

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lanvis 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 40 mg thioguanine

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Dit middel bevat 150 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Deelbare tabletten

Lanvis tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten met breukstreep en de inscriptie "T40" gedrukt op de bovenzijde, zonder breukstreep of inscriptie op de onderzijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thioguanine is hoofdzakelijk aangewezen bij de behandeling van acute leukemie en meer in het bijzonder bij de behandeling van acute myeloblastische leukemie.

Thioguanine wordt ook gebruikt bij de behandeling van acute lymfoblastische leukemie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De precieze dosis en behandelingsduur hangen af van de aard en dosering van de andere, gelijktijdig toegediende cytotoxica.

De absorptie van thioguanine is wisselend na orale toediening en de plasmaspiegels kunnen lager zijn bij braken of voedselinname.

Thioguanine kan in elk stadium gebruikt worden, vóór de onderhoudsbehandeling, onder vorm van cycli van korte duur, bijvoorbeeld bij inductie, bij consolidatie, bij intensifiëring. Gebruik is evenwel niet aangewezen als onderhoudsbehandeling of voor gelijkaardige, continue en langdurige behandelingen omwille van het verhoogde risico op levertoxiciteit (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Volwassenen

De gebruikelijke dosis thioguanine ligt tussen 60 en 200 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag.

Pediatrische patiënten

Er werden dosissen gebruikt die vergelijkbaar zijn met deze voor volwassenen, met gepaste correctie voor de lichaamsoppervlakte.

Speciale populaties

Bejaarde patiënten

Er zijn geen bijzondere doseringsaanbevelingen voor bejaarde patiënten (Zie “Nier- of leverinsufficiëntie”).

Thioguanine werd in tal van chemotherapiecombinaties gebruikt bij bejaarde patiënten met acute leukemie, aan gelijkwaardige dosissen als voor jongere patiënten.

Nier- of leverinsufficiëntie

Bij gestoorde nier- of leverfunctie moet een dosisvermindering overwogen worden.

Patiënten met TPMT-deficiëntie

Patiënten met een erfelijke geringe activiteit of afwezigheid van activiteit van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit bij conventionele doses van thioguanine. Bij deze patiënten dient de dosis doorgaans substantieel verlaagd te worden.

De optimale startdosis voor homozygote deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses thioguanine tolereren, maar bij sommige patiënten kan een verlaging van de dosis vereist zijn. Genotypische en fenotypische TPMT testen zijn beschikbaar (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met verminderde leverfunctie dient verlaging van de dosis te worden overwogen.

Patiënten met een variant van het NUDT15-gen

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten dient de dosis doorgaans verlaagd te worden; vooral de homozygote dragers voor NUDT15-gen varianten (zie rubriek 4.4).

Genotypering van NUDT15-varianten kan voorafgaand aan de behandeling met 6-mercaptopurine worden overwogen. In alle gevallen is nauwlettend toezicht op het aantal bloedcellen noodzakelijk.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Vertel het oncologisch of medisch team indien de patiënt binnen 30 minuten tot 1 uur na de toediening braakt, om te bepalen of de dosis herhaald moet worden.

Indien een patiënt een inname van Lanvis vergeet, moet hij geen dubbele dosis innemen om de vergeten inname te compenseren, maar moet hij het normale innameschema hervatten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gezien de ernst van de indicaties, zijn er geen andere absolute contra-indicaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

THIOGUANINE IS EEN STERK CYTOTOXICUM EN MAG ENKEL WORDEN GEBRUIKT ONDER TOEZICHT VAN EEN ARTS DIE ERVAREN IS IN HET GEBRUIK VAN CYTOSTATICA.

Het is aanbevolen om gepaste beschermingsmaatregelen te nemen tijdens manipulatie van de tabletten thioguanine en om contact met de handen of inhalatie van het product te vermijden.

Patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen op basis van chemotherapie mogen niet gevaccineerd worden met een levend vaccin. Bovendien moet een tussentijd van minstens drie maanden worden nageleefd tussen de stopzetting van de chemotherapie en de toediening van een levend vaccin.

Levereffecten

THIOGUANINE IS NIET AANBEVOLEN ALS ONDERHOUDSBEHANDELING OF VOOR GELIJKAARDIGE, CONTINUE EN LANGDURIGE BEHANDELINGEN OMWILLE VAN HET HOGE RISICO VAN LEVERTOXICITEIT MET BESCHADIGING VAN HET BLOEDVATENDOTHEEL (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Levertoxiciteit werd waargenomen bij een hoog percentage van de kinderen die thioguanine kregen in het kader van een onderhoudsbehandeling voor acute lymfoblastische leukemie en bij continue behandeling met thioguanine voor gelijkaardige aandoeningen. Deze levertoxiciteit komt vooral voor bij mannelijke patiënten. Levertoxiciteit kenmerkt zich gewoonlijk als het klinisch syndroom van veno-occlusieve leverziekte (hyperbilirubinemie, gevoelige hepatomegalie, gewichtstoename door vochtretentie en ascites) of met kenmerken van portale hypertensie (splenomegalie, trombocytopenie en oesofageale varices). De histopathologische kenmerken van deze toxiciteit zijn hepatoportale sclerose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, peliosis hepatis en periportale fibrose.

De behandeling met thioguanine moet stopgezet worden bij patiënten met tekenen van levertoxiciteit omdat normalisatie van de tekenen en symptomen van levertoxiciteit werd gemeld bij stopzetting van de behandeling.

Opvolging

De patiënten moeten tijdens de behandeling van nabij opgevolgd worden; deze monitoring omvat wekelijkse opvolging van het aantal bloedcellen en van de leverfunctietests.

Vroegtijdige tekenen van levertoxiciteit, zoals trombocytopenie die niet in verhouding staat met de neutropenie en splenomegalie, wijzen op portale hypertensie. Er werden ook leverenzymstijgingen gemeld in verband met levertoxiciteit, maar deze doen zich niet in alle gevallen voor.

Hematologische effecten

Een behandeling op basis van thioguanine veroorzaakt myelosuppressie die leidt tot leukopenie en trombocytopenie (zie “Levereffecten”). Er werd minder vaak anemie gemeld.

Myelosuppressie is gemakkelijk omkeerbaar als thioguanine voldoende snel gestopt wordt.

Er zijn personen met een genetisch tekort aan TPMT. Deze personen kunnen abnormaal gevoelig zijn voor het myelosuppressief effect van thioguanine en kunnen de neiging hebben om, snel na instelling van de behandeling met thioguanine, beenmergdepressie te ontwikkelen. Dit probleem kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Bepaalde laboratoria stellen voor om een opsporingstest voor TPMT-deficiëntie uit te voeren; maar deze testen kunnen niet alle patiënten met risico op ernstige toxiciteit identificeren. Strikte opvolging van het aantal bloedcellen blijft dus noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Tijdens inductie van de remissie bij acute myeloïde leukemie, moet de patiënt vaak een periode van relatieve beenmergaplasie doorkomen; daarom is het belangrijk dat gepaste ondersteunende voorzieningen beschikbaar zijn.

Patiënten die met myelosuppressieve chemotherapie behandeld worden, zoals thioguanine, zijn bijzonder gevoelig voor een verscheidenheid van infecties. Patiënten behandeld met thioguanine in combinatie met andere immunosuppressiva of chemotherapeutica hebben een hogere vatbaarheid vertoond voor virale, schimmel-, en bacteriële infecties, waaronder ernstige of atypische infecties. De infectieziekte en complicaties kunnen ernstiger zijn bij deze patiënten dan bij niet-behandelde patiënten. In bepaalde gevallen kunnen dergelijke ernstige infecties levensbedreigend of dodelijk zijn. Als de patiënt geïnfecteerd raakt tijdens de behandeling, moeten de geschikte maatregelen genomen worden. Dit kan antivirale therapie en ondersteunende verzorging omvatten.

Tijdens inductie van de remissie, in het bijzonder bij snelle cellysis, moeten gepaste maatregelen getroffen worden om hyperurikemie en/of hyperuricosurie en het risico op nefropathie door hyperurikemie te vermijden (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een variant van het NUDT15-gen

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige 6-mercaptopurine intoxicatie, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Deze patiënten vereisen over het algemeen een dosisverlaging, vooral patiënten die homozygoot zijn voor NUDT15-varianten (zie rubriek 4.2). De frequentie van substitutie NUDT15 c.415C> T toont een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziatische mensen, 4% van de Latijnse bevolking, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. In alle gevallen is nauwlettend toezicht op het aantal bloedcellen noodzakelijk.

Opvolging

AANGEZIEN THIOGUANINE STERK MYELOSUPPRESSIEF IS, DIENT VAAK EEN CONTROLE VAN DE BLOEDFORMULE UITGEVOERD TE WORDEN TIJDENS DE INDUCTIE VAN DE REMISSIE EN MOETEN DE PATIENTEN NAUWGEZET BEWAAKT WORDEN TIJDENS HUN BEHANDELING.

Het aantal leukocyten en bloedplaatjes blijft verder dalen na stopzetting van de behandeling; daarom moet bij de eerste tekenen van een abnormaal sterke daling van deze aantallen, de behandeling tijdelijk worden onderbroken.

Syndroom van Lesch-Nyhan

Aangezien het enzyme hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase verantwoordelijk is voor de omzetting van thioguanine in zijn actieve metaboliet, is het mogelijk dat patiënten met een tekort aan dit enzym (zoals bij het syndroom van Lesch-Nyhan) resistent zijn voor dit geneesmiddel. Resistentie voor azathioprine, die een actieve metaboliet heeft identiek aan die van thioguanine, werd aangetoond bij twee kinderen met het syndroom van Lesch-Nyhan.

Kruisresistentie

Tussen 6-mercaptopurine en thioguanine bestaat gewoonlijk een kruisresistentie; het is daarom weinig waarschijnlijk dat patiënten die een tumor hebben die resistent is voor de ene stof, zullen reageren op de andere (zie rubriek 4.5).

UV-blootstelling

Patiënten die met thioguanine worden behandeld zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zonlicht en UV-straling moet worden beperkt, en patiënten dienen te worden geadviseerd om beschermende kleding te dragen en een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Lactose-intolerantie

Patiënten met lactose-intolerantie moeten erop gewezen worden dat Lanvis tabletten een kleine hoeveelheid lactose bevatten. Patiënten met galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptiesyndroom (zeldzame erfelijke aandoeningen) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen dosisaanpassing van thioguanine vereist bij gelijktijdige toediening met allopurinol, dit in tegenstelling tot gelijktijdige toediening van allopurinol en aziathioprine of mercaptopurine.

Er werd *in vitro* aangetoond dat aminosalicylderivaten (olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) TPMT remmen; bijgevolg moeten ze met omzichtigheid worden toegediend bij patiënten die tegelijk behandeld worden met thioguanine (zie rubriek 4.4).

Patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen op basis van chemotherapie mogen niet gevaccineerd worden met een levend vaccin (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening van andere myelotoxische stoffen of bestraling, is de kans op myelosuppressie vergroot.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Net als andere cytotoxische stoffen is thioguanine een potentieel teratogene stof.

Indien mogelijk moet toediening van thioguanine tijdens de zwangerschap vermeden worden, vooral gedurende het eerste zwangerschapstrimester. Voor elk afzonderlijk geval moeten de mogelijke risico's voor de foetus afgewogen worden tegenover het verwachte voordeel voor de moeder.

Zoals voor alle cytotoxica is betrouwbare contraceptie wenselijk wanneer een van beide partners thioguanine krijgt.

Borstvoeding

Er is geen enkel geval dat de aanwezigheid van thioguanine of van zijn metabolieten in moedermelk aantoot. Moeders die thioguanine krijgen, moeten aangeraden worden om geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

In geïsoleerde gevallen hebben mannen die combinaties van cytotoxische stoffen, waaronder thioguanine, toegediend kregen kinderen verwekt met aangeboren afwijkingen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van thioguanine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

De farmacologische eigenschappen van thioguanine laten niet toe om een negatief effect op deze activiteiten te voorspellen.

Er moet vooral rekening worden gehouden met de algemene toestand van de patiënt.

4.8 Bijwerkingen

Voor dit geneesmiddel ontbreekt een hedendaagse, klinische documentatie als ondersteuning voor het bepalen van de frequentie van bijwerkingen. De frequentiecategorieën die zijn toegewezen aan de bijwerkingen hieronder zijn schattingen: voor de meeste reacties zijn de juiste gegevens voor het berekenen van de incidentie niet beschikbaar. De bron van bijwerkingen hieronder varieert afhankelijk van klinische onderzoeksgegevens en spontane meldingen na toekenning van de vergunning.

Thioguanine maakt doorgaans deel uit van een chemotherapeutische combinatie; het is dus onmogelijk om ondubbelzinnig een bijwerking aan enkel dit geneesmiddel toe te wijzen.

De volgende overeenkomst wordt gebruikt voor de frequentie-indeling van de bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmerg falen (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Stomatitis, gastro-intestinale intolerantie

	Zelden	Necrotiserende colitis
Lever- en galaandoeningen ^a	Zeer vaak	Hepatische veno-occlusieve aandoening: hyperbilirubinemie, vergrote lever, gewichtstoename door waterretentie en ascites. Portale hypertensie: splenomegalie, slokdarmvarices en trombocytopenie. Verhoogde leverenzymen, verhoogde alkalinefosfatase en gamma-glutamyltransferase in het bloed, geelzucht, portale fibrose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, peliosis hepatitis.
	Vaak	Levertoxiciteit onder vorm van veno-occlusief leverlijden tijdens kortdurende, cyclische behandeling
	Zelden	Hepatische necrose
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Infecties (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperurikemie (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hyperuricosurie en uraat nefropathie (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Lichtgevoeligheid (zie rubriek 4.4)

^a zie beschrijving van een selectie van bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Lever- en galaandoeningen

De levertoxiciteit die gepaard gaat met vasculaire endotheelbeschadiging treedt zeer vaak op wanneer thioguanine wordt gebruikt bij onderhoudstherapie of vergelijkbare langdurige continue therapie. Dit wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er werd normalisatie van de tekenen en symptomen van deze levertoxiciteit gemeld bij stopzetting van de continue kortdurende of langdurige behandeling.

Zelden: Centrolobulaire levernecrose werd in enkele gevallen beschreven, waaronder bij patiënten die een chemotherapeutische combinatie, orale contraceptiva, hoge dosissen thioguanine en alcohol gebruikten.

Pediatrische patiënten

Er werd levertoxiciteit waargenomen bij een hoog percentage kinderen die thioguanine kregen in het kader van een onderhoudsbehandeling voor acute lymfoblastenleukemie en andere aandoeningen waarvoor continu gebruik van thioguanine. (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel, Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Het belangrijkste toxisch effect heeft betrekking op het beenmerg; er is kans dat de hematologische toxiciteit erger is in geval van chronische overdosering dan bij eenmalige inname van thioguanine. De tekenen en symptomen van een overdosis kunnen onmiddellijk zijn, zoals misselijkheid, braken, malaise, hypotensie en diaforese; of vertraagd, zoals myelosuppressie en azotemie.

Behandeling

Er is geen gekend antidotum. Bijgevolg moet de bloedformule gecontroleerd worden en moeten algemene ondersteunende maatregelen getroffen worden en, indien nodig, moet een bloedtransfusie worden uitgevoerd.

Omwille van de snelle metabolisatie van thioguanine, is hemodialyse niet werkzaam. Er kan gepoogd worden de maag te ledigen onmiddellijk na inname van het geneesmiddel.

Verdere behandeling moet gebeuren zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationaal Antigifcentrum, indien van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen/purine analoog, ATC-code: L01B B03

Werkingsmechanisme

Thioguanine is een sulfhydryl-analoog van guanine en gedraagt zich als een purine antimetabool. Het wordt geactiveerd tot zijn nucleotide, thioguanylzuur.

De metabolieten van thioguanine remmen de de-novo purinesynthese en de interconversie van de purinenucleotiden. Thioguanine wordt ook ingebouwd in de nucleïnezuren; zijn inbouw in het DNA (desoxyribonucleïnezuur) wordt gedeeltelijk verantwoordelijk geacht voor de cytotoxiciteit van het product.

Farmacodynamische effecten

Tussen thioguanine en mercaptopurine bestaat gewoonlijk een kruisresistentie; het is daarom weinig waarschijnlijk dat patiënten die een tumor hebben die resistent is voor de ene stof, zullen reageren op de andere.

Pediatrische patiënten

Voor pediatriese patiënten, werden dosissen gebruikt die vergelijkbaar zijn met deze voor volwassenen, met gepaste correctie voor de lichaamsoppervlakte. Zie rubrieken 4.2 en 4.4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Studies met radioactief thioguanine hebben aangetoond dat maximale bloedspiegels van totale radioactiviteit werden bereikt 8-10 uur na orale toediening en vervolgens traag afnemen. Latere studies met behulp van HPLC hebben aangetoond dat 6-thioguanine het belangrijkste thiopurine was tijdens de eerste 8 uur, zij het na intraveneuze toediening.

Na intraveneuze toediening van 1-1,2 g 6-thioguanine/m² lichaamsoppervlakte kunnen maximale plasmaconcentraties van 61-118 nanomol/ml bereikt worden.

De plasmaspiegels dalen volgens een bi-exponentieel verloop met initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk 3 en 5-9 uur.

Na orale toediening van 100 mg/m² treden de, door HPLC gemeten, pieken op na 2-4 uur en bevinden zich in het micromolair gebied van 0,03-0,94 (0,03-0,94 nanomol/ml).

De plasmaspiegels zijn lager bij voedselname en ook bij braken.

Thioguanine werd niet teruggevonden in dierlijk hersenweefsel.

Distributie

Er zijn slechts weinig gegevens over de distributie van thioguanine bij de mens beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur.

Thioguanine dringt door tot in het cerebrosпинаal vocht (CSV) na toediening van een constante intraveneuze infusie met een dosis van 20 mg/m²/uur gedurende 24 uur bij pediatrische patiënten met acute lymfoblastische leukemie.

Biotransformatie

Thioguanine wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd *in vivo*. De vier verschillende enzymen die verantwoordelijk zijn voor de stofwisseling van thioguanine zijn de volgende: hypoxanthine (guanine) fosforibosyltransferase (H(G)PRT), dat thioguanine omzet in thioguanosine monofosfaat (6-TGMP) wat door proteïnekinasen verder wordt gemetaboliseerd tot actieve verbindingen, thioguaninenucleotiden (6-TGN); TPMT, dat thioguanine omzet in 6-methylthioguanine (6-MTG, inactieve metaboliet) en 6-TGMP in 6-methyl-TGMP (een inactieve metaboliet), en xanthine oxidase (XDH of XO) en aldehyde oxidase (AO), die thioguanine ook omzetten in inactieve metabolieten. Thioguanine wordt eerst gedeamineerd door guanine-deaminase (GDA) om 6-thioxanthine (6-TX) te vormen en dit wordt een substraat voor de XDH gekatalyseerde vorming van 6-tiourinezuur (6-TUA).

Eliminatie

Beperkte informatie is beschikbaar over de eliminatie van thioguanine. Na intraveneuze toediening van 35S-6-TG wordt 70 tot 75% van de dosis binnen 24 uur uitgescheiden. In de urine werd bij een patiënt na een uur 20% van de radioactiviteit uitgescheiden met 70% als 6-TG, 13% als 6-TX, 11% als 6-TUA, 4% als sulfaat en 1% voor 6-MTG en 6-MTX. Na 13 uren was 70% van de radioactiviteit uitgescheiden met 2% als 6-TG, 5% als 6-TX, 24% als 6-TUA, 18% als sulfaat, 34% als 6-MTG en 10% als 6-MTX. Bij een patiënt die 121 mg 35S-6-TG oraal kreeg toegediend werd aangetoond dat geconjugeerde sulfaten en 6-MTG de belangrijkste verbindingen waren.

Slechts minieme hoeveelheden van 6-TG en 6-TUA werden waargenomen (< 0,3% van elk).

Lineariteit/non-lineariteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de lineariteit of niet-lineariteit van thioguanine.

Farmacokinetische relatie(s) in speciale populaties

Bejaarde patiënten

Er werd geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij bejaarde patiënten. Thioguanine werd in tal van combinaties van chemotherapie gebruikt bij bejaarde patiënten met acute leukemie, in gelijkwaardige dosissen als voor jongere patiënten (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Dosissen vergelijkbaar met deze voor volwassenen kunnen gebruikt worden, met gepaste correctie voor de lichaamsoppervlakte (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De absolute biodisponibiliteit van thioguanine in de rode bloedcellen na toediening is ongeveer 15%, wat wil zeggen dat < 1% wordt uitgescheiden in de urine onder vorm van intact thioguanine na orale toediening.

Nierinsufficiëntie heeft waarschijnlijk geen invloed op de farmacokinetiek van thioguanine.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van thioguanine. Leverfunctiestoornissen kunnen de blootstelling van thioguanine zelf verhogen, omdat het sterk gemetaboliseerd wordt; echter, deze toename is waarschijnlijk niet geassocieerd met een verhoogd risico omdat de aanwezigheid van actieve metabolieten theoretisch lager is met een leverinsufficiëntie.

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

Recente studies onthullen een sterke associatie tussen de variant NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] van NUDT15 (ook bekend als NUDT15 R139C [rs116855232]), die verantwoordelijk wordt geacht voor een functieverlies van het enzym NUDT15, en de toxiciteit geassocieerd met thiopurines, waaronder leukopenie en alopecia. De frequentie van NUDT15 c.415C> T varieert op basis van etniciteit van ongeveer 9,6% bij de Oost-Aziatische mensen, 6,7% bij de Zuid-Aziatische mensen, 4,4% bij de Latijnse mensen, 0,2% bij de Europeanen en 0,1% bij de Afrikanen), wat wijst op een verhoogd risico voor de Aziatische bevolking.

Homozygote patiënten die de R139C-variant van het NUDT15-gen dragen, vertonen een verhoogde risico op thiopurinetoxiciteit in vergelijking met homozygote patiënten die de wild type variant van het gen dragen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien zijn werkingsmechanisme (inbouw in het DNA) is thioguanine een mogelijk mutagene en carcinogene stof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Aardappelzetmeel
Arabische gom
Stearinezuur
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen flessen met 25 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruikers van Lanvis moeten de plaatselijke procedures voor de verwerking van cytotoxische stoffen naleven. Indien de tabletten gedeeld moeten worden, moeten maatregelen genomen worden om de handen niet te besmetten en om het product niet in te ademen.

Verwijdering

De gebruikers van Lanvis moeten de plaatselijke procedures voor de vernietiging van de tabletten naleven.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE091734

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 1974
Datum van laatste verlenging: 18 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2023