

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thioguanin-Aspen
40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 40 mg Thioguanin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Thioguanin-Aspen sind weiße bis beigefarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchrille und Prägung „T40“ auf der Oberseite, ohne Bruchrille und Prägung auf der Unterseite.

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

Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).

Konsolidierungs-/Intensivierungsphase der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die folgenden Dosierungsempfehlungen stellen nur allgemeine Richtlinien dar. Diese Empfehlungen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche, mit entsprechenden Dosiskorrekturen auf Basis der Körperoberfläche.

Thioguanin kann in jedem Stadium vor der Erhaltungstherapie in kurzen Zyklen angewendet werden, z. B. zur Induktion, Konsolidierung oder Intensivierung. Die Anwendung während der Erhaltungstherapie oder einer ähnlichen, kontinuierlichen Langzeittherapie wird aber wegen dem hohen Risiko der Lebertoxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Die Dosis von Thioguanin richtet sich nach Art und Dosis der anderen Zytostatika, die im Rahmen der Kombinationstherapie im Rahmen des jeweiligen Behandlungsprotokolls verabreicht werden. Für weitergehende Informationen sollten die entsprechenden Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute myeloische Leukämie (AML)

- Induktionstherapie: Üblicherweise wird Thioguanin im Rahmen des sog. TAD-Schemas, bestehend aus Thioguanin, Ara-C (Cytarabin) und Daunorubicin, verabreicht. Die übliche Thioguanin-Dosis beträgt 100 mg/m² alle 12 Stunden, die

Anzahl der Therapietage richtet sich nach dem jeweiligen Behandlungsprotokoll.

- Konsolidierung:** Üblicherweise wird Thioguanin erneut im Rahmen des TAD-Schemas verabreicht. Die optimale Zahl an Zyklen wurde noch nicht bestimmt. Einzelheiten über die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten sollten der entsprechenden Literatur entnommen werden.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Es gibt keine besonderen Empfehlungen für die Dosierung bei älteren Patienten (siehe *Leber- und Nierenfunktionsstörungen*). Sie erhalten üblicherweise Dosierungen wie oben erwähnt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Patienten mit TPMT-Mangel

Die meisten Patienten mit einem Mangel an heterozygoter Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT) können die empfohlene Thioguanin-Dosis vertragen; die optimale Startdosis für Patienten mit homozygotem Mangel wurde bisher aber nicht festgestellt. Bei Patienten mit vererblichem TPMT-Mangel sollte deshalb eine Dosisverminderung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit NUDT15 Variante

Patienten mit einem vererbten mutierten NUDT15 Gen besitzen bereits bei üblichen Dosierungen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Thiopurin-Toxizität, wie frühe Leukopenie und Alopezie. Dies erfordert in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Patienten asiatischer Herkunft tragen ein besonderes Risiko, aufgrund der erhöhten Häufigkeit des Auftretens dieser Mutation in dieser Population. Die optimale Anfangsdosis für heterozygot oder homozygot defiziente Patienten wurde nicht untersucht.

Vor Einleitung einer Thiopurin-Therapie sollten genotypische und phänotypische Tests auf NUDT15 Varianten in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Thiopurin-bedingter schwerer Leukopenie und Alopezie, vor allem in der asiatischen Population, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Thioguanin wird mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder Erbrechen können die Resorption und damit den Plasmaspiegel des Thioguanins vermindern. Thioguanin 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Thioguanin sollte nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion sind erforderlich.

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Patienten in Remission sollten auf keinen Fall früher als 3 Monate nach Abschluss der Chemotherapie mit Lebendimpfstoffen behandelt werden.

Hepatische Wirkungen

AUFGRUND DES HOHEN RISIKOS FÜR EINE LEBERTOXIZITÄT VERBUNDEN MIT VASKULÄRER ENDOTHELSCHÄDIGUNG WIRD THIOGUANIN NICHT ALS ERHALTUNGSTHERAPIE ODER FÜR VERGLEICHBARE LANGZEIT-DAUERBEHANDLUNGEN EMPFOHLEN (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Diese Lebertoxizität wurde bei einem hohen Anteil an Kindern und Jugendlichen, die Thioguanin im Rahmen der Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie erhalten haben, sowie bei anderen mit der kontinuierlichen Anwendung von Thioguanin verbundenen Erkrankungen beobachtet. Diese Lebertoxizität ist bei männlichen Patienten besonders prävalent. Die Lebertoxizität manifestiert sich in der Regel als das klinische Syndrom der venösen okklusiven Leberkrankheit (Hyperbilirubinämie, palpationsempfindliche Hepatomegalie, Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsretention und Aszites) oder durch die Anzeichen einer portalen Hypertension (Splenomegalie, Thrombozytopenie sowie Ösophagusvarizen). Zu den mit dieser Toxizität assoziierten histopathologischen Merkmalen zählen hepatoportale Sklerose, noduläre regenerative Hyperplasie, Peliosis hepatitis und periportale Fibrose.

Die Thioguanin-Therapie muss bei Patienten mit Hinweis auf eine Lebertoxizität abgesetzt werden, da über eine Rückbildung der Anzeichen und Symptome der Lebertoxizität bei Abbruch der Behandlung berichtet wurde.

Überwachung

Die Patienten müssen während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Dies umfasst u. a. die Erstellung von Blutbildern und wöchentliche Leberfunktions-tests. Zu den frühen Hinweisen auf eine Lebertoxizität zählen die mit einer portalen Hypertension einhergehenden Anzeichen wie z. B. starke Thrombozytopenie mit Neutropenie und Splenomegalie. Ferner wurde in Verbindung mit einer Lebertoxizität über einen Anstieg der Leberenzyme berichtet, der jedoch nicht immer auftritt.

Hämatologische Wirkungen

Die hauptsächliche Nebenwirkung einer Behandlung mit Thioguanin besteht in einer Knochenmarksdepression, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führen kann (siehe hepatische Wirkungen). Seltener wurde über Anämie berichtet. Die Knochenmarksuppression ist reversibel, wenn das Arzneimittel früh genug abgesetzt wird. Während der Einleitung der Remission bei AML durchlaufen die Patienten häufig eine Phase relativer Knochenmarksaplasie, und es ist wichtig, dass angemessene unterstützende Vorkehrungen zur Verfügung stehen.

Patienten, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten, sind besonders anfällig für eine Vielzahl von Infektionen.

Aufgrund des Zellerfalls ist besonders während der Induktionstherapie mit einem starken Anstieg der Harnsäureproduktion zu rechnen (sek. Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie) mit der Folge von erhöhten Harnsäurewerten im Blut und Urin, verbunden mit dem Risiko einer Harnsäurenephropathie (siehe Abschnitt 4.8). Vorbeugend sollte Allopurinol (z. B. Zyloric) gegeben werden. Eine Verringerung der Thioguanin-Dosis ist nicht erforderlich.

• Patienten mit TPMT-Mangel

Patienten mit einem erblichen TPMT-Mangel können ungewöhnlich empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Thioguanin sein und dazu neigen, rasch nach Einleitung der Behandlung mit Thioguanin eine Knochenmarksdepression zu entwickeln. Dieser Effekt kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die TPMT hemmen, wie Olsalazin-, Mesalazin- oder Sulfasalazin-haltige Arzneimittel, verstärkt werden. Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an, obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren konnten. Daher ist eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte nach wie vor erforderlich.

• NUDT15 Mutation

Patienten mit einem vererbten mutierten NUDT15 Gen besitzen bereits bei üblichen Dosierungen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Thiopurin-Toxizität, wie frühe Leukopenie und Alopezie. Dies erfordert in der Regel eine erhebliche Dosisreduktion. Patienten asiatischer Herkunft tragen ein besonderes Risiko, aufgrund der erhöhten Häufigkeit des Auftretens dieser Mutation in dieser Population. Die optimale Anfangsdosis für heterozygot oder homozygot defiziente Patienten wurde nicht untersucht.

Vor Einleitung einer Thiopurin-Therapie sollten genotypische und phänotypische

Tests auf NUDT15 Varianten in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Thiopurin-bedingter schwerer Leukopenie und Alopezie, vor allem in der asiatischen Population, zu reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Überwachung

Da Thioguanin stark myelosuppressiv wirkt, müssen während der Einleitung der Remission häufig große Blutbilder angefertigt werden. Während der Behandlung müssen daher die Patienten, insbesondere solche mit vorbestehender Knochenmarksdepression, die nicht auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen ist, sorgfältig überwacht werden.

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 Thioguanin zu rechnen ist.

Patienten mit myelosuppressiver Chemotherapie sind besonders anfällig für eine Vielzahl von Infektionen. Patienten, die mit Thioguanin 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. Wenn sich der Patient während der Behandlung infiziert, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, die eine antivirale oder antibiotische Therapie und unterstützende Behandlung umfassen können.

Leberfunktionsstörungen

Da keine Untersuchungen an Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, sollte Thioguanin nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Da keine Untersuchungen an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vorliegen, sollte Thioguanin nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Kreuzresistenz

Zwischen Mercaptopurin und Thioguanin liegt im Allgemeinen eine Kreuzresistenz vor. Daher ist nicht davon auszugehen, dass Patienten mit einem gegenüber einer der Substanzen resistenten Tumor auf die andere ansprechen.

Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom

Ein Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT-Mangel, Lesch-Nyhan-Syndrom) kann dazu führen, dass bei diesen Patienten Thioguanin keine Wirkung zeigt, da dieses Enzym die Umwandlung von Thioguanin in Thioguanin-Ribonukleotid (wirksamer Hauptmetabolit) katalysiert.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Thioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen. Männer sollten während der Behandlung und bis 6 Monate danach keine Kinder zeugen. Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie wird eine genetische Beratung empfohlen.

UV-Exposition

Patienten unter Thioguanin-Behandlung sind empfindlicher gegen Sonnenstrahlung. Die Exposition gegenüber Sonnen- und UV-Licht sollte eingeschränkt werden, und den Patienten sollte zum Tragen von Schutzkleidung und zur Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit einem hohen Lichtschutzfaktor geraten werden.

Lactoseintoleranz

Patienten mit Lactoseintoleranz sollten darauf hingewiesen werden, dass Thioguanin Aspen eine geringe Menge Lactose enthält. Patienten mit seltenen hereditären Krankheiten wie Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel 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 Anwendung anderer knochenmarkstoxischer Zytostatika oder Bestrahlung kann es zu einer Verstärkung der Myelotoxizität von Thioguanin kommen.

Bei der Kombination von Thioguanin und Busulfan ist es zu nodulärer Hyperplasie der Leber, portalen Hypertension und Ösophagusvarizen gekommen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Thioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen.

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Thioguanin erhält.

Während der Behandlung mit Thioguanin sollten Frauen nicht schwanger werden. Die Anwendung von Thioguanin-Aspen während der Schwangerschaft sollte möglichst unterbleiben, insbesondere im 1. Trimenon. Die Entscheidung über einen even-

tuellen Schwangerschaftsabbruch oder eine Therapieunterbrechung sollte in jedem Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die behandelte Mutter und des Risikos für das Ungeborene getroffen werden.

Stillzeit

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden, da nicht bekannt ist, ob Thioguanin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten.

Fertilität

In Einzelfällen wurde darüber berichtet, dass männliche Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Zytostatika einschließlich Thioguanin erhalten haben, Kinder mit angeborenen Missbildungen gezeugt haben.

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. Thioguanin kann indirekt durch Übelkeit und Erbrechen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die nachfolgend genannte Konvention wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet: Sehr häufig $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$, $< 10\%$); gelegentlich $\geq 1/1000$, $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); selten $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); sehr selten $< 1/10000$ ($< 0,01\%$).

Siehe Tabelle

Beschreibung von ausgewählten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Die mit vaskulärer Endothelschädigung assoziierte Lebetoxizität tritt sehr häufig auf, wenn Thioguanin als Erhaltungstherapie oder als vergleichbare Langzeit-Dauerbehandlung angewendet wird, wovon daher abgeraten wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Sehr selten: In wenigen Fällen wurde über zentrilobuläre Lebernekrose berichtet, darunter bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, orale Kontrazeptive oder hochdosiertes Thioguanin einnehmen und Alkohol konsumieren.

Es wurden berichtet, dass sich die Anzeichen und Symptome dieser Lebertoxizität nach Absetzen der Kurzzeit-Behandlung oder Langzeit-Dauerbehandlung zurückgebildet haben.

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 bei der folgenden Adresse anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

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.

Behandlung

Da kein Antidot gegen Thioguanin bekannt ist, müssen laufend Blutbildkontrollen durchgeführt und, falls notwendig, gegebenenfalls allgemeine unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusionen eingeleitet werden. Die weitere Behandlung sollte gemäß klinischer Indikation oder ggf. nach den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens/Purinanalogon, ATC-Code: L01BB03.

Wirkungsmechanismus

Thioguanin ist ein Sulfhydryl-Analogon der Purinbase Guanin und verhält sich wie ein Purinantimetabolit. Es wird zu seinem Nucleotid, der Thioguanylsäure, aktiviert. Die Thioguanin-Metaboliten hemmen *de novo* die Purinbiosynthese und Purinnucleotid-Interkonversionen. Ferner wird Thioguanin als 6-Thioguanosinribose-5-phosphat und als 6-Thio-2-desoxy-guanosinribose-5-phosphat in Nucleinsäuren und die DNA (Desoxyribonucleinsäure) eingebaut. Es wird angenommen, dass diese Inkorporierung zur Zytotoxizität von Thioguanin beiträgt. Es resultiert eine antiproliferative Wirkung auf die sich besonders rasch teilenden Tumorzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der Regel besteht eine Kreuzresistenz zwischen Thioguanin und Mercaptopurin, ein Ansprechen eines Patienten, dessen Tumor gegen eine der Substanzen resistent ist, auf die andere ist daher nicht zu erwarten.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkinsuffizienz (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	venöse okklusive Leberkrankheit: Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie, Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsretention und Aszites Portale Hypertension: Splenomegalie, Ösophagusvarizen und Thrombozytopenie Portale Fibrose, noduläre regenerative Hyperplasie, Peliosis hepatitis
	Häufig	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase im Blut, Gelbsucht
	Gelegentlich	venöse okklusive Leberkrankheit bei zyklischer Kurzzeit-Therapie
	Sehr selten	Lebernekrose
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hyperurikosurie und Harnsäurenephropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Photosensibilität (siehe Abschnitt 4.4)

