Thioguanin „Aspen“-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

Weiße bis beigefarbene 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 sollte 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 Thioguanin-Dosis beträgt 100 mg/m^2 alle 12 Stunden, die Anzahl der Therapietage richtet sich nach dem jeweiligen Behandlungsprotokoll.

Konsolidierung:

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

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Konsolidierung/Intensivierung:

Üblicherweise beträgt die Dosierung 60 mg/m^2/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.

Patienten über 65 Jahre

Aus der klinischen Erfahrung zeigt sich kein Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten. Es sollte 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 S-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität besteht ein höheres Risiko für eine schwerwiegende Thioguanin-Toxizität bei konventioneller Dosierung von Thioguanin 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 Abschnitt 4.4 und 5.2).

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

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

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.
Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der gewählten Kombinationstherapie.
Für Kinder oder Patienten mit Schluckbeschwerden oder einer Sonde siehe Abschnitt 6.6.
Wenn die richtige Dosis mit ganzen Tabletten nicht erreicht werden kann, siehe Abschnitt 6.6 „Zubereitung der Suspension“

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 Thioguanin 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 Thioguanin 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 Thioguanin für die Erhaltungstherapie oder für ähnlich langfristige, kontinuierliche Therapien, aufgrund des hohen Risikos einer Lebertoxizität im Zusammenhang mit Gefäßendothelialschäden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Diese Lebertoxizität wird bei einem großen Anteil von Kindern beobachtet, die Thioguanin als Teil einer Erhaltungstherapie für akute lymphatische Leukämie erhalten und bei anderen Erkrankungen im Zusammenhang mit einem kontinuierlichen Gebrauch von Thioguanin. 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 Thioguanin sollte 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- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Hämatologische Wirkungen

Thioguanin 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 Thioguanin sind die Patienten deshalb sorgfältig hinsichtlich Infektionen zu überwachen. Zwischen Mercaptopurin und Thioguanin 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 Thioguanin 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 (siehe Abschnitt Hyperurikämie und/oder Hyperuricosuria) 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 Thioguanin-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 Thioguanin 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 myelosuppresiven 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).

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 Thioguaninribonukleotid (wirksamer Hauptmetabolit) katalysiert. Die Anwendung von Thioguanin ist daher bei diesen Patienten nicht zu empfehlen.

UV-Exposition

Patienten, die mit Thioguanin 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.

Lactose-Intoleranz

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

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Thioguanin erhält (siehe Abschnitt 4.6).

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 Knochenmarkdepression erhöht.

Bei gleichzeitiger Gabe von Thioguanin 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 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 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 Thioguanin eine potenzielle teratogene Wirkung, welche auch in Tierversuchen nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft, speziell im ersten Trimenon, sollte 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 sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Thioguanin behandelt wird.

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Thioguanin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher sollte während der Thioguanin-Therapie nicht gestillt werden.
Ist eine Anwendung von Thioguanin in der Stillzeit aus therapeutischen Gründen notwendig, muss vorher abgestillt werden.

Fertilität

In Einzelfällen wurde von Kindern mit kongenitalen Missbildungen berichtet, deren Väter vor Zeugung eine Kombinationstherapie mit Thioguanin bereits abgeschlossen hatten. Männer sollten während der Behandlung und bis 6 Monate danach keine Kinder zeugen.
Während der Therapie mit Thioguanin in Kombination mit anderen Zytostatika wurden Amenorrhoen und Azoospermien beschrieben, wobei deren Auftreten nicht auf Thioguanin 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. 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.
Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[a]	Sehr häufig	Knochenmarksversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Stomatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
	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 im Blut und erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Ikterus, portale Fibrose, noduläre regenerative Hyperplasie, Peliosis hepatitis
	Häufig	Leberkrankheit mit Venenokklusion während Kurzzeittherapiezyklen
	Selten	Lebernekrose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperurikämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hyperuricosuria und Harnsäure-Nephropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Photosensitivität (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 Thioguanin zur Erhaltungstherapie oder vergleichbarer, kontinuierlicher Langzeittherapie angewendet wird, was nicht zu empfehlen ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
Selten: In seltenen Fällen wird über Lebernekrose berichtet. Ein Fall einer 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.
Leberfunktionsstörungen und Ikterus können sich nach Absetzen der Therapie zurückbilden. Eine Leber-

