

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**LANVIS**^{MD}

Thioguanine

Comprimés, 40 mg, voie orale

USP

Agent antinéoplasique

Aspen Pharmacare Canada Inc.
1155 North Service Road West, Suite 8
Oakville, ON L6M 3E3

Date d'approbation initiale :
le 31 décembre 1974

Date de révision :
le 14 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276764

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

Droits d'auteur 2023 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précaution, Hématologique

12/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.4 Populations particulières	13
7.4.1 Femmes enceintes	13
7.4.2 Allaitement	13
7.4.3 Enfants.....	13
7.4.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.4 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1 Interactions médicamenteuses graves	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment	17
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17

10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamique	17
10.3	Pharmacocinétique	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	22
14.1	Essais cliniques par indication.....	22
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LANVIS^{MD} (thioguanine) est indiqué pour :

- le traitement de la leucémie aiguë.

LANVIS n'est pas recommandé comme traitement d'entretien ou comme autre traitement continu de longue durée similaire en raison du risque élevé d'hépatotoxicité.

1.1 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : Une hépatotoxicité s'est manifestée chez une proportion élevée d'enfants recevant LANVIS comme traitement d'entretien. Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les recherches cliniques sur LANVIS ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour établir s'il y a une différence de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

LANVIS est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- les patients dont la maladie a démontré une résistance à ce médicament. Chez les animaux et l'humain, on remarque généralement une résistance croisée totale entre la mercaptopurine et la thioguanine. LANVIS ne doit donc pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie résistante à la mercaptopurine et vice versa.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

LANVIS est un agent cytotoxique et ne doit être utilisé que sous la direction de médecins expérimentés dans l'administration de ces agents. Voici les effets indésirables importants du médicament, signalés au cours du traitement par LANVIS.

- Myélosuppression, y compris des infections et des saignements potentiellement mortels, en particulier chez les patients présentant une carence en thiopurine S-méthyltransférase (voir [Hématologique](#)).
- Toxicité pour le foie (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Infection grave possible après immunisation avec un vaccin à virus vivants (voir [Immunitaire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

LANVIS est un médicament cytotoxique qui doit être utilisé seulement par un médecin ayant une expérience dans l'action des médicaments de chimiothérapie contre le cancer. Un hémogramme doit être effectué chaque semaine. Il faut immédiatement cesser l'administration ou réduire la dose dès les premiers signes de dépression anormale de la moelle osseuse.

LANVIS peut être utilisée pour l'induction de la rémission et la consolidation de la rémission dans le cas de la leucémie lymphoblastique aiguë. Cependant, elle n'est pas recommandée pendant un traitement d'entretien ou un traitement continu de longue durée similaire en raison du risque élevé d'hépatotoxicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de LANVIS doit être ajustée avec prudence en fonction de chaque patient, afin d'obtenir les bienfaits optimaux sans effets toxiques. La dose initiale habituelle est une prise orale d'environ 2 mg/kg de poids corporel par jour. Si après quatre semaines de cette posologie on ne remarque pas d'amélioration clinique ou de diminution du nombre de leucocytes, on peut augmenter progressivement la dose à 3 mg/kg/jour.

La dose quotidienne totale peut être prise en une seule fois. En règle générale, elle est calculée au plus près multiple de 20 mg. Bien qu'habituellement l'effet se produise lentement sur une période de deux à quatre semaines, on peut parfois observer une diminution rapide du nombre de leucocytes en moins d'une ou deux semaines. Cela peut se produire chez certains adultes atteints de leucémie aiguë et présentant des numérations leucocytaires élevées. Pour cette raison, il importe de surveiller de près ces patients.

Gériatrie (≥ 65 ans)

On ne possède pas suffisamment de données pour recommander une dose particulière chez les personnes âgées atteintes de leucémie. En général, la dose destinée à une personne âgée

doit être déterminée avec prudence, en commençant habituellement par la plus faible dose de la gamme posologique pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'autres traitements médicaux.

Pédiatrie (≤ 18 ans)

Pour les enfants, des doses similaires à celles utilisées chez les adultes, adéquatement corrigées pour la surface corporelle, ont été utilisées.

Patients présentant une déficience en thiopurine S-méthyltransférase

Des tests génotypiques ou phénotypiques sur la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) sont recommandés avant d'instaurer la prise de LANVIS afin d'identifier les patients à haut risque (voir [Hématologique](#) et [Surveillance et essais de laboratoire](#)). Les patients présentant une activité de la TPMT faible ou absente héréditaire sont à risque accru de souffrir d'une grave toxicité à la thioguanine (p. ex., une myélosuppression grave) avec des doses conventionnelles de LANVIS et nécessitent généralement une réduction importante de la dose (voir le [Tableau 1](#)).

Tableau 1 : Doses de départ recommandées pour LANVIS par génotype et phénotype TPMT

Génotype et phénotype TPMT	Recommandations posologiques pour LANVIS
Homozygote de type sauvage ou normal, activité élevée (deux allèles *1 fonctionnels)	Commencer avec une dose de départ normale. Ajuster les doses de LANVIS et des autres traitements myélosuppressifs sans accorder une importance particulière à LANVIS. Prévoir deux semaines pour l'atteinte de l'état d'équilibre après chaque ajustement de la dose.
Hétérozygote ou activité intermédiaire (un allèle fonctionnel – *1, plus un des allèles non fonctionnels – *2, *3A, *3B, *3C ou *4)	Réduire la dose de départ de 30 à 50 % et ajuster les doses de LANVIS en fonction du degré de myélosuppression. Prévoir de deux à quatre semaines pour l'atteinte de l'état d'équilibre après chaque ajustement de la dose. En cas de myélosuppression, et en fonction de l'autre traitement, l'accent devrait être mis sur la réduction de LANVIS au lieu des autres agents.
Variante homozygote, mutante ou activité faible/insuffisante (deux allèles non fonctionnels – *2, *3A, *3B, *3C ou *4)	Réduire la dose de départ de LANVIS par un facteur de 10, administrer la dose trois fois par semaine au lieu de chaque jour et ajuster les doses de LANVIS en fonction du degré de myélosuppression. Prévoir de quatre à six semaines pour l'atteinte de l'état d'équilibre après chaque ajustement de la dose. En cas de myélosuppression, l'accent devrait être mis sur la réduction de LANVIS au lieu des autres agents.

Légende : TPMT = thiopurine S-méthyltransférase.

