

FICHA TECNICA

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

TIOGUANINA ASPEN

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido:

Tioguanina (D.O.E.) 40 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TIOGUANINA ASPEN está indicada principalmente para el tratamiento de leucemias agudas, en particular:

- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfoblástica aguda.

TIOGUANINA ASPEN, también se emplea en el tratamiento de leucemia granulocítica crónica.

4.2 Posología y Forma de Administración

La dosis exacta y la duración de la administración dependerá del estadio y tipo de proceso neoplásico a tratar así como de los citostáticos que se administren conjuntamente.

La dosificación debe ajustarse a las necesidades de cada paciente en función de la respuesta clínica y de la aparición o gravedad de la toxicidad.

TIOGUANINA ASPEN se absorbe de forma variable tras su administración oral y pueden reducirse los niveles plasmáticos del fármaco tras la émesis o ingesta de alimentos.

Tratamiento de inducción:

Adultos: 2 mg por kg de peso corporal al día, o de 75 mg a 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal. Si no hubiera mejoría clínica ni depresión leucocitaria después de cuatro semanas con esta dosificación, se puede intentar aumentar cuidadosamente la dosificación a 3 mg/kg de peso corporal al día.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos: 2 a 3 mg por kg de peso corporal o 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal al día.

En niños, se han utilizado dosis similares a las empleadas para adultos con las correcciones apropiadas según la superficie corporal, aunque en ciertos tratamientos, se han utilizado dosis inferiores entre 60 y 75 mg/m² de superficie corporal.

Pacientes ancianos

No existen recomendaciones de dosis específicas en pacientes ancianos. (Ver Posología en caso de alteración renal o hepática).

TIOGUANINA ASPEN se ha utilizado en varios programas de quimioterapia de combinación en pacientes ancianos con leucemia aguda a dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes más jóvenes.

Posología en caso de alteración renal o hepática:

Debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con las funciones renal o hepática alteradas.

4.3 Contraindicaciones

Dada la gravedad de las indicaciones no existen contraindicaciones en absoluto.

Tioguanina no debe ser utilizada en pacientes que hayan demostrado resistencia previa a Tioguanina.

Tioguanina ASPEN está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a tioguanina o a cualquier otro componente de la preparación.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Tioguanina es un agente utilizado en la quimioterapia del cáncer, potencialmente peligroso, y se recomienda sea utilizado bajo la dirección de un médico especialista en quimioterápicos.

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

Efectos Hepáticos

No se recomienda el uso de Tioguanina para terapias de mantenimiento o tratamientos continuados debido al alto riesgo de toxicidad hepática asociado al daño del endotelio vascular. (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo y Reacciones Adversas). Esta toxicidad hepática se observó en un alto porcentaje de niños a los que se administró Tioguanina como parte de la terapia de mantenimiento para leucemia linfoblástica aguda y en otras condiciones asociadas al uso continuado de Tioguanina. La toxicidad hepática prevalece particularmente en hombres. El síndrome clínico que presenta es un trastorno hepático veno-oclusivo (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganancia de peso debido a retención de líquidos y ascitis) o signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). Las

características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen esclerosis hepatoportal, hiperplasia regenerativa nodular, púrpura hepática y fibrosis periportal. Se debe discontinuar el tratamiento con tioguanina en pacientes con evidencia de toxicidad hepática ya que se ha notificado que los signos y síntomas revierten tras la retirada del tratamiento.

Control:

Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados durante la terapia con recuentos hematológicos y pruebas semanales de la función hepática. Los primeros indicativos de toxicidad hepática se asocian a signos de hipertensión portal tales como trombocitopenia sin correlación con neutropenia y esplenomegalia. También se ha notificado elevación de las enzimas hepáticas asociadas a la toxicidad hepática, aunque no siempre ocurre.

Efectos Hematológicos:

El tratamiento con Tioguanina produce depresión de la médula ósea que puede conducir a leucopenia y trombocitopenia. Se ha notificado anemia con menos frecuencia.

La supresión de la médula ósea es fácilmente reversible si se retira TIOGUANINA ASPEN a tiempo.

