

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **LANVIS**[®]

Thioguanine

Comprimés, 40 mg

U.S.P.

Antileucémique

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
27 juin 2006

Numéro de contrôle :

©2006 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
[®]Lanvis est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

Pr **LANVIS**[®]

Thioguanine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés 40 mg	gomme acacia, lactose, stéarate de magnésium, amidon de pomme de terre et acide stéarique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- LANVIS[®] (thioguanine) est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë.
- LANVIS[®] a aussi été utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (granulocytaire, myélogène).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT ou la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit. LANVIS[®] (thioguanine) ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses composants.
- LANVIS[®] ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà été réfractaires à ce médicament. Chez l'animal et chez l'humain, on observe généralement une résistance croisée complète entre la mercaptopurine et la thioguanine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LANVIS[®] (thioguanine) est un médicament puissant et il ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie anticancéreuse. Des numérations globulaires doivent être effectuées chaque semaine. On doit cesser le traitement ou réduire la dose dès les premiers signes d'une dépression anormale de la moelle osseuse.

La thioguanine n'est pas recommandée comme traitement d'entretien ou traitement continu similaire au long cours en raison du risque élevé de toxicité hépatique associée aux lésions endothéliales vasculaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la fertilité

Étant donné son action sur l'ADN cellulaire, la thioguanine peut être mutagène et cancérigène. On doit donc tenir compte du risque théorique de cancérogénicité lorsqu'on administre la thioguanine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Hématologique

La toxicité liée à la dose la plus constante est l'aplasie médullaire. Elle peut se manifester par une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une combinaison de celles-ci. L'une quelconque de ces réactions peut également refléter l'évolution de la maladie sous-jacente. Comme la thioguanine peut avoir un effet retard, il est important d'interrompre temporairement l'administration du médicament au premier signe d'une diminution anormalement importante de l'un des éléments figurés du sang. On doit effectuer des numérations globulaires au moins une fois par semaine. Des infections et des hémorragies mettant en danger la vie du patient ont été observées comme conséquence de la granulocytopénie et de la thrombocytopénie provoquées par la thioguanine.

Il est recommandé qu'une évaluation de l'hématocrite et de la concentration de l'hémoglobine, une numération des globules blancs et une formule leucocytaire, ainsi qu'une numération plaquettaire quantitative soient obtenues fréquemment pendant le traitement par la thioguanine. Si la cause des fluctuations des éléments figurés du sang périphérique est obscure, il peut se révéler utile de procéder à un examen de la moelle osseuse pour en préciser l'état. Il est impératif que la décision d'augmenter, de diminuer, de maintenir ou d'interrompre une dose donnée de thioguanine soit fondée non seulement sur les valeurs hématologiques absolues mais aussi sur la rapidité avec laquelle les altérations se manifestent. Dans de nombreux cas, particulièrement durant la phase d'induction de la leucémie aiguë, des hémogrammes complets devront être effectués plus fréquemment afin d'évaluer l'effet du traitement. Il peut être nécessaire de réduire la dose de la thioguanine lorsque cette substance est associée à d'autres médicaments dont la toxicité principale est l'aplasie médullaire.

Il existe des cas de patients atteints d'un déficit héréditaire de l'enzyme thiopurine-méthyltransférase (TPMT), qui peuvent avoir une sensibilité inhabituelle aux effets myélosuppresseurs de la thioguanine et un risque accru de dépression rapide de la moelle osseuse après instauration du traitement par LANVIS[®]. Une telle manifestation peut être aggravée par l'administration concomitante d'un médicament qui inhibe la TPMT, comme l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. Des tests permettant de détecter un déficit en TPMT sont réalisés dans certains laboratoires, mais ils ne permettent pas d'identifier tous les patients présentant un risque de toxicité sévère. C'est pourquoi il est nécessaire de contrôler de près les hémogrammes.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La thioguanine n'est pas recommandée comme traitement d'entretien ou traitement continu similaire au long cours en raison du risque élevé de toxicité hépatique associée aux lésions endothéliales vasculaires (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES). Une telle toxicité hépatique a été observée dans une proportion élevée d'enfants recevant la thioguanine dans le cadre d'un traitement d'entretien d'une leucémie lymphoblastique aiguë et d'autres états associés à l'emploi continu de thioguanine. Une telle toxicité hépatique est particulièrement courante chez les personnes de sexe masculin. La toxicité hépatique se présente généralement comme le syndrome clinique de maladie veino-occlusive (hyperbilirubinémie, hépatomégalie sensible, gain de poids attribuable à une rétention de liquide et ascite) ou s'accompagne de signes d'hypertension portale (splénomégalie, thrombocytopénie et varices oesophagiennes). Les caractéristiques histopathologiques associées à cette toxicité comprennent la sclérose hépatoportale, l'hyperplasie nodulaire régénérative, la péliose hépatique et la fibrose périportale.

Le traitement par thioguanine doit être interrompu chez les patients qui présentent une toxicité hépatique puisque des cas d'inversion des signes et des symptômes de toxicité hépatique ont été signalés à l'interruption du traitement.

Il est impératif que les patients soient étroitement surveillés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). Des indications précoces de toxicité hépatique sont des signes associés à l'hypertension portale comme la thrombocytopénie excessive accompagnée de neutropénie et de splénomégalie. Des élévations des enzymes hépatiques ont également été signalées en association avec la toxicité hépatique mais ne surviennent pas dans tous les cas.

On a observé quelques cas d'ictère chez des leucémiques recevant de la thioguanine. Parmi ceux-ci se trouvaient deux patients adultes de sexe masculin et quatre enfants souffrant de leucémie myélogène aiguë, ainsi qu'un adulte de sexe masculin atteint de leucémie lymphoblastique aiguë, qui ont présenté une maladie veino-occlusive du foie pendant la chimiothérapie antileucémique. Six patients avaient reçu de la cytarabine avant le traitement par la thioguanine et certains recevaient d'autres chimiothérapies en plus de la thioguanine au moment de l'apparition des symptômes. Même si l'hépatopathie veino-occlusive n'a pas été signalée chez les patients traités par la thioguanine seule, il est recommandé que l'administration de celle-ci soit interrompue s'il existe une preuve d'hépatite toxique ou de stase biliaire, et que des recherches cliniques et biochimiques soient entreprises pour établir l'étiologie de la

dysfonction hépatique. Si l'on observe une détérioration de la fonction hépatique durant le traitement par la thioguanine, on doit cesser la médication et chercher à expliquer l'hépatotoxicité.

Des précautions adéquates doivent être prises pour éviter l'hyperuricémie et (ou) l'hyperuricosurie, ainsi que le risque de néphropathie due à l'acide urique et ce, particulièrement durant l'induction de la rémission, lorsque se produit la lyse cellulaire rapide.

On doit songer à réduire la dose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

L'immunisation par un vaccin constitué d'un organisme vivant pourrait provoquer une infection chez une personne immunodéprimée. C'est pourquoi l'immunisation par vaccin vivant (par exemple, vaccin contre la rougeole, les oreillons, etc.) n'est pas recommandée.

L'effet de la thioguanine sur l'immunocompétence des patients est inconnu.

Rénal

On doit songer à réduire la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Résistance

Comme l'enzyme hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase est responsable de la conversion de la thioguanine en son métabolite actif, il est possible que la maladie soit réfractaire à la thioguanine chez les patients carencés en cette enzyme, comme ceux qui sont atteints du syndrome de Lesch-Nyhan.

Populations particulières

Femmes enceintes : La thioguanine s'est avérée tératogène chez le rat lorsqu'elle a été administrée à des doses cinq fois plus fortes que celles administrées aux humains. Lorsque la thioguanine a été administrée à des rates au 4^e et au 5^e jours de gestation, 13 % des placentas survivants ne contenaient aucun fœtus, et 19 % des rejetons présentaient des malformations ou un retard de croissance. Parmi les malformations observées, signalons l'œdème généralisé, les anomalies crâniennes, l'hypoplasie du squelette en général, l'hydrocéphalie, l'hernie ventrale, un situs inversus et le développement incomplet des membres.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Les antileucémiques peuvent exercer une action tératogène. On doit donc bien soupeser les risques et les avantages qu'ils comportent avant de les utiliser chez la femme enceinte. Si la thioguanine est utilisée durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement, on doit l'informer des risques que présente le médicament pour le fœtus. Dans la mesure du possible, on doit attendre la fin du premier trimestre de la grossesse avant d'administrer la thioguanine.

Comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives efficaces doivent être utilisées lorsque l'un des partenaires reçoit de la thioguanine. On doit conseiller aux femmes en

âge de procréer d'éviter de devenir enceintes.

Femmes qui allaitent : On ignore si la thioguanine est excrétée dans le lait humain. Étant donné le risque d'action tumorigène associé à la thioguanine, on doit décider entre l'interruption de l'allaitement ou le retrait du médicament en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Gériatrie : Étant donné que trop peu de sujets âgés de 65 ans et plus ont participé à des études cliniques sur la thioguanine, on n'a pas pu déterminer s'ils répondent différemment au traitement. L'expérience clinique n'a pas fait ressortir de différences de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans la détermination de la dose pour un patient âgé et commencer par des doses plus faibles, compte tenu de la fréquence accrue d'atteintes hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidités ou de la prise de médicaments concomitants dans cette population.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est conseillé de surveiller les épreuves de la fonction hépatique (transaminases sériques, phosphatase alcaline, bilirubine) à intervalles hebdomadaires lorsqu'on institue pour la première fois le traitement et, par la suite, à intervalles mensuels. Il peut être bon d'effectuer de telles épreuves plus fréquemment chez les patients présentant une hépatopathie pré-existante connue ou chez ceux qui reçoivent de la thioguanine en concomitance avec d'autres médicaments hépatotoxiques. On doit dire aux patients de cesser immédiatement de prendre de la thioguanine si l'on décèle la présence d'un ictère (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Troubles gastro-intestinaux : Des réactions indésirables moins fréquentes incluent les nausées, les vomissements, l'anorexie et la stomatite. Une nécrose et une perforation intestinales ont été signalées chez des patients soumis à une polychimiothérapie incluant la thioguanine. Des varices œsophagiennes ont été signalées chez des patients recevant un traitement continu par le busulfan et la thioguanine contre la leucémie myélogène chronique (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Alors que dans l'ensemble il n'existe pas de différence significative sur le plan clinique entre la thioguanine et la mercaptopurine en ce qui concerne l'action ou les effets indésirables, on a observé que les patients peuvent à l'occasion présenter une meilleure tolérance gastro-intestinale à l'un ou l'autre médicament de ce type.

Effet hématologique : La réaction indésirable la plus fréquente de la thioguanine est l'aplasie médullaire. L'obtention d'une rémission totale de la leucémie myélogène aiguë nécessite habituellement une chimiothérapie d'association à des posologies entraînant une hypoplasie de la

moelle. Étant donné que la consolidation et le maintien de la rémission sont également affectés par des schémas thérapeutiques multiples dont les composants causent une aplasie médullaire, on observe une pancytopenie chez presque tous les patients. Si de telles réactions indésirables surviennent, il faut adapter les doses et les posologies de façon à prévenir une cytopénie qui mettrait en danger la vie du patient.

Une hyperuricémie survient fréquemment chez les patients qui reçoivent de la thioguanine, en raison de la lyse cellulaire rapide qui accompagne l'effet antinéoplasique. Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum par l'augmentation de l'hydratation, l'alcalinisation de l'urine et l'administration prophylactique d'un inhibiteur de la xanthine oxydase comme ZYLOPRIM (allopurinol). À la différence de PURINETHOL (mercaptapurine) et IMURAN (azathioprine), la thioguanine peut être administrée selon la posologie habituelle lorsqu'on utilise conjointement l'allopurinol pour inhiber la formation d'acide urique.

Effets hépatiques : La toxicité hépatique associée aux lésions endothéliales vasculaires a été signalée lorsque la thioguanine est employée comme traitement d'entretien ou traitement continu similaire au long cours; c'est pourquoi cette utilisation n'est pas recommandée (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La toxicité hépatique se présente généralement comme le syndrome clinique de maladie veino-occlusive (hyperbilirubinémie, hépatomégalie sensible, gain de poids attribuable à une rétention de liquide et ascite) ou s'accompagne de signes et de symptômes d'hypertension portale (splénomégalie, thrombocytopenie et varices oesophagiennes). Une élévation des transaminases hépatiques, de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl-transférase ainsi qu'un ictère peuvent également survenir.

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

La toxicité hépatique durant le traitement cyclique de courte durée donne lieu à une maladie veino-occlusive. Une inversion des signes et des symptômes d'une telle toxicité hépatique a été signalée à l'interruption du traitement continu de courte ou de longue durée.

Peu de cas de nécrose hépatique centro-lobulaire ont été signalés; cependant les rapports prêtent à confusion en raison de l'emploi de fortes doses de thioguanine, d'autres agents chimiothérapeutiques, de contraceptifs oraux et d'une consommation chronique et excessive d'alcool.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Thioguanine	Effet	Commentaire clinique
Mercaptopurine	Résistance croisée complète	Entre PURINETHOL (mercaptopurine) et LANVIS®.
Busulfan (MYLERAN®)	Varices œsophagiennes Toxicité hépatique	Dans une étude, on a décelé des varices œsophagiennes associées à des anomalies des épreuves de la fonction hépatique chez 12 patients sur environ 330 qui recevaient un traitement continu par le busulfan et la thioguanine contre la leucémie myélogène chronique. Une biopsie hépatique a été pratiquée par la suite chez quatre de ces patients qui ont tous présenté une hyperplasie nodulaire régénérative. La durée du traitement d'association avant l'apparition des varices œsophagiennes allait de 6 à 45 mois. L'analyse des données ne révèle à ce jour aucun cas d'hépatotoxicité dans le groupe de patients traités par le busulfan seul pendant l'étude.
Dérivés de l'acide aminosalicyclique (olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine p. ex.)	Inhibent l'enzyme thiopurine-méthyltransférase (TPMT)	Selon les données <i>in vitro</i> , les dérivés de l'acide aminosalicyclique doivent être administrés avec prudence aux patients qui reçoivent un traitement concomitant à la thioguanine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Vaccins à virus vivant	Risque d'infection chez les personnes immunodéprimées	La vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée chez les personnes immunodéprimées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LANVIS® (thioguanine) est un médicament puissant et il ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie anticancéreuse. Des numérations globulaires doivent être effectuées chaque semaine. On doit cesser le traitement ou réduire la dose dès les premiers signes de dépression anormale de la moelle osseuse.

Considérations posologiques

La thioguanine peut être employée pour l'induction de la rémission et pour la consolidation de la rémission. Toutefois, elle n'est pas recommandée durant le traitement d'entretien ou un traitement continu similaire au long cours en raison du risque élevé de toxicité hépatique (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Contrairement à la mercaptopurine et à l'azathioprine, la thioguanine peut être administrée selon la posologie habituelle lorsqu'on utilise conjointement l'allopurinol pour inhiber la formation

d'acide urique.

Posologie recommandée et modification posologique

Il faut ajuster avec soin la posologie de la thioguanine pour chaque patient si l'on veut en tirer tous les avantages possibles tout en évitant les effets toxiques. La dose initiale habituelle est d'environ 2 mg/kg de poids corporel/jour par voie orale. Si on ne constate aucune amélioration clinique ni diminution du nombre de leucocytes après quatre semaines de traitement, la posologie peut être prudemment augmentée à 3 mg/kg/jour.

La dose quotidienne totale peut être administrée en une seule prise. Elle est en général établie d'après le multiple de 20 mg le plus proche. Même si l'effet ne se manifeste que progressivement sur une période de deux à quatre semaines, on peut parfois observer une diminution rapide du nombre des leucocytes en une ou deux semaines. Cela peut se produire chez certains adultes souffrant de leucémie aiguë et d'hyperleucocytose, ainsi que chez certains adultes atteints de leucémie myéloïde chronique. Pour cette raison, il est important de suivre ces patients de près.

SURDOSAGE

Les signes et symptômes de surdosage peuvent être immédiats, comme les nausées, les vomissements, les malaises, l'hypertension et la diaphorèse; ou encore tardifs, comme l'aplasie médullaire et l'hyperazotémie. On ignore si la thioguanine est dialysable. On pense que l'hémodialyse n'a qu'une utilité marginale en raison du métabolisme rapide de la thioguanine en métabolites intracellulaires actifs, ces derniers possédant une plus longue durée de vie que la molécule mère.

Il n'existe pas d'antagoniste pharmacologique connu de la thioguanine. On doit cesser immédiatement l'administration du médicament s'il se produit une toxicité involontaire durant le traitement. Une toxicité hématologique sévère peut nécessiter un traitement de soutien avec transfusions de plaquettes contre l'hémorragie et transfusions de granulocytes et administration d'antibiotiques s'il y a infection. Si le patient est reçu immédiatement après surdosage accidentel du médicament, il peut être utile de provoquer des vomissements.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La thioguanine est étroitement apparentée à la mercaptopurine et, comme cette dernière, est un antimétabolite qui bloque le métabolisme des purines. Des études menées par Philips *et al.* montrent que la thioguanine, contrairement à d'autres antagonistes des purines, n'entraîne pas d'altérations pathologiques importantes de l'épithélium intestinal chez les rongeurs et les chiens, des organes de la cavité thoracique chez les rats ni du foie chez les animaux étudiés. On n'observe aucune atteinte directe du tissu lymphoïde, semblable à celle que provoquent les rayonnements. Les altérations pathologiques ne touchent pratiquement que la moelle osseuse et comprennent la neutropénie, la réticulopénie, l'anémie, la thrombocytopénie et une prolongation

du temps de coagulation. L'aplasie médullaire prolongée mais réversible ressemble fortement aux effets des rayonnements ionisants. Chez l'humain, la thioguanine est convertie de façon importante en 2-amino-6-méthyl-mercaptopurine qui est beaucoup moins toxique et moins efficace que le composé d'origine. À la différence de la mercaptopurine et de l'azathioprine, son métabolisme n'est pas inhibé par l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase.

La thioguanine possède de multiples effets métaboliques et, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de cerner son principal site d'action. Ses propriétés antitumorales peuvent être dues à l'un ou à plusieurs de ses effets tels que la rétro-inhibition de la synthèse *de novo* des purines, l'inhibition des interconversions des nucléotides puriques, ou enfin son incorporation dans l'ADN et dans l'ARN. En fin de compte, ses actions se traduisent par un blocage séquentiel de la synthèse et de l'utilisation des nucléotides puriques.

Pharmacodynamie

La thioguanine est incorporée dans l'ADN et dans l'ARN des cellules de la moelle osseuse chez l'humain. Des études portant sur la ³⁵S-6-thioguanine, administrée par voie intraveineuse, démontrent que la concentration de thioguanine incorporée dans les acides nucléiques est au-delà de 100 fois plus élevée après cinq doses quotidiennes qu'après une seule dose. Avec le schéma à 5 doses, de 50 à près de 100 % de la guanine contenue dans l'ADN résiduel ont été remplacés par la thioguanine. Les études sur la distribution tissulaire de la ³⁵S-6-thioguanine chez la souris n'ont révélé que des traces de radioactivité dans le cerveau après administration orale. Les concentrations de thioguanine dans le liquide céphalorachidien (LCR) humain n'ont pas été mesurées, mais des observations sur la distribution tissulaire chez l'animal, conjointement avec l'absence de pénétration du système nerveux central par le composé étroitement associé, la mercaptopurine, permettent de penser que la thioguanine n'atteint pas les concentrations thérapeutiques dans le LCR.

La thioguanine est fortement métabolisée *in vivo*. Il existe deux voies cataboliques principales, la méthylation en 2-amino-6-méthylthiopurine et la désamination en 2-hydroxy-6-mercaptopurine, suivie par l'oxydation en acide 6-thiourique. La désamination et l'oxydation subséquente en acide thiourique n'interviennent que dans une faible proportion. Le produit de désamination par guanase, la 6-thioxanthine, est inactif, ayant un effet antitumoral négligeable. Cette voie d'inactivation de la thioguanine est indépendante de l'action de la xanthine oxydase, et un inhibiteur de cette enzyme (comme l'allopurinol) ne bloque pas la détoxification de la thioguanine, même si la 6-thioxanthine inactive est normalement oxydée par la suite en acide thiourique par l'oxydase xanthinique avant d'être éliminée. Le produit de la méthylation, 2-amino-6-méthylthiopurine, est également beaucoup moins actif et moins toxique que la thioguanine, et sa formation n'est pas affectée non plus par la présence de l'allopurinol. Des quantités appréciables de sulfate inorganique sont aussi observées dans l'urine, provenant sans doute d'un métabolisme additionnel des dérivés méthylés.

L'intérêt de la surveillance des taux plasmatiques de thioguanine durant le traitement est discutable. Il s'avère techniquement difficile de déterminer les concentrations plasmatiques, qui sont rarement supérieures à 1 ou 2 µg/mL après une dose thérapeutique orale. De manière plus significative, la thioguanine pénètre rapidement dans les voies anaboliques et cataboliques des

purines, et les métabolites actifs intracellulaires ont des demi-vies nettement plus longues que la molécule mère. Les effets biochimiques d'une dose unique de thioguanine sont évidents longtemps après que la molécule mère a disparu du plasma. Étant donné ce métabolisme rapide de la thioguanine en dérivés intracellulaires actifs, il ne faudrait pas s'attendre à ce que l'hémodialyse réduise de façon appréciable la toxicité du médicament.

Chez certaines tumeurs animales, la résistance à l'effet de la thioguanine est en corrélation avec la perte d'activité de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase et l'impossibilité qui en résulte de convertir la thioguanine en acide thioguanilylique. Cependant, d'autres mécanismes de résistance, comme l'augmentation du catabolisme de l'acide thioguanilylique par une phosphatase non spécifique, peuvent intervenir. Bien que cela ne se produise pas invariablement, il est habituel d'observer une résistance croisée entre la thioguanine et son analogue proche, le PURINETHOL (mercaptapurine).

Pharmacocinétique

Des études cliniques montrent que l'absorption d'une dose orale de thioguanine chez l'humain est incomplète et variable, correspondant en moyenne à près de 30 % de la dose administrée (plage : 14 % à 46 %). Huit heures après l'administration orale de ³⁵S-6-thioguanine, la radioactivité plasmatique totale atteint un maximum et diminue lentement par la suite. La molécule mère ne représente qu'une très petite fraction de la radioactivité plasmatique totale, étant pratiquement indécélable pendant toute la période de mesure.

L'administration orale de thioguanine radiomarquée n'a révélé que des traces de la molécule mère dans l'urine. Cependant, le métabolite méthylé, 2-amino-6-méthylthiopurine (MTG), est apparu très tôt, a atteint un maximum en six à huit heures et était encore en voie d'élimination 12 à 22 heures après l'administration du médicament. Le sulfate radiomarqué est apparu un peu plus tard que le MTG, mais il était le principal métabolite présent après huit heures. De petites quantités d'acide thiourique et de certains produits non identifiés ont été observées dans l'urine.

Les taux plasmatiques diminuent de façon biexponentielle, avec des demi-vies initiales et terminales de 3 et 5 à 9 heures respectivement.

Les personnes présentant un déficit héréditaire en TPMT (thiopurine méthyltransférase) peuvent avoir une sensibilité inhabituelle à l'effet myélosuppresseur de la thioguanine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Des précautions doivent être prises pour ne pas se contaminer les mains ni inhaler le médicament lorsqu'on manipule ou lorsqu'on divise les comprimés en deux.

Les comprimés devraient être retournés au fabricant pour y être détruits. Il faut prendre des précautions adéquates pour le conditionnement de ces substances durant le transport.

Tout le matériel qui est entré en contact avec des médicaments cytotoxiques doit être mis à part et incinéré à une température d'au moins 1 000 °C.

Les membres du personnel dont les tâches régulières comprennent la préparation et la manipulation d'agents cytotoxiques doivent subir des analyses sanguines deux fois par année.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Les comprimés LANVIS[®] (thioguanine) à 40 mg sont de couleur pâle, jaune verdâtre, biconvexes, sécables, unis d'un côté et de l'autre portant l'inscription Wellcome sur la moitié supérieure et U3B sur la moitié inférieure.

Composition

Les comprimés LANVIS[®] renferment 40 mg de thioguanine. Les ingrédients non médicinaux sont : gomme acacia, lactose, stéarate de magnésium, amidon de pomme de terre et acide stéarique.

