

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lanvis 40 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimido que contiene 40 mg de tioguanina.

Excipientes con efecto conocido:

También contiene 150 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Los comprimidos de Lanvis son comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, biselados e impresos con «T40» en el lado superior, sin bisel ni grabación en el lado inferior.

La ranura es solamente para facilitar la rotura para facilitar su deglución y no para dividirlos en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

En el tratamiento de leucemias, particularmente la leucemia mieloblástica aguda y la leucemia linfoblástica aguda.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis exacta y la duración de la administración dependerán de la naturaleza y la dosis de otros fármacos citotóxicos administrados junto con Lanvis.

Lanvis se absorbe de forma variable después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas pueden disminuir después de la emesis o la 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 4.4).

*Adultos*

Para los adultos, la pauta posológica habitual de Lanvis está comprendida entre 60 y 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día.

### *Población pediátrica*

Para la población pediátrica, se han utilizado dosis similares a las utilizadas en adultos, con una corrección adecuada de la superficie corporal.

### *Pacientes de edad avanzada*

No hay recomendaciones de dosificación específicas en pacientes de edad avanzada (ver Insuficiencia renal y hepática).

Lanvis se ha usado en varios esquemas de quimioterapia combinada en pacientes ancianos con leucemia aguda en dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes jóvenes.

### *Poblaciones especiales:*

#### *Insuficiencia renal o hepática*

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

#### *Pacientes con deficiencia de TPMT*

Los pacientes con poca o ninguna actividad de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad intensa por tioguanina con las dosis convencionales de Lanvis y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes con deficiencia homocigótica (ver las secciones 4.4 y 5.2).

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigótica puede tolerar las dosis de Lanvis recomendadas, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se dispone de pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT (ver secciones 4.4 y 5.2). Se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia de la función hepática.

#### *Pacientes con la 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 4.4 y 5.2).

### Forma de administración

Oral

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la tioguanina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En vista de la gravedad de las indicaciones, no hay otras contraindicaciones absolutas.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

LANVIS ES UN FÁRMACO CITOTÓXICO ACTIVO PARA USO EXCLUSIVO BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE DICHOS FÁRMACOS.

La inmunización utilizando una vacuna de organismo vivo puede producir una infección en hospedadores inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomiendan las vacunas con organismos vivos. 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 su tratamiento de quimioterapia.

##### Efectos hepáticos

LANVIS NO SE RECOMIENDA PARA EL TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO O TRATAMIENTOS CONTINUOS SIMILARES A LARGO PLAZO DEBIDO AL ALTO RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA ASOCIADO A DAÑO ENDOTELIAL VASCULAR (ver secciones 4.2 y 4.8). Esta toxicidad hepática se ha observado en una gran proporción de la población pediátrica que recibe tioguanina como parte del tratamiento de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda y en otras afecciones asociadas al uso continuo de tioguanina. Esta toxicidad hepática es particularmente frecuente en los varones. La toxicidad hepática generalmente se presenta en forma del síndrome clínico de enfermedad venooclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o con signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). Las características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen la esclerosis hepatoportal, la hiperplasia nodular regenerativa, la peliosis hepática y la fibrosis periportal. El tratamiento con Lanvis debe suspenderse en pacientes con evidencia de toxicidad hepática, ya que se ha informado de la reversión de los signos y síntomas de toxicidad hepática tras la retirada de este.

##### *Monitorización*

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, lo cual incluye hemogramas y pruebas semanales de la función hepática. Las primeras indicaciones de toxicidad hepática son signos asociados a la hipertensión portal, como una trombocitopenia desproporcionada con neutropenia y esplenomegalia. También se ha informado de elevaciones de las enzimas hepáticas en asociación con la toxicidad hepática, pero no siempre se producen.

##### Efectos hematológicos

El tratamiento con Lanvis produce la depresión de la médula ósea, que conduce a leucopenia y trombocitopenia (ver Efectos hepáticos). Se ha informado de anemia, con menos frecuencia.

La mielodepresión es fácilmente reversible si la tioguanina se retira lo suficientemente temprano.

##### *Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)*

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima TPMT que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielodepresor de tioguanina y propensos a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después del inicio del tratamiento con Lanvis. Este problema podría verse exacerbado por la administración concomitante de medicamentos que inhiben la TPMT, como la olsalacina, mesalacina o sulfasalacina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas de deficiencia de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas

pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, sigue siendo necesario un control estricto de los hemogramas.

#### *Mutación 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 4.2 y 5.2).

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

Los pacientes con quimioterapia mielodepresora son particularmente susceptibles a una gama de infecciones.

Los pacientes tratados con tioguanina en combinación con otros fármacos inmunosupresores o quimioterapéuticos, han mostrado una mayor susceptibilidad a las infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluidas las infecciones graves o atípicas. La enfermedad infecciosa y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en los no tratados.

Si el paciente se infecta durante el tratamiento, deben tomarse las medidas adecuadas, que pueden incluir tratamiento antiviral y cuidados de apoyo.

Durante la inducción de la remisión, particularmente cuando se produce una lisis celular rápida, se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la hiperuricemia y/o la hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico (ver sección 4.8).

#### *Monitorización*

**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.**

Las cifras de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después de suspender el tratamiento, por lo que ante el primer signo de una caída anormalmente grande de estas cifras, el tratamiento debe suspenderse temporalmente.

#### 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 UV

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

#### Intolerancia a la lactosa

A los pacientes con intolerancia a la lactosa se les debe informar de que Lanvis contiene una pequeña cantidad de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Resistencia cruzada

Generalmente hay una resistencia cruzada entre la tioguanina y la mercaptopurina; por lo tanto, no es de esperar que los pacientes con un tumor resistente a una respondan a la otra.

#### Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Vacunas

No se recomiendan las vacunas con organismos vivos en personas inmunodeprimidas (ver sección 4.4).

#### Otras sustancias mielotóxicas o radioterapia

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

#### 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 existe evidencia *in vitro* de que los derivados del aminosalicilato (p. ej., olsalacina, meslacina o sulfasalacina) inhiben la enzima TPMT, deben administrarse con precaución a los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con Lanvis (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Lanvis, como otros agentes citotóxicos, es potencialmente teratogéno.

El uso de tioguanina debe evitarse durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el posible riesgo para el feto debe equilibrarse con el beneficio esperado para 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 existen informes que documenten la presencia de Lanvis o sus metabolitos en la leche materna. Se sugiere que las madres que reciben Lanvis no amamenten.

#### Fertilidad

Ha habido casos aislados en los que varones a los que se ha administrado combinaciones de fármacos citotóxicos que incluían Lanvis, engendraron niños con anomalías congénitas.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No hay datos sobre el efecto de la tioguanina sobre el rendimiento en la conducción o la capacidad para utilizar maquinaria. No se puede predecir un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del medicamento.

### **4.8. Reacciones adversas**

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas: Muy frecuentes 1/10 (10 %), Frecuentes 1/100 y <1/10 (1 % y <10 %), Poco frecuentes 1/1000 y < 1/100 (0,1 % y <1 %), Raras 1/10.000 y <1/1000 (0,01 % y <0,1 %), Muy raras <1/10.000 (<0,01 %).

#### **Lista tabulada de reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos adversos</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Insuficiencia medular (ver sección 4.4).
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estomatitis, trastorno gastrointestinal.
	Raros	Colitis necrotizante
Trastornos hepatobiliares <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Enfermedad venooclusiva hepática: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis.  Hipertensión portal: esplenomegalia, varices esofágicas y trombocitopenia.  Elevación de enzimas hepáticas , elevación de la fosfatasa alcalina en sangre

		y elevación de la gammaglutamiltransferasa , ictericia, fibrosis portal, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis por peliosis.
	Frecuentes	Enfermedad venooclusiva hepática en el tratamiento cíclico a corto plazo.
	Raros	Necrosis hepática.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia (ver sección 4.4).
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hiperuricosuria y nefropatía por uratos (ver sección 4.4).

<sup>a</sup>ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

##### *Trastornos hepatobiliares*

La toxicidad hepática asociada con el daño endotelial vascular se produce con una frecuencia de «muy frecuente» cuando se usa tioguanina en el tratamiento de mantenimiento o en un tratamiento continuo similar a largo plazo, lo cual no se recomienda (ver secciones 4.2 y 4.4).

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 oclógica.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

El efecto tóxico principal es sobre la médula ósea y es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con una sobredosis crónica que con una sola ingestión de Lanvis.

##### Tratamiento

Como no existe un antídoto conocido, la situación sanguínea se debe supervisar de cerca y se deben establecer medidas de apoyo generales, junto con una transfusión de sangre apropiada si es necesario. El tratamiento posterior debe ser según lo indicado clínicamente o según lo recomendado por el centro nacional de toxicología, allá donde esté disponible.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomodulador/análogo de purina, código ATC: L01BB03

#### Mecanismo de acción

La tioguanina es un análogo sulfidrílico de la guanina y se comporta como un antimetabolito de las purinas. Se activa dando su nucleótido, el ácido tioguanílico.

Los metabolitos de la tioguanina inhiben la síntesis de purina *de novo* y las interconversiones entre nucleótidos purínicos. La tioguanina también se incorpora a los ácidos nucleicos y se afirma que la incorporación de ADN (ácido desoxirribonucleico) contribuye a la citotoxicidad del fármaco.

#### Efectos farmacodinámicos

Generalmente hay una resistencia cruzada entre la tioguanina y la mercaptopurina; por lo tanto, no es de esperar que los pacientes con un tumor resistente a una respondan a la otra.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Los estudios con tioguanina radiactiva muestran que los niveles sanguíneos máximos de radiactividad total se alcanzan entre 8 y 10 horas después de la administración vía oral y disminuyen lentamente a partir de entonces. Los estudios posteriores utilizando CLAR han demostrado que la 6-tioguanina es la tiopurina con mayor presencia durante al menos las primeras 8 horas tras la administración intravenosa. Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61 a 118 nanomoles (nmol)/ml después de la administración intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente, siendo las semividas inicial y terminal de 3 y 5,9 horas respectivamente.

Tras la administración oral de 100 mg/m<sup>2</sup>, los niveles máximos medidos por CLAR se producen a las 2-4 horas y se encuentran en el intervalo de 0,03 a 0,94 micromolar (0,03 a 0,94 nmol/ml). Las concentraciones disminuyen por la ingesta concurrente de alimentos (y también por los vómitos).

#### Distribución

Se dispone de datos limitados 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/ m<sup>2</sup>/h a lo largo de 24 horas en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda.

## Biotransformación

La tioguanina se metaboliza ampliamente *in vivo*. Las cuatro enzimas responsables del metabolismo de la tioguanina son las siguientes: la hipoxantina-(guanina)-fosforribosiltransferasa (H(G)PRT), que convierte la tioguanina en monofosfato de tioguanosina (6-TGMP), que se metaboliza adicionalmente por las proteínas cinasas en las sustancias activas. nucleótidos de tioguanina (6-TGN); la TPMT, que convierte la tioguanina en 6-metiltioguanina (6-MTG, metabolito inactivo) así como el 6-TGMP en 6-metil-TGMP (un metabolito inactivo) y la xantina oxidasa (XDH o XO) y la aldehído oxidasa (AO), las cuales también convierten la tioguanina en metabolitos inactivos. La tioguanina es inicialmente desaminada por la guanina-desaminasa (GDA) para formar 6-tioxantina (6-TX) y esta se convierte en un sustrato para la formación catalizada por XDH del ácido 6-tioico (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 4.2). 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.

## **5.3. Datos preclínicos sobre 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 y, iv) sitio inverso (ver sección 4.6).

### 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 uM) 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 4.4).

#### Carcinogenicidad

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Almidón de patata  
Goma arábiga  
Ácido esteárico  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el frasco original y en la caja de cartón para protegerlo de la luz. Mantenga el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos de Lanvis se suministran en frascos de vidrio ámbar (Tipo III) con un cierre de polipropileno/PEAD a prueba de niños, que contiene 25 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Manipulación segura de Lanvis

Se recomienda que el manejo de Lanvis comprimidos siga las «Directrices para la manipulación de fármacos citotóxicos» publicadas por el Grupo de trabajo de la *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* sobre la manipulación de fármacos citotóxicos. 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublín 24  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

84019

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Marzo 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2022