

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIOGUANINA ASPEN 40 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: tioguanina 40 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

TIOGUANINA ASPEN è indicata nel trattamento della leucemia acuta e particolarmente nella leucemia mieloblastica acuta ed è usata anche nella leucemia linfoblastica acuta.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose esatta e la durata del trattamento dipendono dalla natura e dal dosaggio degli altri farmaci citotossici somministrati insieme a tioguanina.

La Tioguanina è assorbita in modo variabile a seguito di somministrazione orale e i livelli plasmatici del farmaco possono essere ridotti a seguito di emesi o di assunzione di cibo.

La tioguanina può essere usata negli stadi precedenti la terapia di mantenimento, con cicli a breve termine, per esempio di induzione, consolidamento, intensificazione. Tuttavia non è raccomandata per l'uso durante la terapia di mantenimento o simili trattamenti continuativi a lungo termine, a causa del rischio elevato di tossicità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

##### *Adulti*

Negli adulti la dose usuale di tioguanina è compresa tra 60 e 200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

Nei bambini sono stati usati dosaggi simili a quelli impiegati negli adulti, corretti in base alla superficie corporea.

### *Pazienti anziani*

Non vi sono specifiche raccomandazioni posologiche per i pazienti anziani (vedere Posologia nell'insufficienza renale o epatica).

Tioguanina è stata usata in pazienti anziani con leucemia acuta secondo vari protocolli chemioterapici di associazione a dosaggi equivalenti a quelli impiegati nei pazienti più giovani.

### *Popolazioni speciali*

#### *Compromissione renale o epatica*

Nei pazienti con compromissione renale o epatica si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio.

#### *Pazienti con deficit di TPMT*

I pazienti con attività bassa o assente dell'enzima tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) sono maggiormente a rischio di tossicità grave della tioguanina a dosi convenzionali e solitamente richiedono una riduzione sostanziale della dose. La dose iniziale ottimale per pazienti con deficit in omozigosi non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

La maggior parte dei pazienti con deficit di TPMT in eterozigosi è in grado di tollerare le dosi raccomandate di tioguanina, ma alcuni possono richiedere una riduzione della dose. Sono disponibili test genotipici e fenotipici per la TPMT (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Si deve considerare una riduzione del dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

#### *Pazienti con variante NUDT15*

I pazienti con mutazione ereditaria del gene NUDT15 sono esposti a un rischio maggiore di grave tossicità della tiopurina, quali leucopenia e alopecia, in caso di dosi convenzionali di terapia a base di tiopurina e generalmente richiedono una riduzione sostanziale della dose. I pazienti di etnia asiatica sono particolarmente a rischio, a causa dell'aumento della frequenza della mutazione in questa popolazione. La dose iniziale ottimale per pazienti affetti da deficit eterozigote o omozigote non è stata determinata.

Si deve considerare l'esecuzione di test genotipico e fenotipico delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia a base di tiopurina in tutti i pazienti (inclusi i pazienti pediatrici), per ridurre il rischio correlato alla tiopurina di leucocitopenia e alopecia gravi, specialmente nelle popolazioni asiatiche (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

#### *Modo di somministrazione*

Uso orale (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità alla tioguanina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

In considerazione della gravità delle indicazioni non sussistono altre controindicazioni assolute.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tioguanina è un agente citotossico attivo che deve essere usato solo sotto il controllo di medici esperti nell'uso di tali farmaci.

##### Immunizzazione

L'immunizzazione attiva con vaccini vivi attenuati può potenzialmente causare un'infezione nei pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'uso di questi vaccini non è raccomandato. In tutti i casi, a pazienti in remissione non devono essere somministrati vaccini vivi fino ad almeno 3 mesi dopo il termine del trattamento chemioterapico.

##### Effetti epatici

La tioguanina non è raccomandata per la terapia di mantenimento o per simili trattamenti continuativi a lungo termine a causa dell'alto rischio di tossicità epatica associata con danno vascolare endoteliale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tale tossicità epatica è stata osservata in una elevata percentuale di bambini che ricevevano tioguanina come parte di una terapia di mantenimento per leucemia linfoblastica acuta ed in altre condizioni associate ad un uso continuativo di tioguanina. Questa tossicità epatica è particolarmente frequente nei maschi. La tossicità epatica è generalmente presente come sindrome clinica di malattia epatica veno-occlusiva (iperbilirubinemia, epatomegalia e dolenzia epatica, aumento di peso dovuto a ritenzione di liquidi ed ascite) o con segni di ipertensione portale (splenomegalia, trombocitopenia e varici esofagee). Le caratteristiche istopatologiche associate a tale tossicità comprendono sclerosi epatoportale, iperplasia nodulare rigenerativa, peliosi epatica e fibrosi periportale.

La terapia con tioguanina deve essere immediatamente interrotta nei pazienti con evidenza di tossicità epatica in quanto è stato riportato che segni e sintomi sono reversibili con la sospensione del trattamento.

##### Monitoraggio

I pazienti durante la terapia devono essere sottoposti ad attento monitoraggio, comprendente conta ematica e test della funzione epatica eseguiti settimanalmente. Segni associati ad ipertensione portale, quali trombocitopenia sopra la norma con neutropenia e splenomegalia, sono precoci indicatori di tossicità epatica. Anche aumenti degli enzimi epatici sono stati riportati in associazione a tossicità epatica, ma ciò non sempre avviene.

##### Effetti ematologici

Il trattamento con tioguanina causa depressione midollare che porta a leucopenia e trombocitopenia (vedere Effetti epatici). Anemia è stata riportata meno di frequente.

La depressione midollare è prontamente reversibile se la tioguanina è sospesa abbastanza precocemente.

Esistono individui con deficienza ereditaria dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) che possono essere particolarmente sensibili all'effetto mielosoppressivo della tioguanina e portati a sviluppare una rapida depressione midollare a seguito dell'inizio del trattamento con tioguanina. Questo problema può essere

esacerbato dalla somministrazione contemporanea di farmaci che inibiscono il TPMT, quali l'olsalazina, la mesalazina o la sulfasalazina.

Alcuni laboratori propongono di testare la deficienza di TPMT, sebbene tali test non si sono dimostrati in grado di identificare tutti i pazienti a rischio di tossicità grave. Pertanto un attento monitoraggio della conta ematica è ancora necessario.

Durante l'induzione della remissione nella leucemia acuta mieloblastica, il paziente può spesso attraversare un periodo di relativa aplasia midollare ed è importante che tutti gli adeguati supporti del caso siano disponibili.

I pazienti in chemioterapia mielosoppressiva sono particolarmente suscettibili a varie forme infettive.

I pazienti trattati con tioguanina in combinazione con altri agenti immunosoppressivi o chemioterapici hanno mostrato una maggiore suscettibilità alle infezioni virali, fungine e batteriche, compresa infezione grave o atipica. Le malattie infettive e le complicanze possono essere più gravi in questi pazienti rispetto a quelli non trattati. Se il paziente si infetta durante il trattamento, devono essere intraprese misure appropriate che possono comprendere terapia antivirale e cure di supporto.

Durante la fase di induzione della remissione, particolarmente quando si ha lisi cellulare rapida, devono essere prese tutte le misure atte ad evitare l'iperuricemia e/o l'iperuricosuria ed il rischio di nefropatia uratica acuta (vedere paragrafo 4.8).

### Monitoraggio

Poiché la tioguanina è altamente mielosoppressiva, durante l'induzione della remissione, la conta ematica completa deve essere eseguita frequentemente.

La conta dei leucociti e delle piastrine continua ad abbassarsi anche dopo la sospensione del trattamento, cosicché al primo segno di un abbassamento anormale di tali conte, la terapia deve essere temporaneamente interrotta.

I pazienti dovranno essere ospedalizzati durante la terapia di induzione.

