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Stomatite, affection gastro-intestinale
	Peu fréquent	Colite nécrosante
Affections hépatobiliaires ^a	Très fréquent	Maladie veino-occlusive hépatique : hyperbilirubinémie, hépatomégalie, prise de poids due à la rétention liquidienne et ascite. Hypertension portale : splénomégalie, varices œsophagiennes et thrombocytopénie. Augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des phosphatases alcalines

		sanguines et augmentation des gamma glutamyltransférases, ictère, fibrose portale, hyperplasie nodulaire régénérative, péliose hépatique.
	Fréquent	Maladie veino-occlusive hépatique dans le cadre d'une thérapie cyclique à court terme
	Rare	Nécrose hépatique
Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Infections (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperuricémie (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hyperuricosurie et néphropathie uratique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Photosensibilité (voir rubrique 4.4)

^a voir description d'une sélection d'événements indésirables

Description d'une sélection d'événements indésirables:

Affections hépatobiliaires

L'hépatotoxicité associée aux lésions de l'endothélium vasculaire, survient très souvent lorsque la thioguanine est utilisée en traitement d'entretien ou en traitement similaire en continu à long terme, ce qui n'est pas recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

On a rapporté une inversion des signes et des symptômes de cette hépatotoxicité à l'arrêt d'un traitement en continu à court ou à long terme.

Rare: une nécrose hépatique en centro-lobulaire a été décrite dans quelques cas, y compris chez des patients recevant une association chimiothérapeutique, des contraceptifs oraux, des doses élevées de thioguanine et d'alcool.

Population pédiatrique

La toxicité hépatique a été observée chez une forte proportion d'enfants recevant de la tioguanine dans le cadre d'une thérapie d'entretien pour la leucémie lymphoblastique aiguë et dans d'autres conditions associées à l'utilisation continue de la tioguanine (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
 Division Vigilance
 Boîte Postale 79
 1000 Bruxelles, Madou
 Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Le principal effet toxique concerne la moelle osseuse ; la toxicité hématologique risque d'être plus importante en cas de surdosage chronique qu'en cas d'ingestion unique de thioguanine. Les signes et les symptômes de surdosage peuvent être immédiats, tels que nausées, vomissements, malaise, hypotension et diaphorèse; ou retardé, comme la myélosuppression et l'azotémie.

Traitement

Il n'y a pas d'antidote connu ; il faut donc contrôler la formule sanguine, prendre des mesures générales de soutien et, si nécessaire, effectuer une transfusion sanguine.

En raison de la métabolisation rapide de la thioguanine, l'hémodialyse n'est pas efficace. La vidange gastrique peut être tentée immédiatement après la prise du médicament. La suite de la prise en charge doit respecter les indications cliniques ou les recommandations du centre antipoison national s'il y a lieu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique et immunomodulateur/analogue purinique, code ATC : L01B B03.

Mécanisme d'action

La thioguanine est un analogue sulfhydryle de la guanine et se comporte comme un antimétabolite des purines. Il est activé en son nucléotide, l'acide thioguanilylique.

Les métabolites de la thioguanine inhibent la synthèse des purines *de novo* et l'interconversion des nucléotides puriques.

La thioguanine est également incorporée dans les acides nucléiques ; son incorporation à l'ADN (acide désoxyribonucléique) est considérée comme en partie responsable de la cytotoxicité du produit.

Effets pharmacodynamiques

Il existe habituellement une résistance croisée entre la thioguanine et la mercaptopurine ; il est dès lors peu probable que les patients qui présentent une tumeur résistante à l'une répondent à l'autre.

Population pédiatrique

Pour les enfants, des doses similaires à celles utilisées chez les adultes ont été utilisées, avec une correction appropriée pour la surface corporelle. Veuillez vous reporter aux sections 4.2 et 4.4.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Des études utilisant de la thioguanine radioactive ont montré que les pics sanguins de radioactivité totale étaient atteints 8-10 heures après administration orale pour diminuer lentement par la suite. Des études ultérieures par HPLC ont montré que la 6-thioguanine était la principale thiopurine présente pendant les 8 premières heures au moins suivant l'administration intraveineuse. Des concentrations plasmatiques maximales de 61-118 nmol/ml peuvent être obtenues après administration intraveineuse de 1 à 1,2 g de 6-thioguanine/m² de surface corporelle. Les taux plasmatiques diminuent de manière bi-exponentielle, avec des demi-vies initiale et terminale de 3 et 5-9 heures respectivement.

Après administration orale de 100 mg/m², les pics mesurés par HPLC surviennent après 2-4 heures et se situent dans une fourchette micromolaire de 0,03-0,94 (0,03-0,94 nmol/ml).

Les taux plasmatiques sont réduits par la prise de nourriture et également par les vomissements.

La thioguanine n'a pas été détectée dans le tissu cérébral animal.

Distribution

Les textes scientifiques de référence comportent peu de données sur la distribution de la thioguanine chez l'homme.

La thioguanine pénètre dans le liquide céphalorachidien (LCR) après l'administration par perfusion IV constante suite à des doses de 20 mg/m²/h sur 24 heures au sein de la population pédiatrique atteinte de leucémie aiguë lymphoblastique.

Biotransformation

La thioguanine est fortement métabolisée *in vivo*. Les quatre différentes enzymes responsables du métabolisme de la thioguanine sont les suivantes : hypoxanthine (guanine) phosphoribosyl transférase (H(G)PRT), qui convertit la thioguanine en thioguanine monophosphate (6-TGMP), laquelle est encore métabolisée par les kinases (protéines) en espèces actives, les thioguanine nucléotides (6-TGN) ; TPMT, qui convertit la thioguanine en 6-méthylthioguanine (6-MTG, métabolite inactive) ainsi que la 6-TGMP en 6-méthyl-TGMP (métabolite inactive), la xanthine oxydase (XDH ou XO) et l'aldéhyde oxydase (AO), qui convertissent également la thioguanine en métabolites inactives. La thioguanine est initialement désaminée par la guanine désaminase (GDA) pour former la 6-thioxanthine (6-TX) et cela devient un substrat pour la formation catalysée par la XDH de l'acide 6-thiourique (6-TUA).

Élimination

Des informations limitées sont disponibles concernant l'élimination de la thioguanine. Après l'administration IV du 35S-6-TG, 70 à 75% de la dose est excrétée dans les 24 heures. Dans l'urine, chez un patient à une heure, 20% de la radioactivité a été excrétée avec 70% en 6-TG, 13 % En 6-TX, 11% en 6-TUA, 4% en sulfate et 1% pour 6- MTG et 6-MTX. À 13 heures, 70% de la radioactivité a été excrétée avec 2% en 6-TG, 5% en 6-TX, 24% en 6-TUA, 18% en sulfate, 34% en 6-MTG et 10% en 6 -MTX.

Il a été démontré chez un patient qui a reçu 121 mg de 35S-6-TG par voie orale que les composés principaux étaient des sulfates conjugués et 6-MTG. Seules des quantités mineures (<0,3% chacune) de 6-TG et 6-TUA ont été observées.

Linéarité / non-linéarité

Aucune donnée disponible sur la linéarité ou la non-linéarité de la thioguanine.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les personnes âgées. La thioguanine a été utilisée dans de nombreuses combinaisons de chimiothérapie chez des patients âgés atteints de leucémie aiguë à des doses équivalentes à celles utilisées chez les patients plus jeunes (voir la section 4.2).

Pédiatrie

Des doses comparables à celles utilisées chez les adultes peuvent être utilisées, avec une correction appropriée pour la surface corporelle (voir la section 4.2).

Insuffisance rénale

La biodisponibilité absolue de la thioguanine des globules rouges après administration est d'environ 15%, ce qui signifie que <1% est excrété dans l'urine en tant que thioguanine intacte après administration orale. La déficience rénale n'a probablement pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la thioguanine.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas de données sur les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la thioguanine. La déficience hépatique peut augmenter l'exposition à la thioguanine elle-même, puisqu'elle est fortement métabolisée; cependant, cette augmentation n'est probablement pas associée à un risque accru car la présence de métabolites actifs est théoriquement inférieure avec une insuffisance hépatique.

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

Des études récentes révèlent une forte association entre le variant NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] de NUDT15 (également connu sous le nom de NUDT15 R139C [rs116855232]), considéré comme responsable d'une perte de fonction de l'enzyme NUDT15, et la toxicité associée aux thiopurines, notamment leucopénie et alopecie. La fréquence de NUDT15 c.415C>T varie en fonction de l'origine ethnique, à savoir 9,6 % chez les personnes originaires d'Asie de l'Est, 6,7% chez les personnes originaires de l'Asie du Sud, 4,4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0,1 % chez les Africains, ce qui indique un risque accru au sein de la population asiatique. Les patients homozygotes porteurs de la variante R139C du gène NUDT15 présentent un risque excessif de toxicité des thiopurines par rapport aux patients homozygotes portant la variante de type sauvage du gène NUDT15.

5.3 Données de sécurité préclinique

Vu son mode d'action (incorporation à l'ADN), la thioguanine est potentiellement mutagénique et carcinogénique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de pomme de terre
Gomme arabique
Acide stéarique
Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre brun contenant 25 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les utilisateurs de Lanvis doivent se conformer aux procédures locales concernant la manipulation des substances cytotoxiques. Si les comprimés doivent être divisés, il faut prendre des mesures pour ne pas contaminer les mains et de ne pas inhaler le produit.

Élimination

Les utilisateurs de Lanvis doivent se conformer aux procédures locales concernant la destruction des comprimés en surplus.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE091734

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 septembre 1974
Date de dernier renouvellement : 18 septembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2023