

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Пури-Нетол®**

**(Puri-Nethol®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* меркаптопурина моногідрат;

1 таблетка містить меркаптопурина моногідрату 50 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний модифікований, магнію стеарат, кислота стеаринова.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, двоопуклі таблетки блідо-жовтого кольору, з одного боку з розподільчою рискою та гравіюванням «PT» над нею та «50» під нею, з іншого боку гладкі.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги пурину. Меркаптопурин. Код АТХ L01B B02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії*

Меркаптопурина моногідрат – це сульфгідрильний аналог пуринової основи аденіну та гіпоксантину. Діє як цитотоксичний антиметаболіт.

Меркаптопурина моногідрат – це неактивні проліки, які діють як антагоніст пурину, але для прояву цитотоксичності потребують поглинання клітинами та внутрішньоклітинного анаболізму до нуклеотидів тіогуаніну (НТГ). Метаболіти меркаптопурина моногідрату порушують синтез пурину *de novo* та взаємоперетворення пуринових нуклеотидів. НТГ також вбудовуються у нуклеїнові кислоти, що відіграє свою роль у цитотоксичних ефектах лікарського засобу. Між меркаптопурина моногідратом і 6-тіогуаніном звичайно існує перехресна резистентність.

*Фармакодинамічні ефекти*

Цитотоксичний ефект меркаптопурину моногідрату може бути пов'язаний з рівнем похідних меркаптопурину моногідрату нуклеотидів тіогуаніну в еритроцитах, але не з концентрацією меркаптопурину моногідрату у плазмі крові.

### *Фармакокінетика.*

#### *Всмоктування*

Біодоступність меркаптопурину моногідрату при пероральному прийомі дуже різниться у різних людей, що, можливо, є результатом метаболізму першого проходження. Після прийому препарату перорально у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла у семи дітей біодоступність препарату становила в середньому 16 % прийнятої дози (при коливаннях у межах від 5 % до 37 %). Після перорального введення меркаптопурину моногідрату у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла у 14 дітей з гострим лімфобластним лейкозом середній показник  $C_{\max}$  становив 0,89  $\mu\text{M}$  (діапазон 0,29–1,82  $\mu\text{M}$ ), а показник  $T_{\max}$  – 2,2 години (діапазон від 0,5 до 4 годин).

Середня відносна біодоступність меркаптопурину моногідрату була приблизно на 26 % нижчою після прийому з їжею та молоком порівняно із введенням після голодування протягом ночі. Меркаптопурину моногідрат нестабільний у молоці через наявність ксантиноксидази (розпад 30 % протягом 30 хвилин) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Розподіл*

Концентрації меркаптопурину моногідрату у спинномозковій рідині (СМР) після внутрішньовенного або перорального введення є низькими або взагалі незначними (співвідношення СМР: плазма крові становить від 0,05 до 0,27). Концентрації у СМР після інтратекального введення виявляються вищими.

#### *Біотрансформація*

Меркаптопурину моногідрат інтенсивно метаболізується в активні та неактивні метаболіти за участю кількох багатоступеневих шляхів. Через складний метаболізм блокування одного окремого ферменту не може пояснити усі випадки недостатньої ефективності лікування та/або вираженої мієлосупресії. Домінуючими ферментами, які відповідають за метаболізм меркаптопурину моногідрату або його метаболітів, є: поліморфний фермент тіопурин S-метилтрансфераза (ТПМТ), ксантиноксидаза, інозинмонофосфатдегідрогеназа (ІМФДГ) і гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза (ГФРТ). Додатково у формуванні активних і неактивних метаболітів беруть участь такі ферменти: гуанозинмонофосфатсинтетаза (ГМФС, яка утворює НТГ) та інозинтрифосфатпірофосфатаза (ІТПаза). Крім того, іншими шляхами утворюється ще багато інших неактивних метаболітів.

Певні дані свідчать, що поліморфізми у генах, які кодують системи різних ферментів, що беруть участь у метаболізмі меркаптопурину моногідрату, можуть сприяти розвитку небажаних реакцій на лікування меркаптопурину моногідратом. Наприклад, в осіб з дефіцитом ТПМТ розвиваються дуже високі цитотоксичні концентрації нуклеотидів тіогуаніну (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Елімінація*

У дослідженні за участю 22 дорослих пацієнтів було виявлено, що середній кліренс меркаптопурину моногідрату та період напіврозпаду після внутрішньовенної інфузії становить 864 мл/хв/м<sup>2</sup> та 0,9 години відповідно. Середній нирковий кліренс у 16 із цих пацієнтів становив

191 мл/хв/м<sup>2</sup>. Після внутрішньовенного введення лише близько 20 % отриманої дози виводилося із сечею у незміненому вигляді. У дослідженні у 7 дітей середній кліренс меркаптопурину моногідрату та період напіврозпаду після внутрішньовенної інфузії становив 719 (±610) мл/хв/м<sup>2</sup> та 0,9 (±0,3) години відповідно.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Спеціальні дослідження застосування пацієнтам літнього віку не проводили (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Порушення функції нирок*

Дослідження проліків меркаптопурину моногідрату не виявили різниці у фармакокінетиці меркаптопурину моногідрату у пацієнтів з уремією порівняно з пацієнтами з трансплантованою ниркою. Оскільки про активні метаболіти меркаптопурину моногідрату при порушенні функції нирок відомо небагато, рекомендовано призначати зменшені дози меркаптопурину моногідрату пацієнтам з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Меркаптопурину моногідрат та/або його метаболіти виводяться під час гемодіалізу: приблизно 45 % радіоактивних метаболітів виводяться протягом 8 годин під час діалізу.

#### *Порушення функції печінки*

Проведено дослідження проліків меркаптопурину моногідрату у трьох групах пацієнтів з трансплантованою ниркою: без захворювань печінки, з порушенням функції печінки (але без цирозу) та з порушенням функції печінки і цирозом. Дослідження продемонструвало, що експозиція меркаптопурину моногідрату була в 1,6 раза вищою у пацієнтів з порушенням функції печінки (але без цирозу) і в 6 разів вищою у пацієнтів з порушенням функції печінки і цирозом порівняно з пацієнтами без захворювань печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування гострого лейкозу у дорослих та дітей при:

- гострому лімфобластному лейкозі (ГЛЛ);
- гострому промієлоцитарному лейкозі (ГПЛ)/гострому мієлоїдному лейкозі М3 (ГМЛ М3).

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до активної речовини або будь-якого з компонентів препарату.

Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Застосування меркаптопурину моногідрату з їжею може дещо знижувати його системну експозицію. Меркаптопурину моногідрат можна приймати з їжею або натще, однак пацієнт повинен стандартизувати свій метод прийому для запобігання значному коливанню експозиції. Препарат не слід приймати з молоком або молочними продуктами, оскільки вони містять ксантиноксидазу, фермент, який метаболізує меркаптопурину моногідрат, і це може призвести до зниження концентрації меркаптопурину моногідрату у плазмі крові.

*Ефект від застосування супутніх лікарських засобів на дію меркаптопурину моногідрату*

### *Рибавірин*

Рибавірин інгібує фермент інозинмонофосфатдегідрогеназу (ІМФДГ), що призводить до зменшення виробництва активних нуклеотидів 6-тіогуаніну. Повідомлялося про розвиток тяжкої мієлосупресії на фоні супутнього застосування проліків меркаптопурину моногідрату та рибавірину; з огляду на це супутнє застосування рибавірину та меркаптопурину моногідрату не рекомендується (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування» ).

### *Мієлосупресивні препарати*

Слід з обережністю застосовувати комбінацію меркаптопурину моногідрату з іншими мієлосупресивними препаратами; за результатами гематологічного моніторингу приймають рішення про доцільність зменшення доз препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Алопуринол/оксипуринол/тіопуринол та інші інгібітори ксантиноксидази*

Алопуринол, оксипуринол і тіопуринол блокують активність ксантиноксидази, що призводить до пригнічення процесу перетворення біологічно активної 6-тіоінозинової кислоти у біологічно неактивну 6-тіосечову кислоту. При одночасному застосуванні алопуринолу та меркаптопурину моногідрату слід застосовувати тільки 25 % від звичайної дози меркаптопурину моногідрату, оскільки алопуринол знижує рівень метаболізму меркаптопурину моногідрату ксантиноксидазою.

Інші інгібітори ксантиноксидази, наприклад фебуксостат, можуть затримувати метаболізм меркаптопурину моногідрату. Не рекомендується супутнє застосування цих препаратів, оскільки накопичено недостатньо даних для встановлення адекватного режиму зменшення дози.

### *Аміносалицилати*

Отримано *in vitro* та *in vivo* дані, які показують, що похідні аміносалицилатів (наприклад олсалазин, месалазин або сульфасалазин) пригнічують фермент ТПМТ, через це при одночасному застосуванні з похідними аміносалицилатів доцільно розглянути питання про зменшення дози меркаптопурину моногідрату (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Метотрексат*

Метотрексат у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> перорально призводив до збільшення площі під кривою концентрація-час (AUC) меркаптопурину моногідрату приблизно на 31 %, тоді як дози 2 або 5 г/м<sup>2</sup> внутрішньовенно збільшували AUC меркаптопурину моногідрату на 69 і 93 % відповідно.

При одночасному введенні з високими дозами метотрексату, дозу меркаптопурину необхідно скоригувати.

### *Інфліксимаб*

Спостерігалася взаємодія між азатіоприном, проліками 6-меркаптопурину, та інфліксимабом. У пацієнтів, які отримують азатіоприн, спостерігалася тимчасове підвищення рівнів 6-ТГН (6-тіогуаніновий нуклеотид, активний метаболіт азатіоприну) та зниження середньої кількості лейкоцитів у перші тижні після інфузії інфліксимабу. Показники відновлювалися до попереднього рівня через 3 місяці.

### *Вплив меркаптопурину моногідрату на інші лікарські засоби*

Одночасне застосування з вакциною проти жовтої лихоманки протипоказане через ризик летального захворювання у імуноскомпроментованих пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Не рекомендується проводити вакцинацію іншими живими вакцинами імуноскомпрометованим пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Антикоагулянти*

Повідомлялося про пригнічення антикоагулянтного ефекту варфарину при супутньому застосуванні із меркаптопурину моногідратом. Рекомендується відстежувати МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при одночасному застосуванні пероральних антикоагулянтів.

### *Протиепілептичні засоби*

Цитотоксичні засоби можуть зменшувати абсорбцію фенітоїну у кишечнику. Рекомендується ретельний моніторинг рівня фенітоїну у сироватці крові. Також можливі зміни рівня інших протиепілептичних лікарських засобів. Слід ретельно контролювати рівень протиепілептичних лікарських засобів у сироватці крові протягом лікування меркаптопурину моногідратом. За необхідності слід виконати корекцію дози.

## **Особливості застосування.**

*Меркаптопурину моногідрат – це активний цитостатичний препарат, тому його можна застосовувати тільки під контролем лікаря, який має досвід призначення таких засобів.*

### *Безпечне поводження з таблетками меркаптопурину моногідрату*

При поводженні з таблетками меркаптопурину моногідрату рекомендується дотримуватися чинних місцевих рекомендацій та/або правил щодо поводження та утилізації цитотоксичних препаратів.

Кожен, хто проводить маніпуляції з лікарським засобом Пури-Нетол<sup>®</sup>, повинен вимити руки до і після введення препарату. Щоб зменшити ризик небажаного впливу, батьки та особи, які доглядають за пацієнтом, повинні одягати одноразові рукавички під час маніпуляцій з лікарським засобом Пури-Нетол<sup>®</sup>.

Необхідно уникати контакту лікарського засобу Пури-Нетол<sup>®</sup> зі шкірою або слизовими

оболонками. При попаданні лікарського засобу Пури-Нетол® на шкіру або слизові оболонки його слід негайно і ретельно змити водою з милом.

Жінкам, які є вагітними, планують вагітність або годують груддю, не слід працювати з лікарським засобом Пури-Нетол® (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Батькам/опікунам та пацієнтам слід порадити зберігати лікарський засіб Пури-Нетол® у недоступних і непомітних для дітей місцях, бажано в замкненій шафі. Випадкове проковтування препарату дитиною може призвести до летального результату.

### *Утилізація*

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

### *Моніторинг*

*Оскільки меркаптопурину моногідрат чинить сильну мієлосупресивну дію, під час індукції ремісії необхідно щодня виконувати розгорнутий аналіз крові. Під час лікування потрібно ретельно спостерігати за пацієнтом.*

### Цитотоксичність і гематологічний моніторинг

Лікування меркаптопурину моногідратом спричиняє супресію кісткового мозку та призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії, рідше – до анемії. Під час терапії необхідно ретельно контролювати гематологічні показники. Кількість лейкоцитів та тромбоцитів продовжує знижуватися і після припинення лікування, тому при перших же ознаках надмірного зменшення кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування слід негайно призупинити.

При своєчасній відміні меркаптопурину моногідрату супресія кісткового мозку оборотна.

У деяких людей спостерігається вроджений дефіцит ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ). Ці пацієнти можуть виявлятися надзвичайно чутливими до мієлосупресивної дії меркаптопурину моногідрату, внаслідок чого у них дуже швидко розвивається супресія кісткового мозку після початку лікування меркаптопурину моногідратом. Ця проблема може ще більше ускладнюватися в разі одночасного призначення препаратів, які пригнічують тіопуринметилтрансферазу, таких як олсалазин, месалазин або сульфасалазин. Крім того, повідомлялося про можливий зв'язок між зменшеною активністю ТПМТ і розвитком вторинних лейкозів і мієлодисплазії у пацієнтів, які отримували меркаптопурину моногідрат у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких лабораторіях проводять аналіз на виявлення дефіциту ТПМТ, хоча такі тести не завжди виявляли всіх пацієнтів, яким загрожували тяжкі прояви токсичності. З огляду на це необхідно ретельно відстежувати гематологічні показники. Рекомендується подальше зниження дози пацієнтам з гомозиготним дефіцитом ТПМТ для запобігання розвитку загрозованої для життя супресії кісткового мозку.

Посилений гематологічний моніторинг рекомендується при зміні різних лікарських форм меркаптопурину.

### Імуносупресія

При імунізації живими вакцинами у пацієнтів з імунодефіцитом може розвинутилася інфекція. 3

огляду на це не рекомендується проводити імунізацію живими вакцинами. У будь-якому випадку пацієнтам у стадії ремісії вводити живі вакцини дозволяється не раніше, ніж коли пацієнт вважається здатним реагувати на вакцинацію. Інтервал між закінченням хіміотерапії та відновленням здатності пацієнта відповідати на введення вакцин залежить від інтенсивності та виду лікарських засобів, що спричинили імуносупресію, основного захворювання та інших факторів.

Не рекомендується одночасно застосовувати рибавірин і меркаптопурину моногідрат. Рибавірин може зменшувати ефективність і підсилювати токсичні прояви меркаптопурину моногідрату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час індукції ремісії при гострому мієлогенному лейкозі слід забезпечити можливість частого проведення відповідної підтримувальної терапії на період можливого розвитку аплазії кісткового мозку, пов'язаної з лікуванням, та важливо мати відповідне обладнання.

Дозу меркаптопурину моногідрату може бути необхідним зменшити при одночасному призначенні препаратів, у яких первинна або вторинна токсичність проявляється у вигляді мієлосупресії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Гепатотоксичність

Меркаптопурину моногідрат гепатотоксичний, тому необхідно кожного тижня протягом лікування контролювати показники функції печінки. Рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі крові є найбільш важливим прогностичним фактором для відміни препарату внаслідок гепатотоксичності. У пацієнтів з існуючими захворюваннями печінки або хворих, які отримують інші потенційно гепатотоксичні препарати, рекомендується проводити цей контроль частіше. Пацієнтів необхідно попередити про необхідність негайної відміни меркаптопурину моногідрату у разі появи жовтяниці (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Ниркова токсичність

Під час індукції ремісії, коли відбувається швидкий лізис клітин, необхідно контролювати рівень сечової кислоти у крові та сечі, оскільки існує небезпека розвитку гіперурикемії та/або гіперурикозурії з ризиком розвитку сечокиислої нефропатії. Гідратація та підлужування сечі можуть мінімізувати потенційні ускладнення з боку нирок.

#### Порушення функції нирок та/або печінки

Рекомендується дотримуватися обережності при призначенні меркаптопурину моногідрату пацієнтам з порушенням функції нирок та/або печінки (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Слід розглянути доцільність зниження дози у таких пацієнтів та ретельно контролювати гематологічну відповідь.

#### Панкреатит при лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (застосування за незареєстрованим показанням)

Про випадки панкреатиту повідомляли з частотою від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$  («часто») у пацієнтів, які отримували лікування з приводу запального захворювання кишечника (застосування за незареєстрованим показанням).

#### Пацієнти з варіантом NUDT15

Пацієнти з успадкованою мутацією гена NUDT15 мають підвищений ризик розвитку тяжких токсичних проявів лікування меркаптопурину моногідратом, таких як рання лейкопенія та алопеція, при звичайних дозах тіопуринової терапії. Такі пацієнти звичайно потребують застосування знижених доз, особливо це стосується гомозиготних пацієнтів з варіантом NUDT15 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частота NUDT15 c.415 > T має етнічну варіабельність: приблизно 10 % у представників народів Східної Азії, 4 % – Латинської Америки, 0,2 % – Європи та 0 % – Африки. У будь-якому разі слід ретельно моніторити гематологічні показники.

### Перехресна резистентність

Зазвичай спостерігається перехресна резистентність між меркаптопурину моногідратом та 6-тіогуаніном.

### Гіперчутливість

Пацієнтам, у яких підозрюється розвиток в минулому реакцій гіперчутливості до меркаптопурину моногідрату, не рекомендується застосовувати його попередник – азатіоприн, за винятком тих випадків, коли алергологічні тести у пацієнта підтвердили гіперчутливість до меркаптопурину моногідрату, але дали негативний результат на азатіоприн. Оскільки азатіоприн є проліками меркаптопурину моногідрату, пацієнтам з гіперчутливістю до азатіоприну в анамнезі необхідно провести аналізи на гіперчутливість до меркаптопурину моногідрату до початку лікування.

### Мутагенність та канцерогенність

Спостерігалось підвищення кількості хромосомних аберацій у периферичних лімфоцитах у пацієнтів з лейкозами, у пацієнта з нирковоклітинною карциномою, який отримав невстановлену дозу меркаптопурину моногідрату, та у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, які отримували дози 0,4–1,0 мг/кг маси тіла на добу.

З огляду на дію меркаптопурину моногідрату на клітинну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) він є потенційно канцерогенним, тому слід зважати на теоретичний ризик канцерогенезу під час лікування.

Зафіксовано два випадки розвитку гострого нелімфоцитарного лейкозу у пацієнтів, які отримували меркаптопурину моногідрат у поєднанні з іншими препаратами при захворюваннях незлоякісного походження. Описано один випадок, коли пацієнт отримував меркаптопурину моногідрат для лікування гангренозної піодермії і у подальшому у нього розвинувся гострий нелімфоцитарний лейкоз, але залишається нез'ясованим, чи було це наслідком природного перебігу захворювання, чи причиною цього стало застосування меркаптопурину моногідрату.

У пацієнта з хворобою Ходжкіна на фоні лікування меркаптопурину моногідратом та багатьма іншими цитостатиками розвинувся гострий мієлогенний лейкоз.

Через 12,5 року після лікування меркаптопурину моногідратом міастенії гравіс у пацієнтки розвинувся хронічний мієлоїдний лейкоз.

Отримано повідомлення про розвиток печінково-селезінкової Т-клітинної лімфоми у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК) (незатверджене показання), які отримували азатіоприн (проліки меркаптопурину моногідрату) або меркаптопурину моногідрат у комбінації з анти-ФНП альфа антитілами або без них. Це рідкісний тип Т-клітинної лімфоми з агресивним

перебігом захворювання, який зазвичай є летальним (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, включаючи меркаптопурину моногідрат, існує підвищений ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань та інших злоякісних новоутворень, особливо раку шкіри (меланома та немеланомні види раку), сарком (Капоші та інші види) та раку шийки матки *in situ*. Підвищений ризик, ймовірно, пов'язаний зі ступенем та тривалістю імуносупресії. Повідомлялося, що відміна імуносупресивних препаратів може сприяти частковій регресії лімфопроліферативних розладів.

Таким чином, схему лікування, що містить декілька імуносупресивних препаратів (в тому числі тіопуринів), слід застосовувати з обережністю, оскільки це може призвести до лімфопроліферативних розладів, у т. ч. летальних. Комбінація багатьох імуносупресивних препаратів, які застосовують одночасно, підвищує ризик лімфопроліферативних розладів, пов'язаних з вірусом Епштейна – Барр (ВЕБ).

### Синдром активації макрофагів

Синдром активації макрофагів (САМ) є відомим розладом, що загрожує життю, який може розвинутися у пацієнтів з аутоімунними станами, особливо із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК) (незатверджене показання), які потенційно можуть мати підвищену чутливість до розвитку цього стану при застосуванні меркаптопурину моногідрату. При розвитку або підозрі на САМ слід якомога раніше розпочати відповідне лікування, а меркаптопурину моногідрат необхідно відмінити. Лікарям слід бути уважними стосовно таких інфекцій, як ВЕБ або цитомегаловірус (ЦМВ), оскільки вони є відомими чинниками САМ.

### Розлади метаболізму та харчування

Введення аналогів пурину – азатиоприну та меркаптопурину – може порушувати метаболізм ніацину, що потенційно призводить до дефіциту нікотинової кислоти (пелагра). При застосуванні аналогів пурину повідомляли про випадки пелагри, особливо у пацієнтів із хронічним запальним захворюванням кишечника. Діагноз пелагри слід розглядати у пацієнта з локалізованим пігментованим висипанням (дерматит), гастроентеритом або неврологічними порушеннями, включаючи зниження когнітивних здібностей. Необхідно розпочати відповідні лікувальні заходи з додаванням ніацину/нікотинаміду.

### Діти

У дітей з ГЛЛ, які отримують терапію меркаптопурину моногідратом, повідомляли про симптоматичну гіпоглікемію (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість повідомлених випадків спостерігали у дітей віком до 6 років або з низьким індексом маси тіла.

### Інфекції

У пацієнтів, які отримували лікування меркаптопурину моногідратом окремо або у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами, у тому числі кортикостероїдами, відзначали підвищену чутливість до вірусних, грибкових і бактеріальних інфекцій, включаючи тяжкі або атипові інфекції, а також реактивацію вірусних інфекцій. Перебіг інфекції та ускладнення у цих пацієнтів можуть бути більш тяжкими, ніж у тих, хто не отримував лікування.

Перед початком лікування слід враховувати попередній контакт або зараження вірусом вітряної віспи. За необхідності слід дотримуватися місцевих рекомендацій з цього приводу, включаючи профілактичне лікування. Перед початком лікування слід розглянути питання про призначення серологічних тестів на вірус гепатиту В. Якщо серологічні тести виявилися

позитивними, слід дотримуватися місцевих рекомендацій з цього приводу, включаючи профілактичне лікування. У пацієнтів, які отримують меркаптопурину моногідрат для лікування ГЛЛ, повідомлялося про випадки нейтропенічного сепсису. Якщо у пацієнта виникає інфекція під час лікування, необхідно взяти відповідних заходів, які можуть включати антимікробну терапію та підтримувальне лікування.

### Синдром Леша – Ніхана

Окремі дані свідчать про те, що ані меркаптопурину моногідрат, ані його попередник азатиоприн не демонструють ефективність у пацієнтів із рідкісним вродженим станом – повним дефіцитом гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (синдром Леша – Ніхана). Таким пацієнтам не рекомендується застосовувати меркаптопурину моногідрат або азатиоприн.

### Ультрафіолетове опромінення

Пацієнти, які отримують меркаптопурину моногідрат, більш чутливі до сонця. Слід обмежити перебування під дією сонячного світла та ультрафіолетового випромінювання, пацієнтам слід рекомендувати носити захисний одяг та застосовувати косметичні засоби з високим фактором захисту від УФ.

### Допоміжні речовини

Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, повним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

### Взаємодії

#### *Інгібітори ксантиноксидази*

При одночасному застосуванні з інгібіторами ксантиноксидази, наприклад з алопуринолом, оксипуринолом або тіопуринолом, пацієнтам слід приймати тільки 25 % звичайної дози меркаптопурину моногідрату, оскільки алопуринол знижує швидкість катаболізму меркаптопурину моногідрату (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

#### *Антикоагулянти*

При одночасному застосуванні антикоагулянтів з меркаптопурину моногідратом рекомендується посилений моніторинг МНВ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Дефіцит ТПМТ

У деяких людей спостерігається вроджений дефіцит ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ). Ці пацієнти можуть виявлятися надзвичайно чутливими до мієлосупресивної дії меркаптопурину моногідрату, внаслідок чого у них дуже швидко розвивається супресія кісткового мозку після початку лікування меркаптопурину моногідратом. Ця проблема може ще більше ускладнюватися в разі одночасного призначення препаратів, які пригнічують тіопуринметилтрансферазу, таких як олсалазин, месалазин або сульфасалазин. Крім того, повідомлялося про можливий зв'язок між зменшеною активністю ТПМТ і розвитком вторинних лейкозів і мієлодисплазії у пацієнтів, які отримували меркаптопурину моногідрат у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами (див. розділ «Побічні реакції»). Приблизно 0,3 % (1:300) пацієнтів мають слабку або відсутню активність цього ферменту. Приблизно 10 % пацієнтів

мають низьку або проміжну активність ТПМТ та 90 % мають нормальну активність ТПМТ. Також існує група, що становить близько 2 %, яка має високу активність ТПМТ. У деяких лабораторіях проводять аналіз на виявлення дефіциту ТПМТ, хоча такі тести не завжди виявляли всіх пацієнтів, яким загрожували тяжкі прояви токсичності. З огляду на це необхідно ретельно відстежувати гематологічні показники.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Контрацепція у чоловіків та жінок

Докази тератогенності меркаптопурину моногідрату для людини неоднозначні. Як сексуально активні чоловіки, так і жінки повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування і протягом щонайменше трьох місяців після введення останньої дози. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріотоксичні та ембріолетальні ефекти.

#### Вагітність

Меркаптопурину моногідрат не слід застосовувати вагітним пацієнткам або тим, хто планує вагітність, без ретельної оцінки співвідношення ризику та користі.

Продемонстрована значуща передача меркаптопурину моногідрату та його метаболітів від вагітної до плода через плаценту та амніотичну рідину.

Повідомляли про передчасні пологи та низьку масу тіла дитини при народженні, якщо жінка зазнавала впливу меркаптопурину моногідрату під час вагітності. Також повідомляли про вроджені вади і спонтанні викидні після застосування лікарського засобу під час вагітності. Надходили повідомлення про множинні вроджені вади у дітей, матері яких отримували меркаптопурину моногідрат у комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами.

Останній епідеміологічний звіт свідчить про відсутність підвищеного ризику передчасних пологів, низької маси тіла у новонародженого при своєчасних пологах або наявності вроджених аномалій у випадках, коли жінки під час вагітності отримували меркаптопурину моногідрат.

Рекомендується, щоб новонароджені, матері яких отримували меркаптопурину моногідрат під час вагітності, перебували під наглядом щодо порушень з боку гематологічної та імунної систем.

При терапії азатіоприном (проліки 6-меркаптопурину) під час вагітності іноді повідомляли про холестаза. У разі підтвердження холестазау під час вагітності слід ретельно оцінити користь для матері та вплив на плід.

#### *Експозиція у матері*

Після лікування меркаптопурину моногідратом у вигляді однокомпонентної хіміотерапії протягом вагітності у жінок народжувалися здорові діти, особливо коли лікування проводили до запліднення або після першого триместру.

Описані випадки спонтанних викиднів та передчасних пологів у жінок, які отримували препарат. Повідомлялося про народження дітей з множинними вродженими вадами після застосування меркаптопурину моногідрату в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними

препаратами вагітним жінкам.

### *Експозиція у батька*

Повідомляли про випадки спонтанних абортів та вроджених вад у дітей після впливу меркаптопурину моногідрату на батька.

### Годування груддю

Меркаптопурину моногідрат виявляли у молозиві та грудному молоці пацієток, які отримували терапію азатіоприном. Тому жінки, які отримують меркаптопурину моногідрат, не повинні годувати груддю.

### Репродуктивна функція

Вплив терапії меркаптопурину моногідратом на фертильність людини невідомий.

Отримані повідомлення про народження здорових дітей у батьків/матерів, які лікувалися у дитинстві або юності.

Повідомлялося про випадки транзиторної олігоспермії після лікування меркаптопурину моногідратом у комбінації з кортикостероїдами.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Немає даних про вплив меркаптопурину моногідрату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Зважаючи на фармакологічні властивості лікарського засобу, не можна передбачити можливість його впливу на ці види активності.

### **Спосіб застосування та дози.**

Лікування меркаптопурину моногідратом слід проводити тільки під наглядом лікаря або іншого працівника охорони здоров'я, який має досвід ведення пацієнтів з ГЛЛ та ГПЛ (ГМЛ МЗ).

Доза визначається гематотоксичністю, яку ретельно контролюють. Дозу слід ретельно підбирати відповідно до індивідуальних потреб пацієнта та застосовуваного протоколу лікування.

Залежно від фази лікування початкові або цільові дози повинні бути нижчими у пацієнтів зі зниженою активністю ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ) або її відсутністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Меркаптопурину моногідрат можна приймати разом з їжею або натще, але пацієнт повинен стандартизувати спосіб прийому. Препарат не слід приймати з молоком або молочними продуктами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Меркаптопурину моногідрат слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після прийому молока або молочних продуктів.

Фармакокінетика та ефективність меркаптопурину моногідрату змінюються протягом доби.

Прийом препарату ввечері порівняно з ранковим прийомом може знизити ризик рецидиву. Тому добову дозу меркаптопурину слід приймати ввечері.

Для дорослих та дітей звичайна доза становить 2,5 мг/кг маси тіла на день, або 50–75 мг/м<sup>2</sup> площі тіла на день, але доза та тривалість лікування залежать від виду та дози інших цитостатичних препаратів, які застосовують разом із меркаптопурином моногідратом.

Дози слід підбирати залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

Меркаптопурином моногідрат застосовували у різних схемах комбінованого лікування гострого лейкозу, слід взяти до уваги дані наукової літератури та сучасні керівництва з лікування.

Дослідження за участю дітей з гострим лімфобластним лейкозом свідчать, що застосування меркаптопурином моногідрату у вечірній час знижує ризик виникнення рецидиву хвороби порівняно з прийомом вранці.

### Особливі популяції

#### *Пацієнти літнього віку*

У пацієнтів літнього віку рекомендується контролювати функцію нирок та печінки, і при їх порушенні дозу меркаптопурином моногідрату слід зменшувати.

#### *Порушення функції нирок*

Оскільки фармакокінетику меркаптопурином моногідрату офіційно не вивчали при порушенні функції нирок, немає можливості надати конкретні рекомендації щодо дозування. Оскільки порушення функції нирок може призвести до уповільнення виведення меркаптопурином моногідрату та його метаболітів і, отже, до більшого кумулятивного ефекту, слід розглянути доцільність зниження початкових доз для пацієнтів з порушенням функції нирок. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо виникнення побічних реакцій, залежних від дозування препарату.

#### *Порушення функції печінки*

Оскільки фармакокінетику меркаптопурином моногідрату офіційно не вивчали при порушенні функції печінки, немає можливості надати конкретні рекомендації щодо дозування. Оскільки існує потенційна можливість уповільнення виведення меркаптопурином моногідрату, слід розглянути доцільність зниження початкових доз для пацієнтів з порушенням функції печінки. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо побічних реакцій, залежних від дозування препарату (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

#### *Перехід із застосування таблеток на прийом пероральної суспензії та навпаки*

Існує також пероральна суспензія меркаптопурином моногідрату. Пероральна суспензія та таблетки меркаптопурином моногідрату не є біоеквівалентними щодо максимальної концентрації у плазмі крові, і тому рекомендується посилений гематологічний моніторинг пацієнта при зміні форм препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Комбінація з інгібіторами ксантинооксидази*

При одночасному застосуванні меркаптопурином моногідрату з інгібіторами ксантинооксидази, наприклад з алопуринолом, оксипуринолом або тіопуринолом, слід застосовувати тільки 25 %

від звичайної дози меркаптопурину моногідрату, оскільки ці лікарські засоби знижують швидкість катаболізму меркаптопурину моногідрату. Одночасного застосування з іншими інгібіторами ксантинооксидази, такими як фебуксостат, слід уникати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Пацієнти з дефіцитом ТПМТ*

Меркаптопурину моногідрат метаболізується поліморфним ферментом ТПМТ. У пацієнтів з успадкованою малою або повністю відсутньою активністю S-метилтрансферази (ТПМТ) відзначається підвищений ризик розвитку тяжких токсичних проявів лікування меркаптопурину моногідратом при застосуванні його у звичайних дозах, що зазвичай вимагає суттєвого зменшення дози препарату. Оптимальна початкова доза для гомозиготних пацієнтів з дефіцитом цього ферменту не встановлена. Генотипування або фенотипування ТПМТ можна застосовувати для виявлення пацієнтів з відсутністю або зниженою активністю ТПМТ.

Тестування ТПМТ не може замінити гематологічний моніторинг у пацієнтів, які отримують меркаптопурину моногідрат (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

#### *Пацієнти з варіантом NUDT15*

Пацієнти з успадкованою мутацією гена NUDT15 мають підвищений ризик розвитку тяжких токсичних проявів лікування меркаптопурину моногідратом (див. розділ «Особливості застосування»). Такі пацієнти зазвичай потребують застосування знижених доз, особливо це стосується гомозиготних пацієнтів з варіантом NUDT15 (див. розділ «Особливості застосування»). До початку терапії меркаптопурину моногідратом рекомендується провести генотипове тестування варіантів NUDT15. У будь-якому разі необхідний ретельний гематологічний моніторинг.

#### *Діти.*

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

### ***Передозування.***

#### *Симптоми*

Шлунково-кишкові симптоми, включаючи нудоту, блювання, діарею, а також анорексію, можуть бути ранніми ознаками передозування. Головним токсичним ефектом є вплив на кістковий мозок, що призводить до мієлосупресії. Гематологічна токсичність більш виражена при хронічному передозуванні, ніж при одноразовому прийомі великої дози препарату. Також спостерігаються порушення функції печінки та шлунково-кишкового тракту.

Ризик передозування підвищується, якщо разом із меркаптопурину моногідратом застосовують інгібітори ксантинооксидази (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Лікування*

Оскільки антидот для препарату невідомий, слід ретельно контролювати параметри крові та

проводити відповідну підтримувальну терапію, при необхідності – переливання крові. Активні методи (такі як застосування активованого вугілля) у разі передозування меркаптопурину моногідрату можуть бути ефективними лише в межах 60 хвилин після прийому препарату.

Подальше лікування випадків передозування має ґрунтуватися на клінічних показаннях або рекомендаціях державного токсикологічного центру (за наявності).

### **Побічні реакції.**

На сьогодні бракує сучасних клінічних даних стосовно меркаптопурину моногідрату, які б могли бути підґрунтям для точного визначення частоти розвитку побічних ефектів. Категорія частоти оцінена для вказаних нижче побічних реакцій, для більшості реакцій розрахунок частоти неможливий. Побічні ефекти можуть розрізнятися за частотою залежно від отриманої дози, а також при застосуванні у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Головним побічним ефектом при застосуванні меркаптопурину моногідрату є супресія кісткового мозку, що призводить до лейкопенії та тромбоцитопенії.

Для класифікації частоти розвитку побічних реакцій застосовують такі умовні категорії:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );

рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ );

дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ );

невідомо (не можна оцінити частоту за наявними даними).

У кожній групі за частотою побічні реакції представлено у порядку зменшення серйозності.

Система організму	Частота	Побічні ефекти
Інфекції та інвазії	Нечасто	Бактеріальні та вірусні інфекції; інфекції, пов'язані з нейтропенією
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (в тому числі кісти та поліпи)	Дуже рідко	Вторинні лейкоз та мієлодисплазія
	Рідко	Новоутворення, включаючи лімфопроліферативні розлади, рак шкіри (меланомний та немеланомний), саркоми (Капоші та інші види сарком) та рак шийки матки <i>in situ</i> (див. розділ «Особливості застосування»)
	Невідомо	Печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) (незатверджене показання) при застосуванні у комбінації з препаратами проти фактора некрозу пухлини (ФНП) (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Супресія кісткового мозку; лейкопенія та тромбоцитопенія
	Часто	Анемія
З боку імунної системи	Нечасто	Реакції гіперчутливості з такими проявами, як артралгія, шкірний висип, медикаментозна лихоманка
	Рідко	Реакції гіперчутливості з такими проявами, як набряк обличчя
З боку травної системи	Часто	Нудота; блювання; панкреатит у пацієнтів із ЗЗК ( незатверджене показання)
	Рідко	Виразки у ротовій порожнині; панкреатит (при зареєстрованих показаннях)
	Дуже рідко	Утворення виразок у кишечнику
	Невідомо	Стоматит, хейліт
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Застій жовчі; гепатотоксичність
	Нечасто	Некроз печінкових клітин
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Рідко	Алопеція
	Невідомо	Фоточутливість, вузлувата еритема
З боку обміну речовин і харчування	Часто	Анорексія
	Невідомо	Гіпоглікемія# Пелагра (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Рідко	Транзиторна олігоспермія
Загальні розлади та стан місця введення	Невідомо	Запалення слизових оболонок
Результати досліджень	Невідомо	Зниження факторів коагуляції

#У дітей.

### *Опис окремих побічних реакцій*

#### Порушення з боку гепатобіліарної системи

Меркаптопурину моногідрат гепатотоксичний як для тварин, так і для людей. За гістологічними даними у людей спостерігалися некроз печінкових клітин та біліарний стаз.

Випадки гепатотоксичності значно різняться і можуть розвиватися при застосуванні будь-якої дози, але частіше вони виникають при перевищенні рекомендованих доз 2,5 мг/кг маси тіла, або 75 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, на день.

Спостереження за показниками печінкової функції дає змогу виявити токсичний вплив препарату на ранніх стадіях. Рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі крові є найбільш важливим прогностичним фактором для відміни препарату внаслідок гепатотоксичності. При своєчасному припиненні прийому меркаптопурину моногідрату явища гепатотоксичності є оборотними, але існують повідомлення про летальне ушкодження печінки.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього

лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.**

5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 25 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Екселла ГмбХ і Ко. КГ.

Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Нюрнбергер Штр. 12, 90537 Фойхт, Німеччина

Індустріштрассе 32 - 36, 23843 Бад-Ольдесло, Німеччина.