Patients avec variante du gène NUDT15

Des épreuves génotypiques et phénotypiques des variantes du gène NUDT15 doivent être considérées chez tout patient (y compris les enfants) avant d'initier un traitement par la thiopurine, afin de réduire le risque de grave leucocytopenie et d'alopécie lié à la thiopurine, surtout dans les populations asiatiques (voir [Hématologie](#) et [Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Les patients qui ont hérité un gène nudix hydrolase 15 (NUDT15) muté sont plus à risque de présenter une grave toxicité à la thiopurine, comme une alopécie ou leucopénie précoce, avec des doses thérapeutiques conventionnelles de thiopurine et exigent une réduction substantielle de la dose. Les patients d'origine asiatique sont particulièrement à risque, en raison de la fréquence accrue de cette mutation dans cette population. La dose de départ optimale pour les patients déficients hétérozygotes ou homozygotes n'a pas été établie. On doit donc surveiller les paramètres hématologiques pendant le traitement par LANVIS.

On conseille au médecin prescripteur d'établir si une réduction de la dose s'avère nécessaire, d'après la réponse du patient au traitement, ainsi que son profil génétique.

Les patients avec une variante des enzymes NUDT15 et TPMT sont significativement moins tolérants aux thiopurines que ceux qui présentent des allèles à risque dans seulement un de ces deux gènes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance hépatique

On ne possède pas de données sur les effets d'une insuffisance hépatique sur l'exposition à la thioguanine. Une insuffisance hépatique pourrait augmenter l'exposition à la thioguanine, car celle-ci est principalement métabolisée dans le foie. On doit envisager de réduire la dose de départ de LANVIS chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [Populations particulières et états pathologiques](#)).

Insuffisance rénale

On ne possède pas de renseignements au sujet de la thioguanine chez les patients présentant une insuffisance rénale. On doit envisager de réduire la dose de départ de LANVIS chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [Populations particulières et états pathologiques](#)).

4.4 Administration

LANVIS est administré par voie orale.

4.5 Dose oubliée

LANVIS est oubliée, la dose doit être prise dès que le patient s'en rappelle, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. On ne doit pas prendre deux doses à la fois. Si deux doses ou plus sont oubliées, le patient doit consulter son médecin.

5 SURDOSAGE

Les signes et symptômes de surdosage peuvent se manifester rapidement, comme les nausées, les vomissements, les malaises, l'hypertension et la diaphorèse, ou tardivement, comme la myélosuppression et l'azotémie. On ne sait pas si la thioguanine est dialysable. On a rarement recours à l'hémodialyse en raison du métabolisme rapide de la thioguanine en dérivés intracellulaires actifs ayant une plus longue persistance que le médicament mère.

On ne connaît pas d'antagoniste pharmacologique de la thioguanine. La prise du médicament doit être interrompue immédiatement si une toxicité non prévue apparaît pendant le traitement. Une toxicité hématologique grave peut nécessiter un traitement de soutien comprenant des transfusions de plaquettes en cas d'hémorragie et des transfusions de granulocytes, ainsi que l'administration d'antibiotiques, en cas avéré de sepsie. Il peut être utile de provoquer le vomissement si le patient est traité immédiatement suivant un surdosage accidentel.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé, 40 mg	Gomme d'acacia, lactose, stéarate de magnésium, amidon de pomme de terre et acide stéarique. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .

Description

Les comprimés LANVIS de 40 mg sont jaune verdâtre pâle, biconvexes, unis sur une face et sécables sur l'autre, portant l'inscription Wellcome sur la moitié supérieure et U3B sur la moitié inférieure.

Les comprimés LANVIS sont offerts en flacons de 25 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

LANVIS (thioguanine ou 6-thioguanine) est un médicament cytotoxique qui ne devrait être utilisé que sous la supervision d'un médecin ayant une expérience dans l'action des médicaments de chimiothérapie contre le cancer. Étant donné le puissant effet myélosuppresseur de la 6-thioguanine, des hémogrammes devraient être effectués toutes les semaines. Il faut immédiatement cesser l'administration ou réduire la dose dès les premiers signes de dépression anormale de la moelle osseuse. Le risque de myélosuppression augmente au cours de l'administration concomitante de LANVIS avec d'autres substances myélotoxiques ou une radiothérapie.

La thioguanine n'est pas recommandée comme traitement d'entretien ou comme autre traitement continu de longue durée similaire en raison du risque élevé d'hépatotoxicité associée aux lésions endothéliales vasculaires (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Carcinogénèse et mutagenèse

Compte tenu de son action sur l'ADN cellulaire, la thioguanine est potentiellement mutagène et carcinogène, et il convient de tenir compte du risque théorique de carcinogénèse que pose l'administration de thioguanine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Gastro-intestinal

Des cas de nécrose et de perforation intestinale aux issues fatales ont été signalés chez des patients qui ont reçu de la thioguanine en association avec d'autres agents cytotoxiques.

Hématologique

La toxicité liée à la dose la plus fréquente de LANVIS est l'aplasie médullaire. Celle-ci peut se manifester sous la forme d'une anémie, d'une leucopénie, d'une thrombopénie ou d'une combinaison de ces troubles. La manifestation de l'un de ces troubles peut également témoigner de la progression de la maladie sous-jacente. Étant donné que LANVIS est habituellement une composante d'une chimiothérapie d'association qui cause une myélosuppression, une pancytopénie est observée chez presque tous les patients. Des infections et des hémorragies mettant la vie en danger ont été observées à la suite d'une granulocytopénie et d'une thrombopénie, induites par la thioguanine.

À l'apparition de ces effets indésirables, la posologie doit être ajustée pour éviter une cytopénie pouvant être mortelle. Puisque la thioguanine peut avoir un effet différé, il importe de cesser temporairement la prise du médicament dès les premiers signes d'une importante chute anormale de tout élément figuré du sang. Étant donné le fort effet myélosuppresseur de la 6-thioguanine, des hémogrammes devraient être effectués au moins une fois par semaine (voir Surveillance et essais de laboratoire).

Il est recommandé de vérifier fréquemment le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite, la leucocytémie totale et la numération différentielle ainsi que la numération plaquettaire quantitative pendant le traitement du patient par la thioguanine. Si la cause de la fluctuation des éléments figurés dans le sang périphérique est indéterminée, un examen de la moelle osseuse peut s'avérer utile pour évaluer l'état de la moelle. La décision d'augmenter, de réduire, de continuer ou de cesser la posologie d'un traitement par la thioguanine doit être fondée non seulement sur les valeurs hématologiques absolues, mais également sur la rapidité avec laquelle les changements se produisent. Dans plusieurs cas, notamment pendant la phase d'induction d'une leucémie aiguë, on aura recours à de fréquents hémogrammes afin d'évaluer l'effet du traitement. Il est possible que la dose de thioguanine doive être réduite lorsque cet agent est coadministré avec d'autres médicaments dont le principal effet toxique est la myélosuppression.

Les patients traités par la thioguanine, en association avec d'autres agents immunosuppresseurs ou chimiothérapeutiques, ont démontré une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes, y compris aux infections graves ou atypiques. La maladie infectieuse et les complications peuvent être plus graves chez ces patients que chez des patients qui ne sont pas sous traitement. Si le patient présente une infection en cours de traitement, on doit prendre les mesures appropriées, qui peuvent comprendre une thérapie antivirale et des soins de soutien.

Patients présentant une déficience en thiopurine méthyltransférase : Certaines personnes atteintes d'une déficience héréditaire de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) peuvent présenter une sensibilité inhabituelle à l'effet myélosuppresseur de la thioguanine et être susceptible de développer une dépression de la moelle osseuse rapide et grave à la suite de l'instauration du traitement par LANVIS. Cette toxicité pourrait être exacerbée par la coadministration de médicaments inhibiteurs de la TPMT, comme l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine.

Des tests génotypiques ou phénotypiques de la TPMT sont recommandés avant d'instaurer la prise de LANVIS car les patients présentant une déficience en TPMT pourraient nécessiter une dose initiale significativement réduite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une surveillance étroite des numérations sanguines est également nécessaire (voir [Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Patients avec variante du gène NUDT15 : Des séries de cas et plusieurs études publiées indiquent que les patients qui ont hérité un gène nudix hydrolase 15 (NUDT15) muté sont plus à risque de présenter une grave toxicité à la thiopurine, comme une alopécie ou leucopénie précoce, avec des doses thérapeutiques conventionnelles de thiopurine et exigent une réduction substantielle de la dose. Les patients d'origine asiatique sont particulièrement à risque, en raison de la fréquence accrue de cette mutation dans cette population. La dose de départ optimale pour les patients déficients hétérozygotes ou homozygotes n'a pas été établie.

Des épreuves génotypiques et phénotypiques des variantes du gène NUDT15 doivent être considérées chez tout patient (y compris les enfants) avant d'initier un traitement par la thiopurine, afin de réduire le risque de grave leucocytopenie et d'alopécie lié à la thiopurine, surtout dans les populations asiatiques (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

La thioguanine n'est pas recommandée comme traitement d'entretien ou comme autre traitement continu de longue durée similaire en raison du risque élevé d'hépatotoxicité associée à des lésions endothéliales vasculaires (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cette hépatotoxicité a été observée chez une proportion élevée d'enfants recevant de la thioguanine comme traitement d'entretien pour une leucémie lymphoblastique aiguë et d'autres affections associées à une utilisation continue de thioguanine. Cette hépatotoxicité est particulièrement répandue chez les hommes. L'hépatotoxicité se présente généralement sous la forme du syndrome clinique d'une maladie veino-occlusive (hyperbilirubinémie, hépatomégalie douloureuse, prise de poids due à la rétention d'eau et à l'ascite) ou avec des signes d'hypertension portale (splénomégalie, thrombopénie et varices œsophagiennes). Une élévation des transaminases hépatiques, de la phosphatase alcaline et de la gamma glutamyltransférase ainsi qu'un ictère peuvent également survenir. Les caractéristiques histopathologiques associées à cette toxicité comprennent une sclérose hépatoportale, une hyperplasie régénérative nodulaire, une péliose hépatique et une fibrose périportale. Quelques cas de nécrose hépatique centrolobulaire ont été signalés.

Le traitement par la thioguanine devrait être interrompu chez les patients présentant des signes d'hépatotoxicité. Bien qu'un renversement des signes et symptômes d'hépatotoxicité ait été signalé lors du retrait, une hypertension portale importante a, dans certains cas, persisté pendant de cinq à neuf ans après l'interruption de la prise de thioguanine.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [Surveillance et essais de laboratoire](#)). Les premiers signes d'hépatotoxicité sont des signes associés à une hypertension portale, comme une thrombopénie excessive accompagnée d'une neutropénie et d'une splénomégalie.

Quelques cas d'ictère ont été observés chez les patients atteints de leucémie ayant reçu de la thioguanine. Parmi ces derniers, deux hommes adultes et quatre enfants atteints d'une leucémie myéloïde aiguë et un homme adulte atteint d'une leucémie lymphoïde aiguë ont développé une maladie veino-occlusive du foie pendant le traitement par chimiothérapie de leur leucémie. Six patients avaient reçu de la cytarabine avant le traitement par la thioguanine alors que d'autres recevaient une chimiothérapie en plus de la thioguanine lorsqu'ils sont devenus symptomatiques. Bien que la maladie veino-occlusive du foie n'ait pas été signalée chez les patients traités uniquement par la thioguanine, il est recommandé d'interrompre le traitement dès les premiers signes d'hépatotoxicité ou de stase biliaire et de procéder à des analyses cliniques et essais de laboratoire appropriés pour établir l'étiologie du trouble hépatique. Une détérioration lors des analyses de fonction hépatique pendant un traitement par la thioguanine devrait dicter l'interruption du traitement et la recherche de la cause de l'hépatotoxicité.

On doit envisager de réduire la dose chez les patients présentant une dysfonction hépatique.

Systeme immunitaire

L'immunisation par des vaccins à virus vivants peut causer des infections graves chez les sujets immunodéprimés. Par conséquent, l'immunisation par des vaccins à virus vivants (p. ex. rougeole, oreillons, etc.) n'est pas recommandée chez les patients traités par LANVIS. Dans tous les cas, les patients en rémission ne devraient pas recevoir de vaccins vivants jusqu'à au moins trois mois après la fin de leur traitement de chimiothérapie.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de surveiller les épreuves de la fonction hépatique (transaminase sérique, phosphatase alcaline, bilirubine) chaque semaine au début du traitement et chaque mois par la suite. Il peut être utile de réaliser des épreuves de la fonction hépatique plus fréquemment chez les patients souffrant d'une maladie du foie connue ou chez les patients qui reçoivent la thioguanine en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques. On doit aviser les patients de cesser immédiatement la prise de thioguanine dès les premiers signes d'un ictère clinique (voir [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Des tests génotypiques ou phénotypiques de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) un gène nudix hydrolase 15 (NUDT15) muté sont recommandés avant d'instaurer la prise de LANVIS afin d'identifier les patients à haut risque de toxicité.

Des hémogrammes devraient être effectués au début du traitement par LANVIS et à chaque semaine par la suite.

Systeme rénal

Durant l'induction de la rémission, une hyperuricémie et/ou une hyperuricosurie et une néphropathie associée à l'acide urique surviennent fréquemment chez les patients traités par la thioguanine à cause de la lyse cellulaire rapide qui accompagne l'effet antinéoplasique. Ces effets indésirables peuvent être atténués par une augmentation de l'hydratation, l'alcalinisation de l'urine et l'administration prophylactique d'allopurinol (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

On doit envisager de réduire la dose chez les patients présentant une dysfonction rénale.