Conditionnement

Les comprimés LANVIS[®] sont offerts en flacons de 25 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

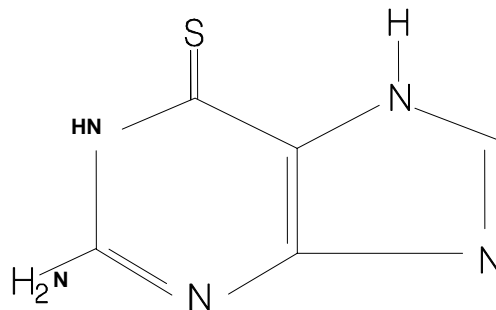
Substance pharmaceutique

Nom propre : thioguanine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅H₅N₅S, 167,20

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

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

TOXICOLOGIE

L'administration répétée de thioguanine est beaucoup plus toxique chez l'animal que l'administration d'une dose unique. Par conséquent, chez la souris, la DL₅₀ se chiffre à environ 100 mg/kg pour une dose intrapéritonéale unique, alors que si l'on administre 5 doses quotidiennes successives par voie intrapéritonéale, la DL₅₀ est d'environ 5 mg/kg/jour. Le médicament est moins toxique et moins actif par voie orale, la DL₅₀ pour la souris soumise au médicament pendant cinq jours consécutifs étant d'environ 12 mg/kg/jour.

Bien que la thioguanine ait une puissance plusieurs fois supérieure à celle de la mercaptopurine chez les animaux de laboratoire, elle n'est que légèrement plus puissante chez l'humain. Des doses cliniques de 2,0 mg/kg/jour sont utilisées avec la thioguanine comparativement à 2,5 mg/kg/jour pour la mercaptopurine.

Chez l'humain, la thioguanine se transforme, dans une large mesure, en 2-amino-6-méthyl-mercaptopurine, composé beaucoup moins toxique et moins efficace que la molécule mère. Cette méthylation se produit à un degré bien moindre chez les autres espèces étudiées, ce qui explique la différence dans le rapport entre l'activité de la mercaptopurine et celle de la thioguanine chez les diverses espèces.

RÉFÉRENCES

1. Allan PW, Bennett LL. 6-Methylthioguanilyc acid, a metabolite of 6-Thioguanine. *Biochemical Pharmacology* 1971; 20:847-852.
2. Berlin NI (animateur). Folic Acid Antagonists: Effects on the cell and the patient; Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. *Ann Int Med*, déc. 1963; 59(6): 931-956.
3. Broxson EM, Wong R, Laya BF, Stork LC. Portal hypertension (PH) develops in a subset of children treated with maintenance oral 6 thioguanine (TG) for standard acute risk acute lymphoblastic leukaemia (SR-ALL). *Blood* 2001; 98(11 part 1): 113a.
4. Carey RW (pour le "Acute Leukemia Group B"). Comparative study of cytosine arabinoside (CA) therapy alone and combined with thioguanine (TG) mercaptopurine (MP) or daunomycin (DN) in acute myelocytic leukemia (AML). *Proc Amer Assoc Cancer Research* 1970; vol. 11, (résumés).
5. Dameshek W, Schwartz R. Treatment of certain "autoimmune" diseases with antimetabolites, a preliminary report. *Trans Assoc Am Phys* 1960; 73: 113.
6. Demis DJ, Brown CS, Crosby WH. Thioguanine in the treatment of certain autoimmune, immunologic and related diseases. *Am J Med*, août 1964; 37: 195.
7. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, *et al.* 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003; 125(2):298-303.
8. Eisen B, Demis DJ, Crosby WH. Thioguanine therapy: Systemic lupus erythematosus, atopic dermatitis and other non-malignant diseases. *JAMA*, 10 mars 1962; 179: 789-791.
9. Elion GB, Callahan SW, Hitchings GH, Rundles RW. The metabolism of 2-amino-6-[1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl]thio] purine (B.W. 57-323) in man. *Cancer Chemotherapy Reports*, juillet 1960; 8: 47.
10. Elion GB, Callahan SW, Hitchings GH, Rundles RW, Lazlo J. Experimental, clinical and metabolic studies of thiopurines. *Cancer Chemotherapy Reports*, février 1962; 16: 197.
11. Elion GB. Biochemistry and pharmacology of purine analogues. *Federation Proceedings* 1967; 26(3): 898-904.
12. Erb N, Harms D, Janka-Scaub G. Pharmacokinetics and Metabolism of Tiopurines in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving 6-Thioguanine versus 6-Mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42: 266-72

13. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. *J. Pediatric* 1991; 119(6):985-9.
14. Gee TS, Yu KP, Clarkson BD. Treatment of adult acute leukemia with Arabinosylcytosine and Thioguanine. *Cancer*, mai 1969; 23(5): 1019-1032.
15. Gee TS, Dowling MD, Clarkson BD. Combination therapy with Arabinosyl-cytosine (ARA-C) and 6-Thioguanine (TG) in adult patients with the acute leukemic phase of lymphosarcoma (LSA) or reticulum cell sarcoma (RCS). Conférence donnée lors du XIII^e International Congress of Hematology, Munich, du 2 au 8 août 1970.
16. Goodman HC (animateur), NIH Clinical Staff Conference. Current studies on the effect of antimetabolites in nephrosis, other non-neoplastic diseases, and experimental animals. *Ann Int Med*, sept. 1963; 59: 388-407.
17. Guyer RJ, Winfield DA, Shahani RT, Blackburn EK. Combination chemotherapy in acute myeloblastic leukemia. *BMJ*, 23 janvier 1971: 231-232. (lettre au rédacteur en chef).
18. Haghbin M, Tan C, Gee T *et al.* Sequential intensive drug therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and leukosarcoma. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, avril 1971; 21: 31.
19. Herrlinger KR, Deibert P, Schwab M, Kreisel W, Fischer C, Fellermann K, *et al.* Remission maintenance by thioguanine in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(12):1459-1464.
20. Huguley Jr CM, Grizzle J, Rundles RW, Bell WN, Corley Jr CC, Frommeyer Jr WR, *et al.* Comparison of 6-mercaptopurine and Busulfan in chronic granulocytic leukemia. *Blood*, janvier 1963; 21: 89.
21. Krakoff IH, Ellison RR, Tan CTC. Clinical evaluation of Thioguanosine. *Cancer Research* 1961; 21: 1015-1019.
22. Krivoy N, Raz R, Carter A and Alroy G. Reversible hepatic veno-occlusive disease and 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1982; 96(6 PT 1):788.
23. Larrey D, Freneaux E, Berson A, Babany G, Degott C, Valla D *et al.* Peliosis hepatitis induced by 6-thioguanine administration. *Gut* 1988;29(9):1265-1269.
24. Lennard L, Gibson BES, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch dis child* 1993; 69:577-579.