^a siehe Beschreibung von ausgewählten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 20 bis 30 %. In Studien mit radioaktiv markiertem Tioguanin nach oraler Verabreichung wurden 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 6-Thioguanin als hauptsächliches Thiopurin mittels HPLC gefunden. Maximale Plasmaspiegel von 61 bis 118 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

Über die Verteilung von Tioguanin beim Menschen sind nur begrenzte Daten in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar. Bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie tritt Tioguanin nach Verabreichung über eine konstante IV-Infusion bei Dosen von 20 mg/m²/h über 24 Stunden in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) über.

Biotransformation

Tioguanin wird *in vivo* extensiv verstoffwechselt. Die vier verschiedenen für den Tioguanin-Metabolismus verantwortlichen Enzyme lauten wie folgt: Hypoxanthin (Guanin) Phosphoribosyl-Transferase (H(G)PRT), das Tioguanin in Thioguanosin-Monophosphat (6-TGMP) umwandelt, das durch Proteinkinase weiter zu den aktiven Molekülen, Thioguanin-Nukleotiden (6-TGN), metabolisiert wird; TPMT, das Tioguanin in 6-Methylthioguanin (6-MTG, inaktiver Metabolit) und 6-TGMP in 6-Methyl-TGMP (ein inaktiver Metabolit) umwandelt sowie Xanthinoxidase (XDH oder XO) und Aldehydoxidase (AO), die Tioguanin ebenfalls in inaktive Metaboliten umwandeln. Tioguanin wird zunächst durch Guanin-Desaminase (GDA) zu 6-Thioxanthin (6-TX) deaminiert und dies wird zu einem Substrat für XDH-katalysierte Bildung von 6-Thioharnsäure (6-TUA).

Neuere Studien zeigen, dass eine starke Assoziation zwischen der NUDT15-Variante NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (auch bekannt als NUDT15 R139C [rs116855232]), von der angenommen wird, dass sie zu einem Funktionsverlust des NUDT15-Enzyms führt und der durch Thiopurin vermittelten Toxizität wie Leukopenie und Alopezie existiert. Die Häufigkeit von NUDT15 c.415C> T besitzt eine ethnische Variabilität von 9,8 % bei Ostasiaten, 3,9 % bei Hispanos, 0,2 % bei Europäern und 0,0 % bei Afrikanern, was auf ein erhöhtes Risiko für die asiatische Population hinweist. Patienten, die homozygot für NUDT15-Varianten (NUDT15 T-Risiko-Allele) sind, weisen ein

erhöhtes Risiko für eine Thiopurin-Toxizität im Vergleich zu den C-Homozygoten auf.

Reduzierte Thiopurin-Dosen für Patienten, die NUDT15-Varianten tragen, können möglicherweise das Toxizitätsrisiko verringern. Daher sollte vor der Einleitung einer Thiopurin-Therapie eine genotypische Analyse in Betracht gezogen werden, um den NUDT15-Genotyp zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2). Dem verschreibenden Arzt wird empfohlen, basierend auf der Reaktion der Patienten auf die Behandlung und ggf. deren genetischem Profil festzustellen, ob eine Dosisreduktion erforderlich ist. Patienten mit NUDT15- und TPMT-Enzymvarianten sind signifikant weniger tolerant gegenüber Thiopurinen als diejenigen mit Risiko-Allelen in nur einem dieser beiden Gene.

Der genaue Mechanismus der NUDT15-assoziierten Thiopurin-bedingten Toxizität ist nicht bekannt.

Elimination

Über die Nieren werden nur geringe Mengen Tioguanin ausgeschieden, während 25 bis 40 % als 6-Methylthioguanin und 6-Thioharnsäure nachweisbar sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Tioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen.

Mutagenität und Kanzerogenität

Aufgrund der Wirkung auf die DNA ist Tioguanin potenziell mutagen und kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Gummi arabicum, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit kindersicherem Verschluss zu 25 Tabletten [\[N 1\]](#).

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Beim Umgang mit Tioguanin sollen die Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika beachtet werden. Die Betreuungspersonen sollen entsprechende Schutzmaßnahmen einhalten (Haut-, Augen- und Atemwegschutz), 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 zu entsorgen. Es wird die Hochtemperatur-Verbrennung empfohlen.

7. ZULASSUNGSINHABER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

6102054.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.10.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt