

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thioguanin "Aspen" 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 40 mg Thioguanin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 150 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß bis beige-farbene bikonvexe Tabletten mit einer angedeuteten Bruchrille. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „T40“.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Induktion, Konsolidierung und Intensivierung bei der akuten myeloischen Leukämie (AML)
- Induktion und Intensivierung bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL)

Thioguanin wird in der Regel nicht in Form einer Monotherapie eingesetzt, sondern vorrangig als Kombinationstherapeutikum mit anderen Zytostatika angewendet.

Thioguanin wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Thioguanin kann in jedem Behandlungsstadium vor der Erhaltungstherapie in Kurzzeitzyklen verabreicht werden, d.h. zur Induktion, Konsolidierung und Intensivierung. Für die Erhaltungstherapie oder vergleichbare, kontinuierliche Langzeitbehandlungen ist Thioguanin hingegen aufgrund des hohen Risikos einer Lebertoxizität nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

Thioguanin ist eine zytotoxische Substanz und soll deshalb nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Dosierung

Die Dosis von Thioguanin richtet sich nach Art und Dosis der anderen Zytostatika, die im Rahmen der Kombinationstherapie des jeweiligen Behandlungsprotokolls verabreicht werden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche mit entsprechender Anpassung an die Körperoberfläche.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Induktionstherapie:

Die übliche Tioguanin-Dosis beträgt 100 mg/m² alle 12 Stunden, die Anzahl der Therapietage richtet sich nach dem jeweiligen Behandlungsprotokoll.

Konsolidierung/Intensivierung:

Die Behandlungsdauer und die Dosierung richten sich nach dem gewählten Therapieprotokoll.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Induktion/Intensivierung:

Üblicherweise beträgt die Dosierung 60 mg/m²/Tag, die Anzahl der Therapietage richtet sich nach dem jeweiligen Behandlungsprotokoll.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind Dosierungen wie bei Erwachsenen üblich, mit entsprechender Anpassung an die Körperoberfläche.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Aus der klinischen Erfahrung zeigt sich kein Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten. Es soll vorsichtig am unteren Ende der Dosierungsskala dosiert werden, unter Berücksichtigung der erhöhten Häufigkeit von verminderter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und allfälliger Begleiterkrankungen und -therapien.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion erforderlich.

Patienten mit TPMT-Mangel

Bei Patienten mit erblich-bedingter geringer oder fehlender Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität besteht ein höheres Risiko für eine schwerwiegende Tioguanin-Toxizität bei konventioneller Dosierung von Tioguanin, und bei ihnen ist im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduktion erforderlich. Die optimale Anfangsdosis für Patienten, die homozygot für einen TPMT-Mangel sind, wurde bislang nicht ermittelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die meisten Patienten, die heterozygot für einen TPMT-Mangel sind, vertragen die empfohlene Tioguanin-Dosis, für manche Patienten kann jedoch eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Genotypische und phänotypische Tests auf TPMT sind verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Eine Dosisreduktion soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Betracht gezogen werden.

Patienten mit NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutierten NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Tioguanin-Toxizität. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.4).

Vor dem Beginn der Behandlung mit Tioguanin kann eine Genotypisierung zur Bestimmung der NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tioguanin wird mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder Erbrechen können die Resorption und damit den Plasmaspiegel des Tioguanins vermindern. Tioguanin kann sowohl als tägliche Einmaldosis als auch in aufgeteilten Tagesdosen verabreicht werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der gewählten Kombinationstherapie.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Im Hinblick auf die schwerwiegenden Indikationen gibt es für Thioguanin "Aspen" keine weiteren absoluten Kontraindikationen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Tioguanin sollte nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Regelmäßige Blutuntersuchungen und Überwachung der Nieren- und Leberfunktion sind notwendig.

Impfungen

Während einer Therapie mit Tioguanin durchgeführte Impfungen können aufgrund der Immunsuppression in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Keinesfalls sollten Patienten, die sich in der Remission befinden, vor Ablauf von mindestens 3 Monaten nach Ende ihrer Chemotherapie Lebendimpfstoffe erhalten.

Hepatische Wirkungen

Nicht empfohlen wird Tioguanin für die Erhaltungstherapie oder für ähnlich langfristige, kontinuierliche Therapien, aufgrund des hohen Risikos einer Lebertoxizität im Zusammenhang mit Gefäßendothelialschäden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Diese Lebertoxizität wird bei einem großen Anteil von Kindern beobachtet, die Tioguanin als Teil einer Erhaltungstherapie für akute lymphatische Leukämie erhalten und bei anderen Erkrankungen im Zusammenhang mit einem kontinuierlichen Gebrauch von Tioguanin. Bei männlichen Patienten ist diese Lebertoxizität besonders prävalent. Lebertoxizität präsentiert sich üblicherweise als klinisches Syndrom einer Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) (Hyperbilirubinämie, schmerzhafte Hepatomegalie, Gewichtszunahme aufgrund Flüssigkeitsansammlung und Aszites) oder durch Anzeichen einer portalen Hypertension (Splenomegalie, Thrombozytopenie und Oesophagusvarizen). Histopathologische Merkmale dieser Toxizität schließen hepatoportale Sklerose, noduläre regenerative Hyperplasie, Peliosis hepatis und periportale Fibrose ein. Die Therapie mit Tioguanin muss bei Patienten mit Zeichen einer Lebertoxizität abgebrochen werden. Nach Abbruch der Therapie wurde ein Rückgang der Lebertoxizität beobachtet.

Überwachung

Patienten müssen während der Therapie sorgfältig überwacht werden, einschließlich Blutbild und wöchentlichen Leberfunktionstests. Frühe Hinweise auf eine Lebertoxizität sind Anzeichen einer portalen Hypertension wie unverhältnismäßige Thrombozytopenie mit Neutropenie und Splenomegalie. Über eine Erhöhung der Leberenzyme ist bei der Lebertoxizität berichtet worden, muss aber nicht immer vorkommen.

Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Da keine Untersuchungen an Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen, sollte Tioguanin nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion soll eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Wirkungen

Tioguanin wirkt myelosuppressiv und führt zu Leukozytopenie und Thrombozytopenie (siehe hepatische Wirkungen). Seltener wurde über Anämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Zu Beginn der Remission bei AML durchlaufen die Patienten häufig eine Phase relativer Knochenmarksaplasie, und es ist wichtig, dass angemessene unterstützende Vorkehrungen zur Verfügung stehen. Daher ist auch Vorsorge gegen Infektionen zu treffen.

Patienten, die mit myelosuppressiven Chemotherapeutika behandelt werden, sind für eine Reihe von Infektionen besonders anfällig. Während der Behandlung mit Tioguanin sind die Patienten deshalb sorgfältig hinsichtlich Infektionen zu überwachen.

Patienten, die mit Tioguanin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika behandelt wurden, wiesen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, bakterielle und Pilzinfektionen auf, darunter auch schwere oder atypische Infektionen. Die Infektionskrankheit und Komplikationen können bei diesen Patienten schwerer sein als bei nicht behandelten Patienten.

Zwischen Mercaptopurin und Tioguanin besteht im Allgemeinen eine Kreuzresistenz. Daher ist nicht zu erwarten, dass Patienten mit einem Tumor, der gegenüber einem der beiden Präparate resistent ist, auf das andere Präparat ansprechen werden.

Überwachung

Während der Behandlung muss das Blutbild häufig kontrolliert werden, besonders bei Patienten mit bereits vorhandener, nicht durch die Grunderkrankung hervorgerufener, Knochenmarkssuppression. Bei den ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sollte die Therapie vorübergehend unterbrochen werden, da mit einer weiteren Abnahme der Blutzellen auch nach dem Absetzen von Tioguanin zu rechnen ist. Bei rechtzeitigem Absetzen ist die Knochenmarkssuppression reversibel.