25. Lennard L, Lewis IJ, Michelagnoli M, Lilleyman JS. Thiopurine methyltransferase deficiency in childhood lymphoblastic leukemia: 6-mercaptopurine dosage strategies. *Medical and Pediatric Oncology* 1997;29(4):252-5.
26. LePage GA, Whitecar JP. Pharmacology of 6-Thioguanine in man. *Cancer Research*, novembre 1971; 31: 1627-1631.
27. Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, Otterness DM, Lennard L, Weinshilboum RM, *et al.* Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: A possible drug-drug interaction. *Clin Pharm Ther* 1997; 62:464-75.
28. Merino JM, Casanova F, Saez-Royuela F, Velasco A, Gonzalez JB, Veno-occlusive disease of the liver associated with thiopurines in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(5):429-431.
29. Rulyak SJ, Saunders MD, Lee SD. Hepatotoxicity associated with 6-thioguanine therapy for Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(3):234-237.
30. Schwartz R, Dameshek W. The treatment of autoimmune hemolytic anemia with 6-mercaptopurine and Thioguanine. *Blood*, avril 1962; 19: 483.
31. Shepherd PC, Fooks J, Gray R, Allan NC. Thioguanine used in maintenance therapy of chronic myeloid leukemia causes non-cirrhotic portal hypertension. Results from MRC CML. II Trial comparing busulfan with busulfan and thioguanine. *Br J Haematol* 1991; 79(2):185-192.
32. Stoneham S, Lennard L, Coen P, Lilleyman J, Saha V. Veno-occlusive disease in patients receiving thiopurines during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003; 123(1): 100-2.
33. Stork LC, Erdman G, Adamson P, Bostrom B, Matloub Y.H., Holcermberg I, *et al.* Oral thioguanine (TG) causes relatively mild and reversible hepatic venoocclusive disease (VOD). *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 20(4):672.
34. Stork LC, Sather H, Hutchinson RJ, Broxson EH, Matloub Y, Yanofsky R *et al.* Comparison of Mercaptopurine (MP) with Thioguanine (TG) and IT Methotrexate (ITM) with IT "Triples" (ITT) in Children with SR-ALL: Results of CCG-1952. American Society of Hematology Meeting 2002; résumé 585.
35. Stork LC, Broxson EH, Sather H, Gaynon P, Matloub Y, Yanofsky R, *et al.* Oral 6-thioguanine causes late-onset splenomegaly and portalhypertension in a subset of children with acute lymphoblastic leukemia. En préparation 2003.
36. Thiersch JB. Effect of 2-6 Diamino-purine (2-6 DP): 6 Chlorpurine(CIP) and Thioguanine (ThG) on Rat Litter *in utero*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 94:40-43.

37. Venditti JM, Frei E, Goldin A. The effectiveness of 2-amino-6[(1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl)thio] purine against transplantable mouse leukemia. *Cancer Chemotherapy Reports*, juillet 1960; 8: 44.
38. Vora AJ, Mitchell C, Kinsey S, Richards S, Eden T, Lilleyman J *et al.* Thioguanine-Related Venous Occlusive Disease (VOD) of the Liver in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Report from United Kingdom Medical Research Council (UK MRC) Trial ALL97. American Society of Hematology Meeting 2002; résumé 126.
39. Wasser J.S. and Coleman M. Leukaemia chemotherapy and centrilobular hepatic necrosis. *Annals of Internal Medicine* 1977; 86:508-509.
40. Weiss HJ, Demis DJ, Elgart ML, Browin CS, Crosby WH. Treatment of two cases of hyperglobulenemic purpura with Thioguanine. *New England J Med*, 4 avril 1963; 268: 753-756.
41. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, *et al.* Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126:608-614.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr LANVIS® Thioguanine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de LANVIS®, pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LANVIS®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- LANVIS® est utilisé pour le traitement de la leucémie aiguë (un cancer du sang et de la moelle osseuse).
- LANVIS® est aussi utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (granulocytaire, myélogène) : une maladie qui progresse lentement et qui est caractérisée par une trop grande production de globules blancs dans la moelle osseuse.

Les effets de ce médicament :

LANVIS® est un médicament cytotoxique (qui détruit les cellules cancéreuses). On l'utilise pour traiter certaines formes de cancer.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas LANVIS® si :

- votre maladie a déjà démontré une résistance à LANVIS®;
- vous avez déjà eu une hypersensibilité (une réaction allergique sévère) à tout ingrédient de LANVIS®.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux de LANVIS® est la thioguanine.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les ingrédients non médicamenteux de LANVIS® sont les suivants : acide stéarique, amidon de pomme de terre, gomme acacia, lactose et stéarate de magnésium.

La présentation :

LANVIS® est disponible en comprimés de 40 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LANVIS® est un médicament puissant et il ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie anticancéreuse.

LANVIS® n'est pas recommandé comme traitement d'entretien ou traitement continu similaire au long cours.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LANVIS® si :

- vous avez déjà démontré une hypersensibilité (une réaction allergique) à tout ingrédient de LANVIS®;
- vous êtes enceinte ou susceptible de tomber enceinte;
- vous allaitez;
- vous avez été vacciné ou avez l'intention de vous faire vacciner avec un vaccin vivant;
- les résultats de votre analyse de sang révèlent que vous ne pouvez pas recevoir LANVIS® (si c'est le cas, vous serez informé par votre médecin);
- vous avez une maladie rénale;
- vous avez des problèmes de foie.

LANVIS® n'est pas recommandé comme traitement d'entretien ou traitement continu au long cours.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pour que le médecin puisse vous offrir le meilleur traitement possible, il est important que vous l'informiez de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance.

Il existe généralement une résistance croisée complète entre PURINETHOL (mercaptopurine) et LANVIS®.

Utilisez avec prudence les dérivés de l'acide aminosalicyle (antibactériens), p. ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine, si vous les prenez en même temps que LANVIS®.

Si votre système immunitaire est affaibli, vous ne devez pas recevoir un vaccin à virus vivant.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin vous indiquera quelle dose de LANVIS® vous devez prendre et à quelle fréquence. La dose initiale habituelle est d'environ 2 mg/kg de poids corporel/jour par voie orale. La dose peut être augmentée avec prudence (à 3 mg/kg/jour) après 4 semaines.

Surdose :

Si par accident, vous prenez une dose plus forte que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou l'urgence de l'hôpital ou encore le centre antipoisons le plus proche.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Vous pourriez avoir les effets secondaires suivants pendant le traitement par LANVIS® :

- Baisse du nombre de globules blancs. Vous seriez alors plus à risque d'infection. Lavez-vous souvent les mains, maintenez une bonne hygiène dentaire, soyez propre et tenez-vous loin des personnes malades. Appelez votre médecin ou votre infirmière si vous avez la fièvre ou si vous avez des symptômes qui ressemblent aux symptômes de la grippe.
- Baisse du nombre de globules rouges. Vous pourriez alors ressentir de la fatigue ou être pâle. Prenez du repos si nécessaire. Parlez à votre médecin ou à votre infirmière si votre état empire.
- Baisse du nombre de plaquettes. Les plaquettes sont de petits morceaux de cellules qui aident votre sang à coaguler après une blessure. Lorsque votre taux de plaquettes est faible, vous avez tendance à saigner plus facilement et à avoir des bleus. Évitez de vous cogner ou de vous couper. Mouchez-vous doucement. Évitez la constipation. Brossez-vous les dents délicatement avec une brosse à dents souple. Évitez les produits contenant de l'aspirine ou de l'ibuprofène. Appelez immédiatement votre médecin si vous remarquez du sang dans votre urine, si vos selles sont noires, si vous avez beaucoup de bleus ou si vous avez de petits points rouges sur la peau.
- Élévation des enzymes de foie et/ou de la bilirubine. Votre peau pourrait prendre une coloration jaunâtre. Si c'est le cas, appelez votre médecin.
- Augmentation de l'acide urique. Cela pourrait causer des symptômes comme ceux de la goutte (douleurs aux articulations).
- Perte d'appétit. Essayez de prendre plusieurs petits repas dans la journée.
- Nausées et vomissements. Parlez à votre médecin, à votre infirmière ou au pharmacien. Prenez de petits repas. Buvez beaucoup de liquides.
- Bouche et gorge enflées. Appelez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas, contactez immédiatement votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si LANVIS® cause un effet inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Des précautions doivent être prises pour ne pas se contaminer les mains ni inhaler le médicament lorsqu'on manipule ou lorsqu'on divise les comprimés en deux.

Les comprimés doivent être retournés au fabricant pour y être détruits. Il faut prendre des précautions adéquates pour le conditionnement de ces substances durant le transport.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : (866) 234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : (866) 678-6789
 par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas que ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être nocif à cette personne, même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'éclaircissements, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Comme vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce feuillet, **ne le jetez pas** avant d'avoir terminé votre traitement.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,
 GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga (Ontario)
 L5N 6L4
 1 800 387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : June 27, 2006

©2006 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
 ®LANVIS est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.