Existen algunos individuos con deficiencia hereditaria de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT), los cuales suelen ser especialmente sensibles al efecto mielosupresor de la Tioguanina, y presentan una tendencia a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea después de que se haya iniciado el tratamiento con TIOGUANINA ASPEN. Este problema puede ser exacerbado por la coadministración de fármacos que inhiben la TPMT tales como osalazina, mesalazina o sulfasalazina. En algunos laboratorios se realizan análisis para la deficiencia de tiopurinametiltransferasa (TPMT), si bien con estos análisis no se pueden identificar todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto es necesario un estrecho seguimiento del recuento sanguíneo.

Durante la inducción de la remisión en leucemia mieloide aguda, frecuentemente el paciente puede pasar un periodo de aplasia relativa de la médula ósea por lo que es importante disponer de instalaciones de apoyo adecuadas.

Los pacientes en quimioterapia mielosupresora, son particularmente susceptibles a una serie de infecciones.

Durante la inducción de la remisión, especialmente cuando tiene lugar una lisis celular rápida, se deben tomar las debidas precauciones para evitar hiperuricemia y/o hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico.

Control:

DURANTE LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN, SE DEBEN REALIZAR CON FRECUENCIA RECuentOS HEMATOLÓGICOS COMPLETOS.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen disminuyendo después de interrumpir el tratamiento, por lo que, al primer signo de una caída anormalmente grande en estos recuentos, el tratamiento debería ser interrumpido temporalmente.

Manipulación segura de TIOGUANINA ASPEN:

Los comprimidos de TIOGUANINA ASPEN contienen un principio activo citotóxico por lo que deben tomarse las precauciones adecuadas durante su manejo y/o dispensación.

Si se precisa partir un comprimido por la mitad, se debe evitar la contaminación de las manos o la inhalación del fármaco.

Síndrome de Lesch-Nyhan:

Dado que la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa es responsable de la conversión de TIOGUANINA ASPEN a su metabolito activo, es posible que los pacientes con deficiencia en esta enzima, como es el caso aquellos que padecen el Síndrome de Lesch-Nyhan, sean resistentes al fármaco. Se ha demostrado resistencia a azatioprina (IMUREL), que tiene uno de los mismos metabolitos activos que TIOGUANINA ASPEN, en dos niños con el Síndrome de Lesch-Nyhan.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos (ver 4.4. Advertencias y precauciones de empleo)

La tioguanina puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre, pudiendo ser necesario ajustar la dosificación de los antigotosos; el alopurinol puede ser preferible para prevenir o revertir la hiperuricemia inducida por la Tioguanina a causa del riesgo de nefropatía por ácido úrico con los antigotosos uricosúricos.

El uso conjunto de ZYLORIC (alopurinol) para inhibir la formación de ácido úrico no precisa la reducción de dosis de TIOGUANINA ASPEN pero, sí es necesario hacerlo si se administra junto a MERCAPTOPYRINA y a IMUREL (azatioprina).

Debido a que hay evidencia *in vitro* de que los derivados de aminosalicilatos (p. ej.: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben el enzima TPMT, deben ser administrados con cuidado en aquellos pacientes que reciban tratamiento concurrente con TIOGUANINA ASPEN (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

Categoría D de la FDA. Agentes como tioguanina son potencialmente mutagénicos y teratogénicos. Tioguanina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tioguanina es teratogénica en ratas cuando se administra a dosis 5 veces superiores a las dosis humanas. Cuando se administró a ratas en los días 4^o y 5^o de gestación, el 13% de las placentas supervivientes no contenía fetos y el 19% de la descendencia presentaba malformaciones o atrofia. Las malformaciones detectadas incluían edema generalizado, defectos en el cráneo e hipoplasia general del esqueleto, hidrocefalia, hernia ventral, situs inversus y desarrollo incompleto de las extremidades. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se debe advertir a la paciente del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres que potencialmente puedan tener hijos que eviten quedarse embarazadas.

Igual que con cualquier quimioterapia citotóxica, se deben aconsejar adecuadas precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja esté siendo tratado con TIOGUANINA ASPEN.

Lactancia

No existen informes que documenten la presencia de TIOGUANINA ASPEN o sus metabolitos en la leche materna. Se sugiere que las madres que estén siendo tratadas con TIOGUANINA ASPEN no alimenten a sus hijos con leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se dispone de información.

4.8 Reacciones Adversas

Datos Post-Comercialización:

No se dispone de documentación clínica actual para poder determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Tioguanina es un componente de la quimioterapia y por tanto no es posible atribuir las reacciones adversas a este producto únicamente.

La frecuencia de las reacciones adversas se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), poco frecuentes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), raras $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), muy raras $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Depresión de la médula ósea (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Estomatitis, intolerancia gastrointestinal.

Raras: Necrosis y ulceración intestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Muy frecuentes: Toxicidad hepática asociada a daños en el endotelio vascular cuando se utiliza tioguanina en terapias de mantenimiento o tratamientos continuados. (ver Posología y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Normalmente se presenta como síndrome clínico de enfermedad hepática veno-oclusiva (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganancia de peso debido a retención de líquidos y ascitis). Elevación de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa, además de ictericia. Las características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen esclerosis hepatoportal, hiperplasia regenerativa nodular, púrpura hepática y fibrosis periportal.

Frecuentes Toxicidad hepática a corto plazo en terapias cíclicas presentándose como enfermedad veno-oclusiva.

Los signos y síntomas de esta toxicidad hepática revierten tras la retirada del tratamiento tanto en terapias a corto plazo como continuadas a largo plazo.

Raras Se ha notificado en pocos casos necrosis hepática centrilobular en pacientes con tratamientos con quimioterapias combinadas, con anticonceptivos orales, y con altas dosis de tioguanina y alcohol.

4.9 Sobredosificación

Signos

El principal efecto tóxico tiene lugar en la médula ósea y es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda en caso de sobredosis crónica que con una sola ingestión de TIOGUANINA ASPEN.

Tratamiento

Como no existe antídoto conocido, el cuadro hematológico debe controlarse cuidadosamente y, si es necesario, aplicar las medidas de apoyo generales junto con una transfusión sanguínea apropiada.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Tioguanina es un análogo sulfidrilo de guanina y se comporta como un antimetabolito de purina. Es activada a su nucleótido, ácido tioguanílico.

Los metabolitos de tioguanina inhiben la síntesis de novo de purina así como las interconversiones de nucleótidos de purina. Tioguanina también se incorpora a los ácidos nucleicos y se piensa que la incorporación a DNA (ácido desoxirribonucleico) contribuye a la citotoxicidad del agente. Normalmente existen resistencias cruzadas entre tioguanina y mercaptopurina y no es de esperar que los pacientes resistentes a uno respondan al otro fármaco.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tioguanina se metaboliza extensamente in vivo. Existen dos rutas catabólicas principales: metilación a 2-amino-6-metil-tiopurina y desaminación a 2-hidroxi-6-mercaptopurina, seguida de oxidación a ácido 6-tioúrico.

Los estudios realizados con tioguanina radiactiva, demuestran que los niveles en sangre máximos de radiactividad total, se alcanzan unas 8-10 horas después de la administración oral para después disminuir lentamente. Estudios posteriores utilizando un método de HPLC, han demostrado que 6-tioguanina es la tiopurina mayoritaria presente durante, al menos, las primeras ocho horas después de la administración intravenosa.

Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61-118 nanomol (nmol)/ml tras la administración intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m² de superficie corporal.

Los niveles plasmáticos disminuyen biexponencialmente con semividas inicial y terminal de entre 3 y 5-9 horas respectivamente. Tras la administración oral de 100

mg/m², los niveles máximos, determinados por HPLC, aparecen a las 2-4 horas y permanecen en el intervalo de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94 nmol/ml). Dichos niveles se pueden reducir con la ingesta de alimentos (así como con los vómitos).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad y Carcinogenicidad:

A la vista de su acción sobre el DNA, tioguanina es potencialmente mutagénica y carcinogénica.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de patata
Goma arábica
Acido esteárico
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No se dispone de información

6.3 Periodo de validez

Cinco años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar protegido de la luz. Conservar protegido de la humedad.

7. Titular de la autorización de comercialización

Aspen Pharna Trading Limited
3016 Lake drive, Citywest Campus
24 Dublin, Irlanda