krankheit 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 Thioguanin bekannt ist, sollte das Blutbild sorgfältig überwacht und - falls erforderlich - supportive Allgemeinmaßnahmen in Verbindung mit Bluttransfusionen durchgeführt werden. 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, Purin-Analoga.
ATC-Code: L01BB03.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Zwischen Mercaptopurin und Thioguanin 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 Thioguanin wurden nach oraler Verabreichung maximale Blutspiegel (Gesamt-Radioaktivität) im Plasma nach 8 – 10 Stunden gefunden, die danach langsam wieder abfielen. In späteren Studien wurde nach intravenöser Gabe während mindestens der ersten 8 Stunden Thioguanin 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 Thioguanin/m^2 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/m^2 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 Thioguanin im Menschen zur Verfügung. Thioguanin tritt nach kontinuierlicher Verabreichung als i.v.-Infusion bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie nach Dosen von 20 mg/m^2/h über 24 Stunden in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) über.

Biotransformation

Thioguanin wird in vivo extensiv metabolisiert.

Die folgenden vier verschiedenen Enzyme sind für die Verstoffwechslung von Thioguanin verantwortlich: die Hypoxanthin-(Guanin)-Phosphoribosyltransferase (H(G)PRT), die Thioguanin zu Thioguanosin-Monophosphat (6-TGMP) konvertiert, welches durch Proteinkinasen in die aktiven Wirkstoffe, Thioguanin-Nukleotide (6-TGN), umgewandelt wird; TPMT, welches sowohl Thioguanin 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 Thioguanin in inaktive Metabolite umwandeln. Thioguanin 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
Thioguanin wird über die Nieren nahezu vollständig in Form von Metaboliten ausgeschieden; die im Urin festgestellte Menge an Thioguanin ist vernachlässigbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxizität
Im Tierversuch zeigte Thioguanin bei Ratten teratogene Wirkungen. Wenn die Substanz am 4. und 5. Trächtigkeitstag verabreicht wurde, enthielten 13% der Plazenten keine Föten und 19% der überlebenden Jungtiere waren missgebildet oder verkümmert. Die beobachteten Missbildungen schlossen generalisiertes Ödem, Schädeldefekte, generelle Skelett-Hypoplasie, Hydrocephalus, Hernien, Situs inversus und unvollständige Entwicklung der Gliedmaßen ein.

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

60 Monate.
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 Orginalverpackung 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

Die Handhabung von Thioguanin ”Aspen”-Tabletten entsprechend der „Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Substanzen“ und bestehender lokaler Empfehlungen bzw. Anordnungen:

Sichere Handhabung von Thioguanin „Aspen“-Tabletten
Bei der Handhabung sollten möglichst Einmalhandschuhe verwendet werden. Wenn ein Zerteilen der Tabletten erforderlich ist, soll ein Kontakt der Tabletten mit der Haut und eine Inhalation von Tablettenpartikeln vermieden werden. Falls es zu einem Hautkontakt kommt, ist die Stelle mit Wasser und Seife zu waschen, bei Augenkontakt ist mit Wasser zu spülen. Die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Präparaten für das medizinische Fachpersonal sind zu beachten.

Zubereitung der Suspension
Für Kinder oder Patienten mit Schluckbeschwerden oder einer Sonde können die Thioguanin "Aspen"-Tabletten zur sofortigen Anwendung in Flüssigkeit suspendiert verabreicht werden. Wenn die richtige Dosis mit ganzen Tabletten nicht erreicht werden kann, können die Thioguanin "Aspen"-Tabletten zur sofortigen Anwendung in Flüssigkeit suspendiert verabreicht werden.

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
Ireland

8. Zulassungsnummer

16.354

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. November 1978 / 5. Dezember 2012

10. Stand der Information

Dezember 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.