

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thiosix 10 mg, tabletten

Thiosix 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Thiosix 10 mg bevat 10 mg tioguanine per tablet.

Thiosix 20 mg bevat 20 mg tioguanine per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Thiosix 10 mg tabletten zijn rond, wit tot gelig van kleur met een breukstreep aan één zijde en hebben een diameter van ongeveer 6.5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Thiosix 20 mg tabletten zijn rond, wit tot gelig van kleur en hebben een diameter van ongeveer 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Thiosix is bestemd voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), bij patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine (AZA), mercaptopurine (6-MP)).

In deze context is onvoldoende respons gedefinieerd als het niet bereiken van klinische remissie, geëvalueerd door middel van een globaal klinische beoordeling en een afname in het gebruik van steroïden naar een prednisolon dosis of een equivalent daarvan van ≤ 10 mg/dag tussen week 12 en week 24 na start van de behandeling met AZA ≥ 2.0 mg per kg lichaamsgewicht of 6-MP ≥ 1.0 mg per kg lichaamsgewicht en geen aanwijzing voor resistentie tegen 6-TGN.

Thiosix is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Dosering

Volwassenen

De dagelijkse dosis bij inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis) is 0.3 mg per kg lichaamsgewicht met een maximale dosis van 25 mg per dag. Een therapeutisch effect kan mogelijk pas na weken of maanden aantoonbaar worden.

Als de klachten na 6 maanden gebruik niet verbeteren, dient de behandeling te worden heroverwogen. Om onnodige blootstelling te voorkomen kan er besloten worden de behandeling te staken.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Thiosix bij kinderen zijn niet vastgesteld

Ouderen

Er is beperkte ervaring met de behandeling van 6-TG in ouderen. Geadviseerd wordt een zo laag mogelijke dosering te gebruiken. Zie ook "*Patiënten met gestoorde lever- en/of nierfunctie*".

Patiënten met gestoorde lever- en/of nierfunctie

Bij patiënten met gestoorde lever- en/of nierfunctie dient verlaging van de dosis te worden overwogen.

Patiënten met TPMT-deficiëntie

Patiënten met een erfelijke geringe activiteit of afwezigheid van activiteit van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT), hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit bij conventionele doses van tioguanine. Bij deze patiënten dient de dosis doorgaans substantieel verlaagd te worden. De optimale startdosering voor homozygote deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.2). De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses tioguanine tolereren, maar bij sommige patiënten kan een verlaging van de dosis vereist zijn. Genotypische en fenotypische TPMT testen zijn beschikbaar (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Tioguanine is een actief cytotoxisch middel en mag alleen worden gebruikt onder supervisie van een arts die ervaring heeft met het voorschrijven van dergelijk middelen.

Patiënten dienen tijdens therapie met tioguanine onder zorgvuldig medicatiebeheer te staan met onder andere bloedcelltellingen en leverfunctietesten zoals hieronder beschreven in rubriek 4.4.

Thiosix wordt oraal toegediend.

De absorptie van tioguanine na orale toediening is wisselend en wordt beïnvloed door de inname van voedsel (zie rubriek 5.2). Thiosix dient voor de maaltijd te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Vrouwen die tioguanine gebruiken dienen geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tioguanine is een actief cytotoxisch middel en mag alleen worden gebruikt onder supervisie van een arts die ervaring heeft met het voorschrijven van dergelijke middelen.

Medicatiebeheer:

Bij behandeling met tioguanine is een verhoogd risico op levertoxiciteit gepaard gaande met vasculaire endotheel beschadiging waargenomen (zie rubriek 4.8). Tioguanine behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten met bewezen levertoxiciteit omdat deze bij tijdig staken meestal omkeerbaar is. Behandeling met tioguanine kan beenmergsuppressie tot gevolg hebben (zie rubriek 4.8).