### Sindrome di Lesch-Nyhan

Poiché l'enzima ipoxantina guanina fosforibosil transferasi è responsabile della conversione di tioguanina nel suo metabolita attivo, è possibile che i pazienti con deficienza di tale enzima, come i pazienti con sindrome di Lesch-Nyhan, siano resistenti al farmaco. In due bambini con sindrome di Lesch-Nyhan è stata dimostrata resistenza alla azatioprina, che ha uno degli stessi metaboliti attivi di tioguanina.

### Esposizione ai raggi UV

I pazienti in trattamento con tioguanina sono più sensibili al sole. L'esposizione alla luce del sole e alla luce UV deve essere limitata, e si deve raccomandare ai pazienti di indossare indumenti protettivi e utilizzare una protezione solare con un alto fattore di protezione.

### Avvertenze relative agli eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Mutazione NUDT15

I pazienti con mutazione ereditaria del gene NUDT15 sono esposti a un rischio maggiore di grave tossicità della tiopurina, quali leucopenia e alopecia, in caso di dosi convenzionali di terapia a base di tiopurina e generalmente richiedono una riduzione sostanziale della dose. I pazienti di etnia asiatica sono particolarmente a rischio, a causa dell'aumento della frequenza della mutazione in questa popolazione. La dose iniziale ottimale per pazienti affetti da deficit eterozigote o omozigote non è stata determinata.

Si deve considerare l'esecuzione di test genotipico e fenotipico delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia a base di tiopurina in tutti i pazienti (inclusi i pazienti pediatrici) per ridurre il rischio correlato alla tiopurina di leucocitopenia e alopecia gravi, specialmente nelle popolazioni asiatiche (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Vaccini

L'immunizzazione attiva con vaccini vivi attenuati non è raccomandata negli individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

### Busulfan

L'uso concomitante di busulfan e tioguanina ha dato luogo allo sviluppo di iperplasia rigenerativa nodulare, ipertensione portale e varici esofagee.

### Altre sostanze mielotossiche o radioterapia

Durante la somministrazione concomitante di altre sostanze mielotossiche o di terapia con radiazioni, il rischio di mielosoppressione è aumentato.

### Allopurinolo

L'uso concomitante di allopurinolo per inibire la formazione di acido urico non richiede una riduzione del dosaggio di tioguanina come si richiede, invece, per la 6-mercaptopurina e l'azatioprina.

### Derivati aminosalicilati

Poiché vi sono evidenze *in vitro* che i derivati aminosalicilati (per esempio olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inibiscono l'enzima TPMT, questi devono essere somministrati con cautela ai pazienti che sono contemporaneamente in terapia con tioguanina (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Tioguanina, come gli altri agenti citotossici, è potenzialmente teratogena.

L'uso di tioguanina deve essere evitato ogni qualvolta sia possibile durante la gravidanza, particolarmente durante il primo trimestre. Per ogni singolo caso i potenziali rischi per il feto devono essere confrontati con i benefici per la madre.

Sia le donne che gli uomini sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

#### Allattamento

Non è noto se la tioguanina è escreta nel latte materno ma considerati i rischi potenziali dovuti agli effetti citotossici del farmaco le madri in trattamento con tioguanina non devono allattare al seno.

#### Fertilità

Sono stati riportati casi isolati in cui uomini trattati con associazioni di agenti citotossici, compresa la tioguanina, hanno generato figli affetti da anomalie congenite.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Per questo farmaco non è disponibile una documentazione clinica aggiornata che possa essere usata quale supporto per determinare la frequenza degli effetti indesiderati.

Tioguanina è generalmente un componente di una chemioterapia di associazione e di conseguenza non è possibile ascrivere gli effetti collaterali in modo inequivocabile a tale farmaco da solo.

La frequenza degli effetti indesiderati riportati di seguito è definita usando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Depressione midollare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Comune	Stomatite, disordine gastrointestinale
	Raro	Colite necrotizzante e perforazione intestinale
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Malattia epatica veno-occlusiva: iperbilirubinemia, epatomegalia, aumento di peso dovuto a ritenzione di liquidi ed ascite.  Ipertensione portale: splenomegalia, varici esofagee e trombocitopenia.

		Aumento degli enzimi epatici, della fosfatasi alcalina ematica e della gammaglutamil transferasi, ittero.  Fibrosi portale, iperplasia nodulare rigenerativa, peliosi epatica
	Comune	Malattia epatica veno-occlusiva nella terapia ciclica a breve termine
	Raro	Necrosi epatica centrolobulare in alcuni casi che comprendevano pazienti che ricevevano chemioterapia di associazione, contraccettivi orali, tioguanina ad alte dosi ed alcol
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperuricemia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie	Comune	Iperuricosuria e nefropatia uratica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)

\* vedere la selezione di reazioni avverse selezionate

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

\*Patologie epatobiliari

La tossicità epatica associata a danno vascolare endoteliale si verifica con frequenza molto comune quando la tioguanina viene utilizzata nella terapia di mantenimento o simili trattamenti continuativi a lungo termine per cui non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

E' stata segnalata la regressione di segni e sintomi di tossicità epatica a seguito dell'interruzione della terapia continua a breve o a lungo termine.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta

tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

##### Sintomi e segni

L'effetto tossico principale è a livello midollare e la tossicità ematologica è probabilmente più grave con un sovradosaggio cronico che dopo una singola assunzione di tioguanina.

##### Trattamento

Dato che non si conoscono antidoti, il quadro ematologico deve essere attentamente controllato e si devono instaurare le misure generali di supporto, oltre a praticare, se necessario, appropriate trasfusioni ematiche.

La gestione ulteriore deve essere condotta come indicato clinicamente o come raccomandato dal centro nazionale veleni, dove disponibile.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori - Antimetaboliti - Analoghi della purina. Codice ATC: L01BB03

##### Meccanismo di azione

La tioguanina è un analogo sulfidrilico della guanina e si comporta come un antimetabolita delle purine. E' attivato al suo nucleotide, l'acido tioguanilico.

I metaboliti della tioguanina inibiscono la sintesi *de novo* delle purine e le interconversioni dei nucleotidi purinici. La tioguanina è anche incorporata negli acidi nucleici e si ritiene che l'incorporazione nel DNA (acido desossiribonucleico) contribuisca al suo effetto citotossico.

##### Effetti farmacodinamici

Esiste resistenza crociata tra la tioguanina e la mercaptopurina e non ci si attende che pazienti con tumore resistente all'una rispondano all'altra.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

Studi condotti con tioguanina radioattiva hanno evidenziato che il picco dei livelli ematici di radioattività totale era raggiunto circa 8-10 ore dopo somministrazione orale, e da allora in poi declinava lentamente. Studi successivi che impiegavano HPLC hanno mostrato che la 6-tioguanina era la principale tiopurina presente almeno per le prime 8 ore dopo somministrazione endovenosa. Le concentrazioni plasmatiche al picco di 61-118 nanomoli (nmol)/ml erano ottenibili a seguito di somministrazione endovenosa di 1-1,2 g di 6-tioguanina/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

I livelli plasmatici decadono biesponenzialmente con emivita iniziale e terminale di 3 e 5-9 ore rispettivamente.



A seguito di somministrazione orale di 100 mg/m<sup>2</sup>, i livelli al picco misurati con HPLC si presentavano a 2-4 ore ed erano compresi in un range di 0,03-0,94 micromolare (0,03-0,94 nmol/ml). I livelli erano ridotti dall'assunzione contemporanea di cibo (così come dal vomito).

### Biotrasformazione

La tioguanina è ampiamente metabolizzata in vivo. Esistono due vie cataboliche principali: la metilazione a 2-amino-6-metil-tiopurina e la deaminazione a 2-idrossi-6-mercaptopurina, seguita da ossidazione ad acido 6-tiourico.

### Variante di NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Studi recenti hanno indicato che esiste una forte associazione tra la variante di NUDT15 NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (nota anche come NUDT15 R139C [rs116855232]), che si ritiene conduca ad una perdita della funzione dell'enzima NUDT15, e la tossicità mediata da tiopurina come leucopenia e alopecia. La frequenza di NUDT15 c.415C>T ha una variabilità etnica del 9,8 % negli asiatici orientali, 3,9 % negli ispanici, 0,2 % negli europei e 0,0 % negli africani, indicando un aumento del rischio per la popolazione asiatica. I pazienti che sono omozigoti per la variante di NUDT15 (alleli di rischio di NUDT15 T) sono esposti ad un rischio eccessivo di tossicità della tiopurina rispetto agli omozigoti C.

Dosi ridotte di tiopurina per i pazienti che hanno le varianti di NUDT15 possono diminuire il loro rischio di tossicità. Pertanto, prima di iniziare il trattamento con tiopurina, si deve effettuare l'analisi genotipica che determina il genotipo NUDT15 per tutti i pazienti, inclusi i pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). Si consiglia al medico prescrittore di stabilire la necessità di una riduzione della dose in base alla risposta dei pazienti al trattamento e al loro profilo genetico.

I pazienti con varianti a carico di entrambi gli enzimi NUDT15 e TPMT sono significativamente meno tolleranti alle tiopurine rispetto a quelli con alleli di rischio in uno solo di questi due geni.

L'esatto meccanismo di tossicità associata a NUDT15 correlata alla tiopurina non è noto.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

### Mutagenesi e cancerogenesi

In considerazione della sua azione sul DNA cellulare, la tioguanina è potenzialmente mutagena e cancerogena.

### Tossicità riproduttiva

La somministrazione di tioguanina a femmine di ratto gravide, alla dose di 0,3 volte la Dose Massima Raccomandata nell'Uomo (MRHD) è risultata altamente tossica per i feti di ratto ma non per le madri. La natura degli effetti sulla possibilità di sopravvivenza e sullo sviluppo dei feti era altamente dipendente dalla fase di gestazione al momento della somministrazione di tioguanina.

La somministrazione di tioguanina prima dell'impianto ha indotto il riassorbimento del 75% dei feti e la distruzione totale del 10% dei cuccioli.

Quando tioguanina è stata somministrata al momento dell'impianto, tutti i feti sono morti.

Tioguanina è risultata teratogena nel ratto a dosi di 0,37 e 0,75 volte la MRHD quando somministrata al 12° giorno di gestazione (corrispondente al periodo dell'organogenesi). Ha indotto una riduzione del peso placentare e malformazioni fetali che hanno incluso: i) difetti dello scheletro, ii) ernia ventrale, iii) idrocefalo e, iv) situs inversus.

#### Genotossicità

Tioguanina a dosi di 0,03 e 0,06 volte la MRHD ha indotto un aumento dose-dipendente altamente significativo della frequenza degli eritrociti policromatici micronucleati nel topo, mostrando che induce danno genotossico in vivo. Questo dato in vivo è supportato da studi in vitro che mostrano che il trattamento della cultura cellulare con tioguanina (a concentrazioni comprese tra 0,01 e 4µM) ha indotto anche danno al DNA.

Dosi biologicamente rilevanti di ultravioletti A (UVA) generano ROS in cellule di coltura con DNA tioguanina-sostituito e tioguanina e UVA sono sinergicamente mutageni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Lattosio, amido di patate, gomma arabica, acido stearico, magnesio stearato.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flacone da 25 compresse.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Manipolazione sicura

Si raccomanda che la manipolazione di tioguanina segua le "linee guida" per la manipolazione dei farmaci citotossici, in accordo con le raccomandazioni o le normative locali.

Se è richiesta la suddivisione a metà di una compressa, si deve prestare attenzione per non contaminare le mani e per non inalare il farmaco.

#### Eliminazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

25 compresse da 40 mg, A.I.C. 022825018

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 Ottobre 1973  
Data del rinnovo più recente: Dicembre 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**