Sensibilité/résistance

Puisque l'enzyme hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase est responsable de la conversion de la thioguanine en son métabolite actif, il est possible que les patients présentant une déficience en cette enzyme, comme les personnes souffrant du syndrome de Lesch-Nyhan, soient résistants à la thioguanine.

Peau

Les patients traités par la 6-thioguanine sont plus sensibles à l'exposition au soleil, ce qui peut accroître le risque de cancers de la peau. L'exposition à la lumière du soleil et à la lumière UV devrait être limitée lors de la prise de LANVIS. On devrait recommander aux patients de porter des vêtements de protection et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection élevé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La thioguanine, comme les autres agents cytotoxiques, est potentiellement tératogène. La thioguanine s'est avérée être tératogène chez la rate lorsqu'elle était administrée à des doses allant de 10 à 12 mg/kg (équivalent à de 1,6 à 2 mg/kg chez l'humain). Après une administration aux rates aux 4^e et 5^e jours de gestation, 13 % des placentas survivants ne contenaient pas de fœtus et 19 % de la progéniture présentaient une malformation ou un retard de développement. Les malformations notées étaient notamment un œdème généralisé, des défauts crâniens ainsi qu'une hypoplasie généralisée du squelette, une hydrocéphalie, une hernie ventrale, un *situs inversus* et un développement incomplet des membres.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Ce type de médicament pourrait provoquer des effets tératogènes et les avantages et les risques doivent être soupesés avant de l'utiliser pendant la grossesse. Si LANVIS est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement, il faudra informer la patiente des dangers pour le fœtus. Autant que possible, l'utilisation du médicament doit être reportée jusqu'à après le premier trimestre de la grossesse.

Comme c'est le cas avec toute chimiothérapie cytotoxique, un moyen de contraception adéquat est indiqué lorsque l'un des partenaires reçoit de la thioguanine. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter de devenir enceintes.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si la thioguanine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le pouvoir oncogène de la thioguanine, il y a lieu de décider d'arrêter soit l'allaitement, soit l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance de la prise du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Une hépatotoxicité s'est manifestée chez une proportion élevée d'enfants recevant de la thioguanine comme traitement d'entretien pour une leucémie lymphoblastique aiguë et d'autres affections associées à l'utilisation continue de thioguanine. LANVIS n'est pas recommandé comme traitement d'entretien ou comme autre traitement continu de longue durée similaire en raison du risque élevé d'hépatotoxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les recherches cliniques sur la thioguanine ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de plus de 65 ans pour établir la différence de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. Une autre expérience clinique publiée n'a pas établi de différence de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être déterminée avec prudence, en commençant habituellement par la plus faible dose

de la gamme posologique pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données provenant des essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#).

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Gastro-intestinal : Les effets indésirables courants comprennent une stomatite et un trouble gastro-intestinal. Les effets indésirables moins courants comprennent des nausées, des vomissements et une anorexie. On a signalé une nécrose et une perforation intestinale chez des patients qui ont reçu plusieurs produits chimiothérapeutiques, y compris la thioguanine. Des varices œsophagiennes ont été observées chez des patients ayant reçu des doses ininterrompues de busulfan et de thioguanine pour le traitement d'une leucémie myéloïde chronique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). De rares cas de colite nécrosante ont été signalés.

Hématologique : L'effet indésirable le plus fréquent de la thioguanine est la myélosuppression. Dans le cas de la leucémie myéloïde aiguë, l'induction d'une rémission complète nécessite habituellement une chimiothérapie d'association à des doses qui provoquent l'hypoplasie médullaire. Comme LANVIS est habituellement utilisé en association avec plusieurs schémas médicamenteux composés d'agents causant une myélosuppression, une pancytopenie est observée chez presque tous les patients.

Hépatique/biliaire/pancréatique : On a signalé une hépatotoxicité associée à des dommages vasculaires endothéliaux lorsque la thioguanine est utilisée comme traitement d'entretien ou comme traitement continu de longue durée similaire, ce qui est déconseillé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Celle-ci se présente généralement sous la forme du syndrome clinique d'une maladie veino-occlusive du foie (hyperbilirubinémie, hépatomégalie douloureuse, prise de poids due à la rétention d'eau et à l'ascite) ou de signes et symptômes d'hypertension portale (splénomégalie, thrombopénie et varices œsophagiennes). Une élévation des transaminases hépatiques, de la phosphatase alcaline et de la gamma glutamyltransférase, ainsi qu'un ictère, peuvent également survenir.

Les caractéristiques histopathologiques associées à cette toxicité comprennent une sclérose hépatoportale, une hyperplasie régénérative nodulaire, une péliose hépatique et une fibrose périportale.

L'hépatotoxicité survenant pendant une thérapie cyclique de courte durée se présente sous la forme d'une maladie veino-occlusive. Une atténuation des signes et symptômes de cette hépatotoxicité a été observée suite à l'arrêt d'un traitement de courte durée ou d'un traitement

LANVIS^{MD} (thioguanine)

continu de longue durée.

Quelques cas de nécrose hépatique centrolobulaire ont été signalés; cependant, le recours à des doses élevées de thioguanine ou à d'autres agents chimiothérapeutiques, l'emploi de contraceptifs oraux et l'abus chronique d'alcool viennent fausser le résultat de ces rapports.

Rénal : Une hyperuricémie survient fréquemment chez les patients traités par la thioguanine à cause de la lyse cellulaire rapide qui accompagne l'effet antinéoplasique. Des précautions adéquates s'imposent, particulièrement au cours de la phase d'induction de la rémission, lorsqu'une lyse cellulaire rapide se produit, afin d'éviter une hyperuricémie ou une hyperuricosurie et le risque de néphropathie causée par l'acide urique.

Peau : Les patients traités par la 6-thioguanine sont plus sensibles au soleil.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Possibilité d'infection grave après vaccination avec des vaccins à virus vivants (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Risque accru de myélosuppression pendant une administration concomitante avec d'autres médicaments cytotoxiques ou une radiothérapie (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- Augmentation des toxicités lorsque LANVIS est utilisé de manière concomitante avec des dérivés des aminosalicylates (p. ex., l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine, voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La thiopurine méthyltransférase (TPMT) est une enzyme majeure pour la conversion de la thioguanine en métabolites inactifs (voir Mode d'action et pharmacologie clinique). Les médicaments inhibant le TPMT, comme les dérivés des aminosalicylates, peuvent augmenter l'exposition à la thioguanine et à ses métabolites actifs.

Les patients atteints de LLA et/ou traités avec des agents cytotoxiques, y compris LANVIS, éprouvent une réponse immunitaire supprimée. Une immunisation avec un vaccin à virus vivants pourrait donc causer des infections graves chez ces patients.

Le risque de myélosuppression augmente au cours de l'administration concomitante de LANVIS avec d'autres médicaments cytotoxiques ou une radiothérapie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament avec l'utilisation concomitante d'allopurinol (un inhibiteur de la xanthine oxydase) et de LANVIS n'a été menée. On ne sait pas si la réduction de la dose de LANVIS est nécessaire lors d'une utilisation en association avec de l'allopurinol.

Les médicaments apparaissant dans le [tableau 3](#) sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Mercaptopurine	É	Résistance croisée complète entre la thioguanine et la mercaptopurine.	LANVIS ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie résistante à la mercaptopurine et vice versa (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Busulfan	É	Varices œsophagiennes, hépatotoxicité	On a constaté la présence de varices œsophagiennes associées à des résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique chez 12 patients dans une étude menée sur environ 330 patients recevant de façon continue du busulfan et de la thioguanine pour le traitement d'une leucémie myéloïde chronique. Quatre de ces patients ont subi des biopsies hépatiques qui ont toutes présenté des signes d'hyperplasie nodulaire régénérative. La durée du traitement d'association avant la manifestation des varices œsophagiennes était de 6 à 45 mois. La présente analyse de données ne révèle aucun cas d'hépatotoxicité dans le volet busulfan seul de l'étude.
Dérivés des aminosalicylates (p. ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine)	É	Inhibiteur de la thiopurine méthyltransférase (TPMT)	Sur la base d'observations <i>in vitro</i> , les dérivés des aminosalicylates doivent être administrés avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant avec de la thioguanine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Vaccins à virus	É	Ont le potentiel de	Les vaccins à virus vivants ne sont pas

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
vivants		causer de graves infections chez les hôtes immunodéprimés.	recommandés chez les personnes immunodéprimées, <i>p. ex.</i> , les patients traités par LANVIS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Légende : C = Étude de cas

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La thioguanine est un antimétabolite entravant le métabolisme de la purine. La thioguanine produit plusieurs effets métaboliques et ses propriétés inhibitrices des tumeurs peuvent être attribuables à l'un ou plusieurs de ses effets sur (a) la rétroinhibition de la synthèse *de novo* de la purine; (b) l'inhibition de l'interconversion des nucléotides puriques ou (c) l'incorporation dans l'ADN et l'ARN. Le résultat de ses actions est un blocage séquentiel de la synthèse et de l'utilisation des nucléotides puriques.

10.2 Pharmacodynamique

La thioguanine est incorporée dans l'ADN et l'ARN des cellules de la moelle osseuse humaine. Des études sur l'administration par voie intraveineuse de la ³⁵S-6-thioguanine ont démontré que la quantité de thioguanine incorporée dans les acides nucléiques est plus que 100 fois plus élevée après cinq doses quotidiennes qu'après une seule dose. Avec le schéma posologique à cinq doses, la guanine dans l'ADN résiduel a été remplacée par la thioguanine dans une proportion allant de la moitié à presque la totalité.

La valeur d'une surveillance des concentrations plasmatiques de thioguanine pendant le traitement est discutable. Les effets biochimiques d'une dose unique de thioguanine sont manifestes, même après la disparition du médicament mère dans le plasma en raison de la rapidité du métabolisme de la thioguanine en dérivés intracellulaires (voir [Métabolisme](#) et [Élimination](#)).

Dans certains cas de tumeurs animales, la résistance à l'effet de la thioguanine est liée à la perte d'activité de l'HGPRT et à l'incapacité qui en résulte de convertir la thioguanine en acide thioguanilylique. Cependant, d'autres mécanismes de résistance tels que l'augmentation du

LANVIS^{MD} (thioguanine)

catabolisme de la TGMP par une phosphatase non spécifique peuvent être actifs. Bien qu'elle ne soit pas invariable, il n'est pas rare de constater une résistance croisée entre la thioguanine et son proche analogue, la mercaptopurine.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Des études cliniques menées chez l'humain ont démontré que l'absorption d'une dose orale de thioguanine est incomplète et variable, affichant une moyenne d'environ 30 % de la dose administrée (variant de 14 % à 46 %). À la suite de l'administration orale de ³⁵S-6-thioguanine, la radioactivité plasmatique totale maximale a été atteinte à la huitième heure pour ensuite diminuer progressivement. Le médicament mère n'a représenté qu'une infime fraction de la radioactivité plasmatique totale en tout temps, étant pratiquement indétectable pendant la période des mesures.

Distribution

Les données sur la distribution de la thioguanine chez l'humain sont limitées. Une étude de distribution menée avec une administration intraveineuse de (³⁵S)-thioguanine chez trois patients a révélé que le volume de distribution apparent de la (³⁵S)-thioguanine était de 148 ml/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques de la thioguanine n'a pas été mesurée chez l'humain. La liaison aux protéines plasmatiques d'autres thiopurines (azathioprine et mercaptopurine) se situait dans une plage de respectivement 20 à 30 %; par conséquent, la liaison aux protéines plasmatiques de la thioguanine se situe probablement dans une plage similaire.

De plus, il a été démontré que les érythrocytes agissent comme un réservoir pour les métabolites actifs, les nucléotides de thioguanine (6-TGN), après l'administration de mercaptopurine, ce qui suggère que les érythrocytes pourraient également servir de réservoir pour les 6-TGN produits après l'administration de thioguanine.

La thioguanine pénètre dans le liquide céphalorachidien (LCR) suite à une perfusion intraveineuse constante pendant 24 heures chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). La nature de la pénétration de la thioguanine dans le LCR après une administration orale de LANVIS est inconnue.

Métabolisme

La thioguanine est largement métabolisée *in vivo*. Les quatre enzymes responsables du métabolisme de la thioguanine sont les suivantes : 1) hypoxanthine (guanine) phosphoribosyl transférase (H(G)PRT), qui convertit la thioguanine en thioguanosine monophosphate (6-TGMP), qui est à son tour métabolisée par les protéines kinases en espèces actives, les nucléotides de thioguanine (6-TGN); 2) thiopurine méthyltransférase (TPMT), qui convertit la thioguanine en 2-amino-6-méthylthioguanine (6-MTG, métabolite inactif) ainsi que la 6-TGMP en 6-méthyl-TGMP (un métabolite inactif); 3) xanthine oxydase (XDH ou XO); et 4) aldéhyde oxydase (AO), qui

LANVIS^{MD} (thioguanine)

convertit également la thioguanine en métabolites inactifs. La thioguanine est initialement désaminée par la guanine désaminase (GDA) pour former la 6-thioxanthine (6-TX), ce qui devient un substrat pour la formation catalysée par la XDH d'un métabolite inactif, l'acide 6-thiourique (6-TUA).

Les personnes présentant une déficience héréditaire de l'activité de la TPMT (*c.-à-d.* ayant des allèles de la déficience en TPMT homozygotes ou hétérozygotes) pourraient éprouver des expositions plus élevées à la thioguanine et aux nucléotides de thioguanine (6-TGN) actifs. Cela pourrait conduire à une sensibilité plus élevée à la dose normale de thioguanine et à une myélosuppression grave (voir [Hématologique](#) et [Surveillance et essais de laboratoire](#)). Des récentes études indiquent qu'il existe une solide association entre la variante du NUDT15, NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (également connu sous le nom de NUDT15 R139C [rs116855232]), qui, croit-on, entraîne une perte de la fonction de l'enzyme NUDT15, et, par conséquent, une toxicité provoquée par la thiopurine se manifestant sous forme de leucopénie et d'alopécie. La fréquence de NUDT15 c.415C>T varie selon l'ethnicité; elle affecte 9,8 % des asiatiques de l'Est, 3,9 % des hispaniques, 0,2 % des européens et 0,0 % des africains, indiquant un risque accru pour la population asiatique. Les patients qui sont homozygotes pour la variante NUDT15 (allèles du risque NUDT15 T) sont excessivement à risque de toxicité par la thiopurine comparativement aux C homozygotes (voir [Hématologique](#)).

Réduire les doses de thiopurine pour les patients porteurs des variantes NUDT15 peut réduire le risque de toxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le mécanisme précis de la toxicité liée aux thiopurines et associée au gène NUDT15 n'est pas complètement élucidé.

Élimination

Les taux plasmatiques de thioguanine diminuent de façon biexponentielle avec des demi-vies initiale et terminale de respectivement 3 et 5,9 heures. Seules des traces du médicament mère ont été récupérées dans l'urine suite à une administration orale de ³⁵S-thioguanine. Cependant, le métabolite méthylé, la 2-amino-6-méthylthiopurine (MTG), est apparu très tôt, a atteint une concentration maximale entre la sixième et la huitième heure suivant l'administration du médicament et était encore excrété après 12 à 22 heures. Le sulfate radiomarqué est apparu un peu plus tard que la MTG, mais c'était le principal métabolite après huit heures. De faibles quantités d'acide thiourique et de quelques autres produits non identifiés ont été trouvées dans l'urine. Il a été démontré chez trois adultes, qu'après une seule dose orale de 40 mg de thioguanine, la clairance orale moyenne (plage) (CL/F) était de 588 (296 à 880) (ml/min/kg).

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

Une hépatotoxicité s'est manifestée chez une proportion élevée d'enfants recevant de la thioguanine comme traitement d'entretien pour une leucémie lymphoblastique aiguë et d'autres affections associées à une utilisation continue de thioguanine. LANVIS n'est pas recommandé comme traitement d'entretien ou comme autre traitement continu de longue durée similaire en raison du risque élevé d'hépatotoxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Personnes âgées**

Les recherches cliniques sur la thioguanine ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour établir s'il y a une différence de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. Une autre expérience clinique publiée n'a pas établi de différence de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être déterminée avec prudence, en commençant habituellement par la plus faible dose de la gamme posologique pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'autres traitements médicaux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Polymorphisme génétique**

Patients avec variante du gène NUDT15

Des épreuves génotypiques et phénotypiques des variantes du gène NUDT15 doivent être considérées chez tout patient (y compris les enfants) avant d'initier un traitement par la thiopurine, afin de réduire le risque de grave leucocytopénie et d'alopécie lié à la thiopurine, surtout dans le cas des populations asiatiques (voir [Hématologique](#) et [Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Les patients qui ont hérité d'un gène nudix hydrolase 15 (NUDT15) muté sont plus à risque de présenter une grave toxicité à la thiopurine, comme une alopécie ou leucopénie précoce, avec des doses thérapeutiques conventionnelles de thiopurine; il est donc nécessaire de réduire substantiellement la dose. Les patients d'origine asiatique sont particulièrement à risque, en raison de la fréquence accrue de cette mutation dans cette population. La dose de départ optimale pour les patients déficients hétérozygotes ou homozygotes n'a pas été établie. Les paramètres hématologiques doivent être surveillés pendant un traitement par LANVIS.

On conseille au médecin prescripteur d'établir si une réduction de la dose s'avère nécessaire, d'après la réponse du patient au traitement, ainsi que son profil génétique.

Les patients avec une variante des enzymes NUDT15 et TPMT sont significativement moins tolérants aux thiopurines que ceux qui présentent des allèles à risque dans seulement un de ces deux gènes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Insuffisance hépatique**

On ne possède pas de données sur les effets d'une insuffisance hépatique sur l'exposition à la thioguanine. Une insuffisance hépatique pourrait augmenter l'exposition à la thioguanine, car celle-ci est principalement métabolisée dans le foie. On doit envisager de réduire la dose de départ de LANVIS chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Insuffisance rénale**

On ne possède pas de renseignements au sujet de la thioguanine chez les patients présentant une insuffisance rénale. On doit envisager de réduire la dose de départ de LANVIS chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés LANVIS doivent être conservés entre 15 °C et 25 °C, dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

LANVIS est un médicament cytotoxique. Il faut manipuler ou sectionner les comprimés avec prudence afin d'éviter tout contact avec les mains ou l'inhalation du médicament.

Les comprimés doivent être retournés au fabricant pour y être détruits. Il faut prendre les précautions qui s'imposent pour emballer le matériel destiné à l'expédition. Tout le matériel qui est entré en contact avec des médicaments cytotoxiques doit être isolé et incinéré à une température de 1 000 °C ou plus.

Le personnel responsable de la manipulation ou de la préparation des agents cytotoxiques doit passer des analyses sanguines semestrielles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

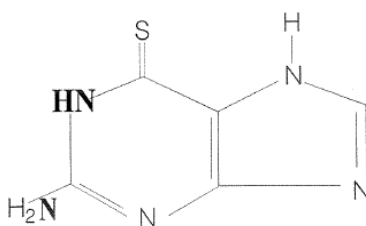
Substance pharmaceutique

Nom propre : thioguanine

Nom chimique : 2-amino-1,7-dihydro-6H-purine-6thione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅H₅N₅S, 167,20

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline jaune pâle, inodore ou presque inodore. Insoluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme; facilement soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Les données provenant des essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles..

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Chez la souris, la DL₅₀ est d'environ 100 mg/kg pour une dose unique administrée par voie intrapéritonéale, alors que la DL₅₀ pour cinq doses quotidiennes consécutives administrées par voie intrapéritonéale est d'environ 5 mg/kg/jour. Le médicament est moins toxique et moins actif lorsqu'il est administré par voie orale; chez les souris ayant reçu une dose quotidienne pendant cinq jours consécutifs, la DL₅₀ a été d'environ 12 mg/kg/jour.

Carcinogénicité

Aucune information n'est disponible pour ce médicament.