Routinematige controles zoals beschreven in de tabel hieronder zijn ten sterkste aanbevolen. Tioguanine behandeling dient te worden gestaakt in het geval een tweevoudige toename van tenminste één leverenzym wordt waargenomen welke op zijn minst mogelijk gerelateerd is aan tioguanine behandeling. Tioguanine behandeling dient te worden gestaakt wanneer witte bloedcellen gelijk of lager zijn dan $3,5 \times 10^9/l$. De tioguanine dosering dient te worden verlaagd wanneer bloedplaatjestellingen liggen tussen de 100.000 en 150.000 U/l. Wanneer het aantal bloedplaatjes verlaagt tot onder 100.000 U/l dient de tioguanine behandeling te worden gestaakt. In dit laatste geval is een leverbiopsie verplicht aangezien een lage bloedplaatjestelling geassocieerd is met nodulaire regeneratieve hyperplasie.

Leidraad voor routinematige controles gedurende behandeling met tioguanine bij patiënten met inflammatoire darmziekten.

Parameters	Meetpunt
Complete bloedtelling	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden
6-tioguanine nucleotiden	Optioneel ter controle van naleving van de behandeling door de patiënt
Alanine-aminotransferase	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden
Aspartaat-aminotransferase	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden
Alkaline phosphatase	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden
Gamma-glutamyl transferase	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden
Bilirubine	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden
C-reactief proteïne (effectiviteitscontrole)	Bij aanvang therapie, na 1, 2, 4, 8 en 12 weken – elke 3 maanden

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Invloed op de lever

Bij behandeling met tioguanine is een verhoogd risico op levertoxiciteit gepaard gaande met vasculaire endotheel beschadiging waargenomen (zie rubriek 4.8). Levertoxiciteit kenmerkt zich gewoonlijk als het klinisch syndroom van veno-occlusieve leverziekte (hyperbilirubinemie, anemie, hepatomegalie, gewichtstoename door vochtretentie en ascites) of met kenmerken van portale hypertensie (splenomegalie, trombocytopenie en oesophagus varices), histopathologisch gekenmerkt door hepatoportale sclerose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, peliosis hepatis en periportale fibrose. Een leverbiopsie is geïndiceerd om de diagnose voor levertoxiciteit gepaard gaande met vasculaire endotheelbeschadiging vast te stellen. Tioguanine behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten met bewezen levertoxiciteit omdat deze bij tijdig staken meestal omkeerbaar is.

Patiënten met gestoorde leverfunctie

In het geval van een patiënt die behandeld wordt met tioguanine, of start met een tioguaninebehandeling, en die verhoogde leverenzymactiviteit, tekenen van levertoxiciteit en/of klinische symptomen van portale hypertensie vertoont, dienen pogingen te worden gedaan de oorzaak te achterhalen. Levertoxiciteit gepaard gaande met vasculaire endotheelbeschadiging moet worden overwogen als de meest voorkomende redenen voor deze symptomen uitgesloten kunnen worden en de situatie niet stabiliseert. Tioguaninebehandeling dient te worden gestaakt bij patiënten met bewezen levertoxiciteit omdat deze bij tijd staken meestal omkeerbaar is.

Haematologische effecten

Behandeling met tioguanine kan beenmergsuppressie tot gevolg hebben (zie rubriek 4.8). Anemie wordt minder vaak waargenomen.

Patiënten met erfelijke deficiëntie van het TPMT-enzym kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van tioguanine en snel neigen tot beenmergsuppressie na de start van de behandeling. Door gelijktijdige toediening van TPMT-remmende geneesmiddelen zoals: olsalazine, mesalazine of sulfasalazine kan de beenmergdepressie verergeren. Sommige laboratoria leveren testen voor TPMT-deficiëntie, maar deze testen kunnen niet alle patiënten met risico op ernstige toxiciteit identificeren. Daarom blijft nauwkeurig monitoren van bloedceltellingen noodzakelijk.

Patiënten dienen tijdens de tioguanine therapie onder zorgvuldige controle te staan met bloedceltellingen.

Immunisatie met levende vaccins

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie in patiënten met verlaagde immunocompetentie. Daarom wordt vaccinatie met levende vaccins ontraden.

Lesch Nyhan syndroom

Aangezien tioguanine door het enzym hypoxanthineguaninefosforibosyltransferase wordt omgezet tot de actieve metabooliet, dient men rekening te houden met de mogelijkheid van resistentie bij patiënten die dit enzym missen, zoals in het geval van het Lesch-Nyhan syndroom. Gebruik van tioguanine bij deze patiënten wordt afgeraden.

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

UV-blootstelling

Patiënten die met tioguanine worden behandeld zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zonlicht en UV-straling moet worden beperkt, en patiënten dienen te worden geadviseerd om beschermende kleding te dragen en een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinatie met levende vaccins wordt ontraden bij patiënten met verlaagde immunocompetentie (zie rubriek 4.4).

In tegenstelling tot mercaptopurine (Puri-Nethol) en azathioprine (Imuran) behoeft de dosering van tioguanine bij gelijktijdige toediening met allopurinol (bijv. Zyloric), om de urinezuurvorming te remmen, niet te worden verlaagd.

Bij de toediening van tioguanine moet opgepast worden met een gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een TPMT remmende werking zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/contraceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet aangeraden worden zwangerschap te vermijden. Er zijn enkele gevallen gemeld van congenitale afwijkingen bij kinderen, waarbij door de vader een combinatie van cytotoxische stoffen, waaronder tioguanine, werd gebruikt.

Bij gebruik door de man zowel als door de vrouw moeten tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen worden genomen.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tioguanine bij zwangere vrouwen. Uit dierexperimentele studies is teratogeniteit en andere reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Op grond van resultaten uit dierexperimentele studies en het werkingsmechanisme van tioguanine wordt het gebruik van tioguanine tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Borstvoeding

Het is niet bekend of tioguanine of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Gezien de mogelijke schadelijke effecten is het geven van borstvoeding tijdens de behandeling van tioguanine gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van tioguanine op de vruchtbaarheid. Op basis van het werkingsmechanisme zou deze stof de vruchtbaarheid kunnen verminderen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Thiosix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen en bijbehorende frequenties zijn geobserveerd in leukemie patiënten die behandeld werden met hogere doseringen (60-200 mg per m² lichaamsoppervlak per dag). Gewoonlijk wordt tioguanine bij deze patiënten in combinatie met andere cytotoxische middelen toegepast. Hierdoor is het niet altijd mogelijk om bijwerkingen aan één specifiek geneesmiddel toe te schrijven.

Dezelfde bijwerkingen, mogelijk met andere frequenties, zijn geobserveerd in patiënten met inflammatoire darmziekten die behandeld werden met 20-80 mg tioguanine per dag.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: stomatitis, gastro-intestinale intolerantie

Zelden: intestinale necrose en perforatie

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: levertoxiciteit met vasculaire endotheelbeschadiging. Deze levertoxiciteit lijkt reversibel na het staken van de therapie.

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Klinisch wordt dit beeld gekenmerkt door veno-occlusieve leverziekte (hyperbilirubinemie anemie, hepatomegalie, gewichtstoename tengevolge van vloeistofretentie en ascites) of symptomen van portale hypertensie (splenomegalie, trombocytopenie en oesophageale varices). Ook kunnen verhoging van levertransaminase, alkalinefosfatase en gammaglutamyltransferase optreden. Histopathologische kenmerken zijn dan hepatoportale sclerose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, peliosis hepatis en periportale fibrose.

Zelden: Centrilobulaire hepatisch necrose is beschreven bij patiënten met combinatie therapie, orale contraceptiva, hoge dosering van tioguanine en alcohol.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: lichtgevoeligheid (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: alopecia

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: algehele malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Het belangrijkste toxische effect is op het beenmerg en hematologische toxiciteit zal meestal sterker op de voorgrond treden bij chronische overdosering.

Behandeling

Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld nauwlettend gecontroleerd te worden en dienen algemene ondersteunende maatregelen genomen te worden en zo nodig bloedtransfusies te worden gegeven. Verdere behandeling moet gebeuren zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, waar beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: purine analoog, ATC-code: L01B B03

Werkingsmechanisme

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Tioguanine is een sulfhydryl-analoog van guanine en gedraagt zich als een purine antimetabool. Het wordt geactiveerd tot haar nucleotide, tioguanylzuur.

De metaboliëten van tioguanine remmen de de-novo purinesynthese en purinenucleotide omzettingen. Tioguanine wordt tevens ingebouwd in nucleïnezuren en er wordt aangenomen dat het deze inbouw in DNA is, die bijdraagt tot de cytotoxiciteit van tioguanine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit en veiligheid van tioguanine bij de behandeling van inflammatoire darmziekten is onderzocht in 2 prospectieve, observationale registerstudies, waarbij de dagelijkse klinische praktijk werd vastgelegd gedurende minimaal 1 jaar.

In het TS-001 register werden tioguanine-naïeve patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa geïnccludeerd die onvoldoende reageerden op of intolerant waren voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine of 6-mercaptopurine). Het primair eindpunt was het handhaven van steroïde-vrije remissie gedurende ten minste 1 jaar op tioguanine monotherapie zonder start van biologische behandeling (zoals TNF α inhibitors), of chirurgische behandeling. Remissie was gedefinieerd als een score < 5 op de Harvey Bradshaw Index (HBI) voor patiënten met de ziekte van Crohn en een score \leq 2 op de simple clinical colitis activity index (SCCAI) voor patiënten met colitis ulcerosa. Tijdens de evaluatieperiode konden patiënten zo nodig tot maximaal 3 maanden behandeld worden met corticosteroïden.

80% van de 108 patiënten (ziekte van Crohn (n= 66): 78%, colitis ulcerosa (n=42): 83%) gebruikte tioguanine voor tenminste 1 jaar na het bereiken van remissie.

45% (95% CI 36,3 – 54,8%) van de 108 patiënten, die binnen 6 maanden na de start van tioguanine steroïde-vrije remissie bereikten, heeft remissie gedurende 1 jaar behouden met of zonder een eenmalige behandelperiode met corticosteroïden. Voor patiënten met de ziekte van Crohn (n= 66) en colitis ulcerosa (n= 42) waren deze proporties respectievelijk 48,5% (95% CI 36,8 – 60,3%) en 40,5% (95% CI 27,0 – 55,5%). Zonder een eenmalige behandelperiode met corticosteroïden waren de resultaten vergelijkbaar (algemeen: 43,5% (95% CI 34,6 – 52,9%), ziekte van Crohn: 45,5% (95% CI 34,0 – 57,4%), colitis ulcerosa 40,5% (95% CI 27,0 – 55,5%)).

Tekens duidend op nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) werden geobserveerd bij 3 patiënten. NRH werd histologisch bevestigd bij twee van deze drie patiënten met de ziekte van Crohn.

In het TS-002 register werden 89 patiënten (ziekte van Crohn: n= 47, colitis ulcerosa: n= 41, ongedefinieerde inflammatoire darmziekte: n= 1) geïnccludeerd die reeds tioguanine gebruikten en overstapten op Thiosix. 82% van de 89 patiënten gebruikten na 1 jaar nog steeds tioguanine. De gemiddelde duur van de behandeling was 25,1 maanden in de totale groep, 23,6 maanden in de groep met de ziekte van Crohn, en 26,6 maanden in de groep met colitis ulcerosa.

Het primair eindpunt was de incidentie van histologisch bevestigde nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH). Van de 89 geïnccludeerde patiënten was er één patiënt (met de ziekte van Crohn) waarbij NRH was gerapporteerd. De NRH was niet histologisch bevestigd met een leverbiopt.

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen naar voren gekomen uit beide registerstudies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/distributie

Orale absorptie van tioguanine is ongeveer 30% (14-46%) van de toegediende dosis en de variabiliteit in biobeschikbaarheid tussen subjecten is hoog. Na toediening van 40 mg tioguanine aan gezonde subjecten was het geometrisch gemiddelde van het oppervlak onder de plasmaconcentratie tijdscurve ($AUC_{0-\infty}$) 29.01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (7.33-66.62) en de maximale plasma concentratie (C_{max}) 5.88 $\mu\text{g/l}$ (1.65-17.61) werd ongeveer 2 uur na inname bereikt (t_{max} : 2 uur, $t_{1/2}$ 3 uur). De farmacokinetische parameters van tioguanine na 40 mg orale tioguanine toediening in patiënten met inflammatoire darmziekten liggen in hetzelfde bereik.

Voedselinname verlaagt tioguanine C_{max} en AUC en vertraagt t_{max} .

Biotransformatie

Tioguanine wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd in vivo. De vier verschillende enzymen die verantwoordelijk zijn voor de stofwisseling van tioguanine zijn de volgende: hypoxanthine (guanine) fosforibosyltransferase (H(G)PRT), dat tioguanine omzet in tioguanosine monofosfaat (6-TGMP) wat door proteïne-kinasen verder wordt gemetaboliseerd tot de actieve verbinding tioguaninenucleotide (6-TGN); TPMT, dat tioguanine omzet in 6-methyltioguanine (6-MTG, inactieve metaboliet) en 6-TGMP in 6-methyl-TGMP (een inactieve metaboliet), en xanthine oxidase (XDH of XO) en aldehyde oxidase (AO), die tioguanine ook omzetten in inactieve metabolieten. Tioguanine wordt eerst gedeamineerd door guanine-deaminase (GDA) om 6-tioxanthine (6-TX) te vormen en dit wordt een substraat voor de XDH gekatalyseerde vorming van 6-tiourinezuur (6-TUA).

Eliminatie

Tioguanine wordt bijna in zijn geheel geëlimineerd in de vorm van metabolieten in urine. De gemiddelde klaring na orale dosering van 40 mg tioguanine ligt tussen de 379 en 588 ml/min per kg. Plasmaspiegels nemen volgens een bi-exponentieel verloop af met initiële en terminale halfwaardetijden van 3, respectievelijk 5-9 uren. De actieve nucleotiden in rode bloedcellen hebben een halfwaardetijd van enkele dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij patiënten met inflammatoire darmziekten stijgen de concentraties tioguanine in rode bloedcellen dosis-proportioneel. Dit in tegenstelling tot de meer dan dosis proportionele stijging in plasma concentratie na i.v. toediening van 10 mg/m²/h en 20 mg/m²/h tioguanine in paediatrische kanker patiënten waarbij de plasma concentraties respectievelijk 0.9 μM (range 0.7-1.2 μM) en 4.1 μM (range 1.0-8.3 μM) zijn.

Ouderen

Er zijn geen gegevens over de effecten van leeftijd op de farmacokinetiek van 6-TG.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 februari 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Mutageniteit en carcinogeniteit

Gelet op de werking op cellulair DNA, is tioguanine potentieel mutageen en carcinogeen.

Teratogeniteit

Toediening van 10 mg/kg tioguanine aan ratten had laag geboortegewicht en misvormingen van nakomelingen tot gevolg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, natriumzetmeel glycollaat, watervrij colloïdaal silicium dioxide (E551), magnesiumstearaat (E572), mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PVC/PVDC – Aluminium blisters

Thiosix is verpakt in blisterverpakkingen à 30 tabletten in een doosje

Thiosix is verpakt in blisterverpakkingen à 90 tabletten in een doosje

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangezien Thiosix een cytotoxisch middel is, dienen tijdens het werken met dit geneesmiddel geschikte beschermende maatregelen te worden genomen.

Indien een 10 mg tablet moet worden gebroken, dienen aanraking en inademing van de stof te worden vermeden.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale

**THIOSIX 10 MG
THIOSIX 20 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 23 februari 2022

Bladzijde : 11

voorschriften voor het vernietigen van gevaarlijke stoffen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114680, tabletten 10 mg
RVG 114681, tabletten 20 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft de opmaak: 21 maart 2022

0222.11v.JK