Harnsäure

Aufgrund des Zellzerfalls ist besonders während der Induktionstherapie mit einem starken Anstieg der Harnsäureproduktion zu rechnen (sek. Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie), gefolgt von erhöhten Harnsäurewerten im Blut und Urin, verbunden mit dem Risiko einer Harnsäurenephropathie (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten die Harnsäurespiegel in Serum und Harn laufend kontrolliert und – falls erforderlich – eine harnsäuresenkende Therapie mit Allopurinol eingeleitet werden. Eine Verringerung der Tioguanin-Dosis ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

TPMT-Mangel

Bei Patienten mit einem erblichen Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Mangel besteht ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen. Diese neigen dazu, nach Beginn der Behandlung mit Tioguanin eine schnell voranschreitende Myelosuppression zu entwickeln.

Besondere Vorsicht ist daher angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, die das TPMT-Enzym hemmen, da diese den myelosuppressiven Effekt verstärken können.

Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an, jedoch können diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren. Daher ist eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutierten NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Tioguanin-Toxizität, wie eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C>T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10 % bei Ostasiaten, 4 % bei hispanischer Bevölkerung, 0,2 % bei Europäern und 0 % bei Afrikanern. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Lesch-Nyhan-Syndrom

Ein Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT-Mangel, Lesch-Nyhan-Syndrom) kann dazu führen, dass bei diesen Patienten Tioguanin keine Wirkung zeigt, da dieses Enzym die Umwandlung von Tioguanin in Tioguaninribonukleotid (wirksamer Hauptmetabolit) katalysiert. Die Anwendung von Tioguanin ist daher bei diesen Patienten nicht zu empfehlen.

UV-Exposition

Patienten, die mit Tioguanin behandelt werden, sind lichtempfindlicher. Die Einwirkung von Sonnenlicht und UV-Strahlung sollte begrenzt werden, und den Patienten sollte das Tragen schützender Kleidung und die Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor empfohlen werden.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Tioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen. Es müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Tioguanin erhält. Männer sollten während der Behandlung und bis 6 Monate danach keine Kinder zeugen. Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie wird eine genetische Beratung empfohlen. (siehe Abschnitt 4.6).

Lactose-Intoleranz

Patienten mit Lactose-Intoleranz sollten darauf hingewiesen werden, dass Tioguanin „Aspen“ eine geringe Menge Lactose enthält. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen myelotoxisch wirkenden Substanzen oder Bestrahlung ist das Risiko einer Knochenmarksdepression erhöht.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tioguanin und Busulfan wurde die Entwicklung von nodulärer Hyperplasie der Leber, portaler Hypertension und Oesophagusvarizen beobachtet.

Im Gegensatz zu Mercaptopurin oder Azathioprin führt die gleichzeitige Gabe von Tioguanin mit Allopurinol (zur Unterdrückung der Harnsäurebildung) zu keinen klinisch relevanten Wechselwirkungen. Eine Verringerung der Tioguanin-Dosis ist daher nicht erforderlich.

Es gibt Hinweise *in vitro*, dass Aminosalicylsäurederivate, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) hemmen. Daher sollten Aminosalicylsäurederivate mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Tioguanin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren, aber es könnten bei der Anwendung in der Schwangerschaft schwerwiegende kongenitale Missbildungen auftreten. Wie andere zytotoxische Arzneimittel besitzt Tioguanin eine potenzielle teratogene Wirkung, welche auch in Tierversuchen nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft, speziell im ersten Trimenon, soll das Arzneimittel nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der therapeutische Nutzen für die Schwangere rechtfertigt das Risiko für den Fötus.

Frauen sollen während der Behandlung nicht schwanger werden. Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Tioguanin behandelt wird.

Tritt während der Behandlung mit Tioguanin eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tioguanin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher darf während der Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

In Einzelfällen wurde von Kindern mit kongenitalen Missbildungen berichtet, deren Väter vor Zeugung eine Kombinationstherapie mit Tioguanin bereits abgeschlossen hatten. Männer sollen während der Behandlung und bis 6 Monate danach keine Kinder zeugen.