Génotoxicité

Aucune information n'est disponible pour ce médicament.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

La thioguanine s'est avérée tératogène chez les rats qui ont reçu des doses variant de 10 à 12 mg/kg (l'équivalent de 1,6 à 2 mg/kg chez l'humain). Lorsqu'administrée aux rates les 4^e et 5^e jours de gestation, 13 % des placentas survivants ne contenaient pas de fœtus, et 19 % de leur progéniture présentaient des malformations ou des retards de croissance. Les malformations observées comprenaient œdème généralisée, anomalies crâniennes et hypoplasie squelettique générale, hydrocéphale, hernie ventrale, *situs inversus*, et développement incomplet des membres.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **LANVIS**^{MD}

Comprimés de thioguanine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LANVIS** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LANVIS**.

Mises en garde et précautions importantes

LANVIS est un agent cytotoxique. Cela signifie qu'il tue des cellules dans votre corps, y compris les cellules du cancer. LANVIS doit vous être administré uniquement par un professionnel de la santé ayant de l'expérience avec l'utilisation de médicaments pour traiter le cancer.

Les effets secondaires de LANVIS peuvent comprendre :

- **Dépression médullaire (neutropénie, thrombocytopénie ou anémie) :** LANVIS peut affecter la capacité de votre moelle osseuse à produire des cellules sanguines. Il peut aussi faire en sorte que vous ayez de faibles numérations de cellules sanguines et de plaquettes. Cela peut causer des infections et des saignements mortels, ce qui est particulièrement dangereux si votre organisme ne fait pas suffisamment d'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT).
 - La neutropénie est une faible numération des globules blancs.
 - La thrombocytopénie est une faible numération des plaquettes dans le sang.
 - L'anémie est une faible numération des globules rouges.
- **Dommages au foie.**
- **Graves infections suite à une vaccination avec un vaccin vivant.** Vous ne devriez pas recevoir un vaccin vivant lorsque vous prenez LANVIS.

Pour quoi LANVIS est-il utilisé?

- LANVIS est utilisé pour traiter la leucémie aiguë. Il s'agit d'un cancer du sang et de la moelle osseuse.
- LANVIS ne vous sera pas administré en guise de traitement visant à empêcher votre cancer de revenir une fois qu'il a disparu. Il ne vous sera pas, non plus, donné en traitement à long terme.

Comment LANVIS agit-il?

LANVIS agit en réduisant le nombre de nouvelles cellules sanguines produites par votre organisme.

Quels sont les ingrédients de LANVIS?

Ingrédient médicamenteux : thioguanine

Ingrédients non médicamenteux : gomme d'acacia, lactose, stéarate de magnésium, amidon de pomme de terre et acide stéarique.

LANVIS est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de 40 mg

Ne prenez pas LANVIS si :

- votre maladie a déjà cessé de répondre à LANVIS ou au traitement par un autre médicament, appelé mercaptopurine;
- vous êtes allergique à la thioguanine ou à un autre des ingrédients entrant dans la composition de ce médicament, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LANVIS afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez été vacciné ou envisagez de recevoir un vaccin vivant;
- votre organisme ne produit pas suffisamment (vous avez une déficience) d'une enzyme appelée thiopurine méthyltransférase (TPMT). Si vous n'avez pas assez de cette enzyme et que vous utilisez LANVIS, vous pourriez ressentir de graves effets secondaires.
- vous souffrez de problèmes rénaux;
- vous souffrez de problèmes hépatiques.
- vous avez subi une mutation de votre gène NUDT15. Si vous présentez cette mutation, vous pourriez être plus susceptible de développer de faibles taux de globules blancs dans votre sang. Ceci peut vous rendre plus vulnérable aux infections. La mutation peut également accroître vos risques de perdre vos cheveux. Les patients d'origine asiatique pourraient être particulièrement à risque.
- vous serez exposé au soleil, aux lampes solaires ou aux lits de bronzage. Votre traitement par LANVIS pourrait vous rendre plus sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV). Limitez votre exposition au soleil et aux rayons UV pendant votre traitement par LANVIS. Assurez-vous également de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Autres mises en garde à connaître :

- LANVIS peut causer :
 - **Une nécrose et une perforation intestinales**
 - La nécrose intestinale survient lorsque la circulation sanguine vers les intestins est trop faible.
 - La perforation intestinale est un trou qui se forme dans la paroi de l'intestin.
 - Ces effets secondaires graves et potentiellement mortels sont associés à l'emploi de LANVIS. Si vous présentez des ballonnements ou de l'enflure au niveau de l'abdomen, des selles sanguinolentes, de la diarrhée, de graves douleurs abdominales et des vomissements, appelez votre professionnel de la santé sans tarder. Ces signes pourraient témoigner d'une nécrose ou d'une perforation intestinale.
 - **Dépression médullaire.** Étant donné que l'emploi de LANVIS peut causer de faibles numérations de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes, vous serez plus à risque de contracter des infections, des saignements et des ecchymoses. Assurez-vous de :
 - vous laver souvent les mains.
 - garder votre bouche et votre peau propres et saines.
 - éviter les gens qui sont malades.
 - éviter de vous cogner ou de vous couper.
 - vous moucher en douceur.
 - éviter la constipation.
 - brosser vos dents doucement, avec une brosse à dents souple.
 - éviter les produits qui contiennent de l'aspirine ou de l'ibuprofène.
 - vous reposer au besoin.
 - Appelez votre professionnel de la santé si vous faites de la fièvre ou avez d'autres symptômes semblables à ceux de la grippe ou si vous présentez des saignements, des ecchymoses, de la fatigue, des petites marques rouges sur la peau ou de la faiblesse.
 - **Risque pour le cancer et dommage à l'ADN.** La thioguanine, l'ingrédient médicinal dans LANVIS, peut causer le cancer ou endommager le matériel génétique dans les cellules (ADN). Parlez-en avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.
 - **Risque accru d'infections.** Prendre LANVIS avec d'autres traitements qui affaiblissent le système immunitaire (les agents immunosuppresseurs ou chimiothérapeutiques) pourrait accroître vos risques de contracter des infections virales, fongiques et bactériennes. Vos symptômes et complications pourraient être plus graves que chez les patients qui ne prennent pas ces médicaments.

Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé si vous remarquez tout signe d'infection. On pourrait devoir vous prescrire un médicament pour traiter votre infection.

- **Patientes (femmes)**

Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir pendant votre traitement par LANVIS, il y a des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- LANVIS peut être nocif pour l'enfant à naître. Évitez de tomber enceinte pendant votre traitement par LANVIS.
- Utilisez des méthodes efficaces de contraception pendant la prise de LANVIS. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui vous conviendraient le mieux.
- Si vous tombez tout de même enceinte pendant votre traitement par LANVIS, cessez de prendre le médicament et informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Allaitement

- NE PAS allaiter pendant le traitement par LANVIS. On ne sait pas si LANVIS passe dans le lait maternel.
- Vous et votre professionnel de la santé devrez discuter et décider si vous choisissez de prendre LANVIS ou si vous préférez allaiter. Vous ne devriez pas faire les deux. Parlez à votre professionnel de la santé des meilleures options pour nourrir votre bébé pendant votre traitement par LANVIS.

- **Patients (hommes)**

- NE PAS engendrer un enfant pendant un traitement par LANVIS. Votre partenaire ne doit pas tomber enceinte pendant que vous prenez LANVIS.
- Vous devez utiliser des méthodes contraceptives pour éviter que votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement.
- Si votre partenaire tombe enceinte pendant que vous recevez LANVIS, avisez votre professionnel de la santé sans tarder.

- **Conduite de véhicules et utilisation des machines :**

Avant d'entreprendre des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez au traitement par LANVIS.

- **Contrôles et épreuves de laboratoire :**

Vous aurez des rendez-vous pour des contrôles réguliers avec votre professionnel de la santé avant et pendant votre traitement par LANVIS. Ce qu'on fera :

- **Des analyses sanguines** pour vérifier votre numération globulaire et surveiller le bon fonctionnement de votre foie. Elles seront effectuées avant que vous preniez LANVIS pour la première fois. Certaines de ces analyses seront répétées chaque semaine et

- d'autres seront répétées une fois par mois pendant votre traitement par LANVIS.
- **Des épreuves génétiques** avant et pendant votre traitement. Ces épreuves déterminent si vous avez une variante du gène NUDT15 et si vous avez une déficience de l'enzyme, TPMT. Les résultats de ces épreuves aideront votre professionnel de la santé à déterminer si votre réponse à LANVIS pourrait être affectée par votre génétique. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de LANVIS après ces analyses.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Interactions médicamenteuses importantes

- Vaccins à virus vivants. Il existe un risque d'infections graves si ces derniers sont administrés avec LANVIS.
- Autres médicaments cytotoxiques ou radiothérapie. Le risque de dépression médullaire est accru lorsque ces derniers sont utilisés avec LANVIS.
- Olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine. Ces derniers sont des médicaments qui préviennent l'inflammation et sont utilisés dans le traitement de la maladie inflammatoire de l'intestin.

Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec LANVIS :

- Busulfan. Celui-ci est un médicament utilisé pour traiter un type de cancer.

Comment prendre LANVIS :

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez-le une fois par jour par la bouche.
- Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Votre professionnel de la santé vous dira combien de LANVIS prendre et quand le prendre.

Dose habituelle :

La quantité de LANVIS que vous prendrez dépendra de votre poids corporel et de votre réponse au traitement.

- La dose de départ habituelle est de 2 mg / kg de poids corporel
- Si, après un mois de traitement, votre état ne s'est pas amélioré, votre dose peut être majorée à 3 mg / kg de poids corporel.
- Votre professionnel de la santé peut interrompre ou mettre fin à votre traitement, ou encore, réduire votre dose de LANVIS. Ceci dépendra de comment vous vous sentez ou si votre maladie s'aggrave.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LANVIS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez une dose de LANVIS, prenez-la dès que vous vous en apercevez.
- S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez à votre calendrier posologique habituel, tel que prescrit par votre professionnel de la santé.
- Ne prenez jamais deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.
- Si vous oubliez deux doses de LANVIS, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LANVIS?

Ces effets secondaires ne sont pas tous les effets que vous pourriez possiblement ressentir lorsque vous prenez LANVIS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont :

- perte d'appétit;
- sensibilité accrue à l'exposition au soleil.

LANVIS pourrait provoquer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des tests sanguins avant que vous preniez LANVIS et pendant que vous prenez ce médicament. Votre professionnel de la santé interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux sans tarder
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Neutropénie (nombre de globules blancs réduit) : courbatures, fatigue, fièvre, symptômes évoquant ceux de la grippe, tout signe d'infection (mal de gorge, douleurs buccales ou problèmes urinaires).		X	
Thrombopénie (nombre de plaquettes dans le sang réduit) :		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux sans tarder
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
bleus, fatigue, minuscules points rouges sur la peau, faiblesse.			
Anémie (nombre de globules rouges réduit) : étourdissements, sensation de fatigue et de faiblesse, perte d'énergie, essoufflement.		X	
Dommmages au foie : douleurs abdominales, urine foncée, fatigue, démangeaisons, perte d'appétit, nausées, éruption cutanée, gonflement de l'abdomen, vomissements, perte de poids, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).		X	
COURANT			
Maladie veino-occlusive (une affection où les veines du foie sont bloquées) : hypertrophie du foie, ce qui provoque une enflure de l'abdomen et une accumulation de liquide dans ce dernier, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), vomissements contenant du sang.		X	
Nausées	X		
Vomissements	X		
Diarrhée (selles molles ou liquides et fréquentes)	X		
Stomatite (plaies et enflure de la bouche) : sensation de brûlure et douleur dans la bouche, difficulté à manger, enflure, plaies ou ulcères dans la bouche.	X		
Varices œsophagiennes (veines gonflées dans la partie inférieure de l'œsophage et qui peuvent saigner) : vomissements de sang, selles noires ou sanguinolentes,		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux sans tarder
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
sensation de tête légère et perte de conscience dans les cas les plus graves.			
Hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang) : fièvre, douleur au niveau d'une articulation, enflure d'une articulation ou troubles de reins.		X	
RARE			
Nécrose ou perforation intestinale (affections potentiellement mortelles si les intestins sont endommagés) : ballonnements ou enflure de l'abdomen, selles sanglantes, diarrhée (selles molles ou liquides et fréquentes), graves douleurs abdominales, vomissements.			X
Graves lésions au foie : confusion, désorientation, coma, douleur dans le coin supérieur droit de l'abdomen, somnolence, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).			X

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des informations sur la façon de faire un rapport en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Les comprimés LANVIS doivent être conservés dans un endroit sec entre 15 °C et 25 °C. Gardez-les à l'abri de la lumière.
- LANVIS est cytotoxique. Faites attention pour ne pas contaminer vos mains ou inhaler le médicament lorsque vous manipulez LANVIS.
- Retourner les comprimés non utilisés à votre professionnel de la santé. Soyez prudent lorsque vous emballez vos restes de LANVIS pour le transport.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de LANVIS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament, en visitant le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web d'Aspen Pharmacare Canada Inc. (www.aspenpharma.ca) ou en composant le 1-844-330-1213.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Aspen Pharmacare Canada Inc.
1155 North Service Road West, Suite 8
Oakville, ON, L6M 3E3

Dernière révision : le 14 décembre 2023

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

Droits d'auteur 2023 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.