

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 16/01/2012

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LANVIS 40 mg, comprimé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thioguanine ..... 40 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

LANVIS est indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

La dose exacte et la durée du traitement seront fonction de la nature et de la posologie des autres agents cytotoxiques associés à la prise de LANVIS. Chez l'adulte et l'enfant, des posologies de 60 à 200 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour (en une à deux prises) ont été utilisées, en traitement continu ou intermittent.

#### Sujets âgés

Il n'y a pas de recommandation particulière (cf. Posologie chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique).

LANVIS a été utilisé chez le sujet âgé souffrant de leucémie aiguë à des doses similaires à celles utilisées chez l'adulte.

#### Insuffisant rénal ou hépatique

La posologie sera diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'association avec:

- le vaccin contre la fièvre jaune,
- la phénytoïne à visée prophylactique. ([voir rubrique 4.5](#)),
- le busulfan.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de LANVIS doit se faire dans le cadre d'un protocole actualisé et par des praticiens expérimentés dans le traitement des leucémies.

Le principal effet indésirable de LANVIS est l'aplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie. Les patients doivent être rigoureusement surveillés pendant le traitement. Le nombre des éléments figurés continuant à baisser après l'arrêt du traitement, il est nécessaire d'arrêter l'administration de LANVIS suffisamment tôt, afin d'éviter l'évolution vers une aplasie médullaire irréversible.

Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine.

Les patients traités par une chimiothérapie myélosuppressive sont particulièrement susceptibles à de nombreuses infections.

L'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase est responsable de la conversion du LANVIS en son mébolite actif, il est donc possible que les patients déficients en cet enzyme, comme ceux souffrant du syndrome de Lesch-Nyhan, soient résistants à ce médicament. Une résistance à l'azathioprine a été démontrée chez deux enfants souffrant du syndrome de Lesch-Nyhan, l'azathioprine et le LANVIS ayant un métabolite actif commun.

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

- Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

#### Associations contre-indiquées

##### + Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytostatique.

##### + Vaccin contre la fièvre jaune

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

#### Associations déconseillées

##### + Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

##### + Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

#### Associations à prendre en compte

##### + Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

##### + Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

- Interactions spécifiques à la thioguanine

#### Associations contre-indiquées

##### + Busulfan

Aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan et toxicité hépatique sévère (hypertension portale, varices œsophagiennes)

#### 4.6. Grossesse et allaitement

## Grossesse

L'utilisation de LANVIS doit être évitée autant que possible pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre. A chaque fois, il faudra évaluer les bénéfices attendus du traitement pour la mère par rapport aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des précautions adéquates de contraception devront être conseillées, si l'un des partenaires est traité par LANVIS.

Aucune étude n'a démontré le passage de LANVIS ou de ses métabolites dans le lait maternel.

## Allaitement

L'allaitement est néanmoins déconseillé chez les mères traitées par LANVIS.

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

Sans objet.

### 4.8. Effets indésirables

LANVIS est généralement utilisé en association au cours de chimiothérapie. En conséquence, il est difficile de décrire les effets indésirables imputables à ce seul médicament.

Lors de traitement incluant la thioguanine, les effets indésirables suivants ont été rapportés:

- aplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie;
- intolérance gastro-intestinale;
- stomatite;
- nécrose intestinale et perforation;
- troubles de la fonction hépatique et ictère, réversibles à l'arrêt du traitement;
- maladie veino-occlusive du foie, la plupart du temps réversible à l'arrêt du traitement.

Un cas de nécrose hépatique centrolobulaire chez une patiente traitée par de fortes doses cumulées de LANVIS et de cytarabine lors d'une leucémie myéloïde aiguë a été observé. Cette patiente prenait également des contraceptifs oraux.

### 4.9. Surdosage

Signes

Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire. La toxicité hématologique est souvent plus importante lors d'un surdosage chronique que lors d'une intoxication aiguë par le LANVIS.

Traitement

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique, la numération-formule sanguine devra être strictement surveillée et le traitement sera symptomatique avec transfusion sanguine si nécessaire.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### L01BB03

#### Antinéoplasiques et immunomodulateurs

La thioguanine est un analogue sulfhydryl de la guanine. Elle se comporte comme un antimétabolite purique. Elle subit une activation en son nucléotide, l'acide thioguanilylique. Les mébolites de la thioguanine inhibent la synthèse purique de novo et les interconversions des nucléotides puriques. La thioguanine est également incorporée dans les acides nucléiques et l'incorporation à l'ADN est sans doute à l'origine de son action cytotoxique.

Des résistances croisées existent entre la thioguanine et la mercaptopurine.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

In vivo, la thioguanine est rapidement métabolisée au niveau du foie et des tissus.

Il existe deux voies principales de mébolisme:

- par méthylation en amino-2 méthyl-6 thiopurine,
- par déamination en 2-hydroxy-6-mercaptopurine.

Ensuite, une oxydation, indépendante de la xanthine oxydase, forme de l'acide thiourique.

Des études avec de la thioguanine radioactive montrent que les pics plasmatiques de radioactivité totale sont atteints 8 à 10 h après administration orale puis décroissent lentement.

D'autres études utilisant une technique de dosage HPLC, ont montré que la thioguanine est le composé thiopurine majeur présent au moins pendant les 8 premières heures après administration IV. Des pics de concentration plasmatique de 61 à 118 nmol/ml peuvent être obtenus après administration intraveineuse de thioguanine à la dose de 1 à 1,2 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Les taux plasmatiques diminuent selon une courbe biexponentielle avec des demi-vies d'élimination initiale et terminale de 3 à 5,9 heures respectivement.

Après administration orale de 100 mg/m<sup>2</sup>, les taux plasmatiques maxima mesurés par HPLC apparaissent entre 2 et 4 heures et vont de 0,03 à 0,94 nmol/ml.

Les taux plasmatiques sont diminués par la prise simultanée de nourriture (ainsi que par les vomissements).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène et carcinogène

Du fait de son action sur l'ADN, LANVIS est mutagène et carcinogène.

Tératogénicité - Fertilité

Comme tout autre agent cytotoxique, LANVIS est potentiellement tératogène.

Il a été rapporté des cas de naissance d'enfants atteints d'anomalies congénitales dans la descendance d'hommes traités par une association d'agents cytotoxiques incluant LANVIS.

## 6. DONNEES 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

A conserver à une température ne dépassant 25° C.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 comprimés en flacon (verre brun) avec bouchon PE/Polypropylène.

Fermeture de sécurité enfant.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**ASPEN EUROPE GMBH**

INDUSTRIESTRASSE 32-36  
23843 BAD OLDESLOE  
ALLEMAGNE

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 369 230-0: 25 comprimés en flacon (verre brun).

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.