Während der Therapie mit Tioguanin in Kombination mit anderen Zytostatika wurden Amenorrhöen und Azoospermien beschrieben, wobei deren Auftreten nicht auf Tioguanin allein zurückgeführt werden kann.

Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie wird eine genetische Beratung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Tioguanin kann indirekt durch Übelkeit und Erbrechen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen.

4.8 Nebenwirkungen

Für Tioguanin existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Da Tioguanin üblicherweise in Kombinations-Chemotherapieschemata eingesetzt wird, ist die eindeutige Zuordnung von Nebenwirkungen zu Tioguanin nicht immer möglich.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ^a	Sehr häufig	Knochenmarksaplasie (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	gastrointestinale Erkrankung, einschließlich Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Stomatitis
	Selten	Nekrotisierende Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen ^a	Sehr häufig	Leberkrankheit mit Venenokklusion: Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie, Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsretention und Aszites

		Portale Hypertonie: Splenomegalie, Oesophagusvarizen und Thrombozytopenie Erhöhte Leberenzyme, erhöhte alkalische Phosphatase und erhöhte Gamma-Glutamyltransferase im Blut, Ikterus, portale Fibrose, noduläre regenerative Hyperplasie, Peliosis hepatitis
	Häufig	Leberkrankheit mit Venenokklusion während Kurzzeittherapiezyklen
	Selten	Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Photosensitivität (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hyperurikosurie und Harnsäure-Nephropathie (siehe Abschnitt 4.4)

^a siehe Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Ereignisse:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine Knochenmarkssuppression kann zu Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder zu Anämie führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Lebertoxizität im Zusammenhang mit vaskulären Endothelschäden tritt sehr häufig auf, wenn Tioguanin zur Erhaltungstherapie oder vergleichbarer, kontinuierlicher Langzeittherapie angewendet wird, was daher nicht zu empfehlen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In sehr seltenen Fällen wurde über zentrilobuläre Lebernekrose berichtet, darunter bei Patienten, die eine Kombinationschemotherapie, orale Kontrazeptiva und hochdosiertes Tioguanin erhielten und Alkohol konsumierten.

Leberfunktionsstörungen und Ikterus können sich nach Absetzen der Therapie zurückbilden. Eine Leberkrankheit mit Venenokklusion ist nach Abbruch der Chemotherapie meist reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung ist mit Auswirkungen auf das Knochenmark und das Blutbild zu rechnen. Allerdings ist das Risiko einer Knochenmarksdepression bei chronischer Überdosierung größer als bei der Einnahme einer überhöhten Einzeldosis.

Therapie

Da kein Antidot zu Tioguanin bekannt ist, ist das Blutbild sorgfältig zu überwachen und - falls erforderlich - supportive Allgemeinmaßnahmen in Verbindung mit Bluttransfusionen durchzuführen. Die weitere Behandlung sollte anhand der klinischen Indikationen oder, falls verfügbar, gemäß den Empfehlungen der nationalen Vergiftungszentrale erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Antimetaboliten, Purin-Analoga
ATC-Code: L01BB03

Wirkmechanismus

Tioguanin ist ein Sulfhydryl-Analogon von Guanin und verhält sich als Purin-Antimetabolit. Tioguanin-Metabolite hemmen die *de-novo*-Purinsynthese und Purinnukleotid-Interkonversionen. Ferner wird Tioguanin in Nukleinsäuren eingebaut und der Einbau in die DNA (Desoxyribonukleinsäure) wird für die Zytotoxizität von Tioguanin mit verantwortlich gemacht. Es resultiert eine antiproliferative Wirkung auf die sich besonders rasch teilenden Tumorzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zwischen Mercaptopurin und Tioguanin besteht im Allgemeinen eine Kreuzresistenz. Daher ist nicht zu erwarten, dass Patienten mit einem Tumor, der gegenüber einem der beiden Präparate resistent ist, auf das andere Präparat ansprechen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In Studien mit radioaktiv markiertem Tioguanin wurden nach oraler Verabreichung maximale Blutspiegel (Gesamt-Radioaktivität) im Plasma nach 8 bis 10 Stunden gefunden, die danach langsam wieder abfielen. In späteren Studien wurde nach intravenöser Gabe während mindestens der ersten 8 Stunden Tioguanin als hauptsächliches Thiopurin mittels HPLC gefunden. Maximale Plasmaspiegel von 61 bis 118 Nanomol (nmol)/ml wurden nach intravenöser Verabreichung von 1 bis 1,2 g Tioguanin/m² Körperoberfläche erreicht. Die Plasmaspiegel fielen biexponentiell mit einer initialen von 3 und einer terminalen Halbwertszeit von 5,9 Stunden ab. Nach oraler Gabe von 100 mg/m² wurden maximale Konzentrationen im Plasma nach 2 bis 4 Stunden in der Größenordnung von 0,03 bis 0,94 nmol/ml mittels HPLC gemessen. Die Plasmaspiegel werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder bei Auftreten von Erbrechen verringert.

Verteilung

In der wissenschaftlichen Literatur stehen begrenzte Daten zur Verteilung von Tioguanin im Menschen zur Verfügung. Tioguanin tritt nach kontinuierlicher Verabreichung als i.v.-Infusion bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie nach Dosen von 20 mg/m²/h über 24 Stunden in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) über.

Biotransformation

Tioguanin wird *in vivo* extensiv metabolisiert.

Die folgenden vier verschiedenen Enzyme sind für die Verstoffwechslung von Tioguanin verantwortlich: die Hypoxanthin-(Guanin)-Phosphoribosyltransferase (H(G)PRT), die Tioguanin zu Thioguanosin-Monophosphat (6-TGMP) konvertiert, welches durch Proteinkinasen in die aktiven Wirkstoffe, Tioguanin-Nukleotide (6-TGN), umgewandelt wird; TPMT, welches sowohl Tioguanin zu 6-Methylguanin (6-MTG, inaktiver Metabolit) als auch 6-TGMP zu 6-Methyl-TGMP (ein inaktiver Metabolit) umwandelt, sowie die Xanthinoxidase (XDH oder XO) und die Aldehydoxidase (AO), welche ebenfalls Tioguanin in inaktive Metabolite umwandeln. Tioguanin wird zunächst durch die

Guanindesaminase (GDA) zu 6-Thioxanthin (6-TX) desaminiert, was zum Substrat für die XDH-katalysierte Bildung von 6-Thioharnsäure wird.

Elimination

Tioguanin wird über die Nieren nahezu vollständig in Form von Metaboliten ausgeschieden; die im Urin festgestellte Menge an Tioguanin ist vernachlässigbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität und Karzinogenität

Aufgrund seiner Wirkung auf die zelluläre DNS besitzt Tioguanin eine potenziell mutagene und karzinogene Wirkung. Das theoretische Risiko einer Karzinogenese ist bei der Behandlung mit Tioguanin daher in Betracht zu ziehen.

Reproduktionstoxizität

Im Tierversuch zeigte Tioguanin bei Ratten teratogene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Kartoffelstärke
Gummi arabicum
Stearinsäure
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Aus Thioguanin "Aspen"-Tabletten hergestellte Suspensionen (siehe Abschnitt 6.6) sind zur sofortigen Anwendung bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit kindersicherem Verschluss aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) / Polypropylen zu 25 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Tioguanin sollen die Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika beachtet werden. Die Betreuungspersonen sollen entsprechende Schutzmaßnahmen einhalten (Haut-, Augen- und Atemwegsschutz), damit ein Hautkontakt oder das Einatmen von Tablettenstaub ausgeschlossen wird. Dies ist besonders wichtig beim Brechen von Tabletten.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytostatika zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 16.354

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.11.1978

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept – und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten