

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Thioguanin-Aspen**  
40 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 40 mg Tioguanin.  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 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, Art und Dauer der Anwendung

Tioguanin 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, mit entsprechenden Dosiskorrekturen auf Basis der Körperoberfläche.

Die Dosis von Tioguanin 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 Tioguanin im Rahmen des sog. TAD-Schemas, bestehend aus Tioguanin, Ara-C (Cytarabin) und Daunorubicin, verabreicht. Die übliche Tioguanin-Dosis beträgt 100 mg/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden, die Anzahl der Therapietage richtet sich nach dem jeweiligen Behandlungsprotokoll.

**Konsolidierung:** Üblicherweise wird Tioguanin 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/m<sup>2</sup>/Tag, die Anzahl der Therapietage richtet sich nach dem jeweiligen Behandlungsprotokoll.

### Dosierung bei Kindern

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

### Dosierung bei älteren Patienten

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

### Dosierungen bei Nierenfunktionsstörungen

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

### Dosierungen bei Leberfunktionsstörungen

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

### Art und Dauer der Anwendung

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 sonstigen Bestandteile.

Im Hinblick auf die schwerwiegenden Indikationen gibt es für Thioguanin-GSK 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 Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion sind erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Thioguanin-GSK nicht einnehmen.

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Die hauptsächliche Nebenwirkung einer Behandlung mit Tioguanin besteht in einer Knochenmarksdepression, die zu Leukozytopenie und Thrombozytopenie führen kann. 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 Tioguanin zu rechnen ist. Bei rechtzeitigem Absetzen ist die Knochenmarkssuppression reversibel.

Während der Einleitung der Remission bei AML durchlaufen die Patienten häufig eine Phase relativer Knochenmarksaplasie. Es ist daher Vorsorge gegen Infektionen zu treffen.

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

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

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

Patienten mit einem erblichen Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Mangel können ungewöhnlich empfindlich gegenüber der myelosuppressiven Wirkung von Tioguanin sein und dazu neigen, rasch nach Einleitung der Behandlung mit Tioguanin 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.

Zwischen Mercaptopurin und Tioguanin liegt im Allgemeinen eine Kreuzresistenz vor.

### Patienten mit 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 Tioguanin-ribonukleotid (wirksamer Hauptmetabolit) katalysiert.

### Empfängnisverhütende Maßnahmen

Tioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen. In Einzelfällen wurde von Kindern mit angeborenen Missbildungen berichtet, deren Väter vor Zeugung eine Kombinationstherapie mit Tioguanin bereits abgeschlossen hatten. Männer sollten während der Behandlung und bis 6 Monate danach keine Kinder zeugen. Bei Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie wird eine genetische Beratung empfohlen.

#### 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, portaler 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 Thiopurinmethyltransferase (TPMT) hemmen. Daher sollten Aminosalicylsäurederivate mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Thioguanin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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-GSK während der Schwangerschaft sollte möglichst unterbleiben, insbesondere im 1. Trimenon. Die Entscheidung über einen eventuellen 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 in die Muttermilch übertritt.

#### 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  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ ).

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

**Sehr häufig:** Infektionen.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Sehr häufig:** Knochenmarkssuppression.

Eine Knochenmarksdepression kann zu Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder, weniger häufig, zu Anämie führen.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Häufig:** Hyperurikämie.

Erhöhtes Risiko für eine Hyperurikämie nach verstärktem Zellzerfall während der Induktionsphase der Behandlung.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Sehr häufig:** gastrointestinale Intoleranz einschließlich Übelkeit und Erbrechen.

**Häufig:** Stomatitis.

**Selten:** intestinale Nekrose und Perforation.

##### Leber- und Gallenerkrankungen

**Häufig:** Leberfunktionsstörungen mit Anstieg der Leberenzyme, Anstieg des Bilirubins (Gelbsucht).

**Gelegentlich:** Lebervenenverschluss.

**Sehr selten:** zentrilobuläre Lebernekrose.

Die Leberfunktionsstörungen und die Gelbsucht können sich nach Absetzen der Therapie zurückbilden. Ein Lebervenenverschluss ist nach Abbruch der Chemotherapie meist reversibel. Ein Fall einer zentrilobulären Lebernekrose wurde bei einer Patientin mit akuter myeloischer Leukämie unter Behandlung mit hohen kumulativen Dosen von Thioguanin und Cytarabin und gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva berichtet.

#### 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.

##### Behandlung

Da kein Antidot gegen Thioguanin bekannt ist, müssen laufend Blutbildkontrollen durchgeführt und, falls notwendig, gegebenenfalls allgemeine unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusionen eingeleitet werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches

Agens/Purinanalogon,  
ATC-Code: L01BB03.

##### Wirkungsmechanismus

Thioguanin ist ein schwefelhaltiges Derivat der Purinbase Guanin und verhält sich wie ein Purinantimetabolit. Es wird zu seinem Nukleotid, der Thioguanylsäure, aktiviert. Die Thioguanin-Metaboliten hemmen *de novo* die Purinbiosynthese und Purinnukleotid-Interkonversionen. Ferner wird Thioguanin als 6-Thioguanosintriphosphat und als 6-Thio-2-desoxy-guanosintriphosphat 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.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 20 bis 30%. In Studien mit radioaktiv markiertem Thioguanin 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 Thioguanin pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche erreicht.

Die Plasmaspiegel fielen biexponentiell mit einer initialen von 3 und einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden ab. Nach oraler Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> 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

Studien zur Gewebsverteilung nach oraler Verabreichung von <sup>35</sup>S-Thioguanin an Mäusen haben nur Spuren von Radioaktivität im Gehirn erkennen lassen. Keine Messungen wurden in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) beim Menschen durchgeführt, aber Beobachtungen zur Gewebsverteilung bei Tieren, zusammen mit einer fehlenden ZNS-Penetration bei dem eng verwandten Arzneimittel Mercaptopurin, legen nahe, dass keine therapeutischen Thioguanin-Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht werden.

##### Metabolismus

Thioguanin wird *in vivo* extensiv verstoffwechselt. Der Abbau erfolgt über zwei Hauptwege, der Methylierung zu 2-Amino-6-methylthiopurin sowie der Desaminierung zu 2-Hydroxy-6-mercaptopurin, gefolgt von der Oxidation zu 6-Thioharnsäure.

## Elimination

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Reproduktionstoxizität

Thioguanin ist, wie andere Zytostatika auch, potenziell teratogen. In Einzelfällen wurde von Kindern mit angeborenen Missbildungen berichtet, deren Väter vor Zeugung eine Kombinationstherapie mit Zytostatika einschließlich Thioguanin erhalten hatten.

### Mutagenität und Kanzerogenität

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, arabisches Gummi, 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 Thioguanin sollen die Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika beachtet werden. Die Betreuungspersonen sollen entsprechende Schutzmaßnahmen einhalten (Haut-, Augen- und Atemwegs-schutz), damit ein Hautkontakt oder das Einatmen von Tablettenstaub ausgeschlossen wird. Dies ist besonders wichtig beim Brechen von Tabletten.

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

20.10.2003

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt