

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕРКАПТОПУРИН-ВІСТА
MERCAPTOPURINE-VISTA

Склад:

діюча речовина: 6-mercaptopurine;

1 таблетка містить меркаптопурину (у вигляді меркаптопурину моногідрату) 50 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, кислота стеаринова, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки з рискою жовтуватого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

6-меркаптопурин — сульфгідрильний аналог пуринової основи гіпоксантину. Діє як цитотоксичний антиметаболіт.

6-меркаптопурин — це неактивні проліки, які діють як антагоніст пурину, але для прояву цитотоксичності потребують поглинання клітинами та внутрішньоклітинного анаболізму до нуклеотидів тіогуаніну (НТГ). НТГ та інші метаболіти (наприклад рибонуклеотиди 6-метилмеркаптопурину) порушують синтез пурину *de novo* та взаємоперетворення пуринових нуклеотидів. НТГ також вбудовуються у нуклеїнові кислоти, що відіграє свою роль у цитотоксичних ефектах лікарського засобу. Цитотоксичний ефект 6-меркаптопурину може бути пов'язаний з рівнем похідних 6-меркаптопурину нуклеотидів тіогуаніну в еритроцитах, але не з концентрацією 6-меркаптопурину у плазмі крові.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Біодоступність 6-меркаптопурину при пероральному прийомі дуже різниться у різних людей. Після прийому лікарського засобу у дозі 75 мг/м² поверхні тіла у 7 дітей біодоступність меркаптопурину становила в середньому 16 % прийнятої дози (при коливаннях у межах від 5 % до 37 %). Коливання біодоступності, можливо, пояснюються метаболізмом значної частини 6-меркаптопурину під час передсистемного метаболізму у печінці. Після перорального введення 6-меркаптопурину у дозі 75 мг/м² поверхні тіла у 14 дітей з гострим лімфобластним лейкозом середній показник $C_{\max}$ становив 0,89 μM (діапазон 0,29–1,82 μM), а показник $T_{\max}$ — 2,2 години (діапазон від 0,5 до 4 годин). Середня відносна біодоступність 6-меркаптопурину була приблизно на 26 % нижчою після прийому з їжею та молоком порівняно із введенням після голодування протягом ночі. 6-меркаптопурин нестабільний у молоці через наявність ксантиноксидази (розпад 30 % протягом 30 хвилин) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Концентрації 6-меркаптопурину 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). Після інтратекального введення виявляються вищі концентрації у СМР.

Біотрансформація. 6-меркаптопурин інтенсивно метаболізується в активні та неактивні метаболіти за участю кількох багатоступневих шляхів. Через складний метаболізм блокування одного окремого ферменту не можна пояснити усі випадки недостатньої ефективності лікування та/або вираженої мієлосупресії. Домінуючими ферментами, які відповідають за метаболізм 6-меркаптопурину 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 6-меркаптопурину, можуть сприяти розвитку небажаних реакцій на лікування 6-меркаптопурином. 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 6-меркаптопурину та період напіввиведення після внутрішньовенної інфузії становить 864 мл/хв/м² та 0,9 години відповідно. Середній нирковий кліренс у 16 із цих пацієнтів становив 191 мл/хв/м². Після внутрішньовенного введення лише близько 20 % отриманої дози виводилося із сечею у незмінену вигляді. У дослідженні у 7 дітей середній кліренс 6-меркаптопурину та період напіввиведення після внутрішньовенної інфузії становив 719 (±610) мл/хв/м² та 0,9 (±0,3) години відповідно.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Спеціальні дослідження застосування 6-меркаптопурину пацієнтам літнього віку не проводили (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок. Дослідження проліків 6-меркаптопурину не виявили різниці у фармакокінетиці 6-меркаптопурину у пацієнтів з уремією порівняно з пацієнтами з трансплантованою ниркою. Оскільки про активні метаболіти 6-меркаптопурину при порушенні функції нирок відомо небагато, рекомендовано призначати зменшені дози 6-меркаптопурину пацієнтам з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 6-меркаптопурин та його метаболіти виводяться під час гемодіалізу: приблизно 45 % радіоактивних метаболітів виводяться протягом 8 годин під час діалізу.

Порушення функції печінки. Проведено дослідження проліків 6-меркаптопурину 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 6-меркаптопурину була в 1,6 раза вищою у пацієнтів з порушенням функції печінки (але без цирозу) і в 10 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.

Для лікування гострого лейкозу у дорослих, підлітків та дітей при:

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. З огляду на серйозність показань інших абсолютних протипоказань немає.

Однчасне 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.

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

Застосування 6-меркаптопурину з їжею може дещо знижувати його системну експозицію. 6-меркаптопурин можна приймати з їжею або натще, однак пацієнт повинен стандартизувати свій метод прийому для запобігання значному коливанню експозиції. Лікарський засіб не слід приймати з молоком або молочними продуктами, оскільки вони містять ксантиноксидазу,

фермент, який метаболізує 6-меркаптопурин, і це може призвести до зниження концентрації меркаптопурину у плазмі крові.

Ефект від застосування супутніх лікарських засобів на дію 6-меркаптопурину. Рибавірин інгібує фермент інозинмонофосфатдегідрогеназу (ІМФДГ), що призводить до зменшення вироблення активних нуклеотидів 6-тіогуаніну. Повідомлялося про розвиток тяжкої мієлосупресії на фоні супутнього застосування проліків 6-меркаптопурину і рибавірину; з огляду на це супутнє застосування рибавірину і 6-меркаптопурину не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). *Мієлосупресивні лікарські засоби.* Слід з обережністю застосовувати комбінацію 6-меркаптопурину з іншими мієлосупресивними лікарськими засобами; за результатами гематологічного моніторингу приймають рішення про доцільність зменшення доз лікарського засобу (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 з алопуринолом, оксипуринолом та/або тіопуринолом слід застосовувати тільки 25 % від звичайної дози 6-меркаптопурину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), оскільки алопуринол знижує рівень метаболізму меркаптопурину моногідрату ксантиноксидазою.

Інші інгібітори ксантиноксидази, наприклад фебуксостат, можуть затримувати метаболізм 6-меркаптопурину. Не рекомендується супутнє застосування цих лікарських засобів, оскільки накопичено недостатньо даних для встановлення адекватного режиму зменшення дози 6-меркаптопурину.

Аміносаліцилати. Дані *in vitro* та *in vivo* показують, що похідні аміносаліцилатів (наприклад олсалазин, месалазин або сульфасалазин) пригнічують фермент ТПМТ, через це при одночасному застосуванні з похідними аміносаліцилатів доцільно розглянути питання про зменшення дози 6-меркаптопурину (див. розділ «Особливості застосування»). *Метотрексат.* Метотрексат у дозі 20 мг/м² перорально призводив до збільшення AUC 6-меркаптопурину приблизно на 31 %, тоді як дози 2 або 5 г/м² внутрішньовенно збільшували AUC 6-меркаптопурину на 69 і 93 % відповідно. З огляду на це, якщо 6-меркаптопурин вводять одночасно з високими дозами метотрексату, дозу лікарського засобу необхідно скоригувати, щоб підтримувати нормальний показник лейкоцитів у крові. *Інфліксимаб.* Спостерігалася взаємодія між азатіоприном, проліками 6-меркаптопурину, та інфліксимабом. У пацієнтів, які отримують азатіоприн протягом тривалого часу, спостерігалася тимчасове підвищення рівнів 6-ТПН (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. Таким чином, при одночасному застосуванні лікарського засобу та інфліксимабу рекомендується ретельний моніторинг гематологічних показників.

Вплив 6-меркаптопурину на інші лікарські засоби.

Антикоагулянти. Повідомлялося про пригнічення антикоагулянтного ефекту варфарину та аценокумаролу при супутньому застосуванні із 6-меркаптопурином, через що можуть бути потрібні більш високі дози антикоагулянту. Рекомендується ретельно відстежувати коагуляційні проби при одночасному застосуванні антикоагулянтів та 6-меркаптопурину.

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. У разі необхідності слід коригувати дозу.

Особливості застосування.

6-меркаптопурин — це активний цитостатичний лікарський засіб, тому його можна застосовувати тільки під контролем лікаря, який має досвід призначення таких засобів. При імунізації живими вакцинами у пацієнтів з імунодефіцитом може розвинути інфекція.

З огляду на це не рекомендується проводити імунізацію живими вакцинами пацієнтам з ГЛЛ або ГМЛ. 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 і 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 6-меркаптопурин. Рибавірин може зменшувати ефективність і підсилювати токсичні прояви 6-меркаптопурину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Моніторинг.

Оскільки 6-меркаптопурин чинить сильну мієлосупресивну дію, під час індукції ремісії необхідно щодня робити розгорнутий аналіз крові. Під час лікування потрібно ретельно спостерігати за пацієнтом.

Супресія кісткового мозку.

Лікування 6-меркаптопурином спричиняє супресію кісткового мозку та призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії, рідше — до анемії. Під час індукції ремісії необхідно часто робити розгорнутий аналіз крові. Протягом підтримувальної терапії гематологічні показники, у тому числі рівень тромбоцитів, необхідно відстежувати регулярно і робити це частіше, якщо застосовують високі дози чи у пацієнта тяжкі захворювання нирок та/або печінки. Посилений гематологічний моніторинг рекомендується при зміні лікарських форм меркаптопурину. Кількість лейкоцитів та тромбоцитів продовжує знижуватися і після припинення лікування, тому при перших же ознаках надмірного зменшення кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування слід негайно припинити. При своєчасній відміні 6-меркаптопурину супресія кісткового мозку оборотна. 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, і важливо мати відповідне обладнання. Дозу 6-меркаптопурину може бути необхідним зменшити при одночасному призначенні лікарських засобів, у яких первинна або вторинна токсичність проявляється у вигляді мієлосупресії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гепатотоксичність.

6-меркаптопурин 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 лікарського засобу внаслідок гепатотоксичності. У пацієнтів із захворюваннями печінки або хворих, які отримують інші потенційно гепатотоксичні лікарські засоби, рекомендується проводити цей контроль частіше. Пацієнтів слід попередити про необхідність негайного припинення прийому 6-меркаптопурину у разі появи жовтяниці.

Синдром лізису пухлини.

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.

Дефіцит ТПМТ.

У деяких людей спостерігається вроджений дефіцит ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ). Ці пацієнти можуть виявлятися надзвичайно чутливими до мієлосупресивної дії 6-меркаптопурину, внаслідок чого у них дуже швидко розвивається супресія кісткового мозку після початку лікування 6-меркаптопурином. Ця проблема може ще більше ускладнюватися в разі одночасного призначення лікарських засобів, які пригнічують тіопуринметилтрансферазу, таких як олсалазин, месалазин або сульфасалазин. Крім того, повідомлялося про можливий зв'язок між зменшеною активністю ТПМТ і розвитком вторинних лейкозів та мієлодисплазії у пацієнтів, які отримували 6-меркаптопурин у комбінації з іншими цитотоксичними лікарськими засобами (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 і 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.

Пацієнти з варіантом NUDT15.

Пацієнти з успадкованою мутацією гена NUDT15 мають підвищений ризик розвитку тяжких токсичних проявів лікування 6-меркаптопурином, 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 6-меркаптопурином і 6-тіогуаніном.

Гіперчутливість.

Пацієнтам, у яких підозрюється розвиток в минулому реакцій гіперчутливості до 6-меркаптопурину, не рекомендується застосовувати його попередник — азатіоприн, за винятком тих випадків, коли алергологічні тести у пацієнта підтвердили гіперчутливість до 6-меркаптопурину, але дали негативний результат на азатіоприн. Оскільки азатіоприн є проліками 6-меркаптопурину, у пацієнтів з гіперчутливістю до азатіоприну в анамнезі необхідно провести аналізи на гіперчутливість до 6-меркаптопурину до початку лікування.

Порушення функції печінки та/або нирок.

При призначенні 6-меркаптопурину пацієнтам з порушенням функції нирок та/або печінки слід бути обережними. Рекомендовано призначати зменшені дози таким пацієнтам і ретельно відстежувати гематологічну відповідь (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Мутагенність та канцерогенність.

Спостерігалось підвищення кількості хромосомних аберацій у периферичних лімфоцитах у пацієнтів з лейкозами, у пацієнта з гіпернефромою, який отримав невстановлену дозу 6-меркаптопурину, та у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, які отримували дози 0,4–1,0 мг/кг маси тіла на добу.

Зафіксовано два випадки розвитку гострого нелімфоцитарного лейкозу у пацієнтів, які отримували 6-меркаптопурин у поєднанні з іншими лікарськими засобами при захворюваннях незлоякісного походження. Описано один випадок, коли пацієнт отримував 6-меркаптопурин для лікування гангренозної піодермії і пізніше у нього розвинувся гострий нелімфоцитарний лейкоз, але залишається нез'ясованим, чи було це наслідком природного перебігу захворювання, чи причиною цього стало застосування 6-меркаптопурину. У пацієнта з хворобою Ходжкіна на фоні лікування 6-меркаптопурином та багатьма іншими цитостатиками розвинувся гострий мієлогенний лейкоз.

Через 12,5 року після лікування 6-меркаптопурином 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 6-меркаптопурин у комбінації з лікарськими засобами проти фактора некрозу пухлини (ФНП) (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, включаючи меркаптопурин, існує підвищений ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань та інших злоякісних новоутворень, особливо раку шкіри (меланома та немеланомні види раку), сарком (Капоші та інші види) і раку шийки матки *in situ*. Підвищений ризик, ймовірно, пов'язаний зі ступенем та тривалістю імуносупресії. Повідомлялося, що відміна імуносупресивних лікарських засобів може сприяти частковій регресії лімфопроліферативних розладів. Таким чином, схему лікування, що містить декілька імуносупресивних лікарських засобів (в тому числі тіопуринів), слід застосовувати з обережністю, оскільки це може призвести до

лімфопроліферативних розладів, у т. ч. летальних. Комбінація багатьох імуносупресивних лікарських засобів, 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 розвинути у пацієнтів з аутоіммунними станами, особливо із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК) (незатверджене показання), які потенційно можуть мати підвищену чутливість до меркаптопурину. При розвитку або підозрі на САМ слід якомога раніше розпочати відповідне лікування, а меркаптопурин 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 – азатіоприну та меркаптопурину – може порушувати метаболізм ніацину, що потенційно призводить до дефіциту нікотинової кислоти (пелагра). Повідомляли про декілька таких випадків при застосуванні азатіоприну та меркаптопурину, особливо у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт). Діагноз пелагри слід розглядати у пацієнта з локалізованим пігментованим висипанням (дерматит), гастроентеритом (діарея) або неврологічними порушеннями, включаючи зниження когнітивних здібностей (деменція). Необхідно розпочати відповідні лікувальні заходи з додаванням ніацину/нікотинаміду, а також розглянути питання про зниження дози або припинення прийому азатіоприну.

Діти.

У дітей з ГЛЛ, які отримували терапію 6-меркаптопурином, спостерігали симптоматичну гіпоглікемію (див. розділ «Побічні реакції»). Здебільшого це були діти віком до 6 років або з низьким індексом маси тіла.

Розлади обміну речовин і харчування.

Аналоги пурину (азатіоприн і меркаптопурин) можуть впливати на шлях ніацину, потенційно призводячи до дефіциту нікотинової кислоти (пелагра). Повідомлялося про випадки пелагри при застосуванні аналогів пурину, особливо у пацієнтів із хронічним запальним захворюванням кишечника. Діагноз пелагри слід розглядати у пацієнтів з локалізованою пігментною висипкою (дерматит), гастроентеритом або неврологічним дефіцитом, включаючи когнітивне погіршення. Необхідно розпочати відповідну медичну допомогу з додаванням ніацину/нікотинаміду.

Інфекції.

У пацієнтів, які отримували лікування 6-меркаптопурином окремо або у комбінації з іншими імуносупресивними лікарськими засобами, 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 6-меркаптопурин для лікування ГЛЛ, спостерігали випадки нейтропенічного сепсису. Якщо у пацієнта виникає інфекція під час лікування, необхідно вжити відповідних заходів, які можуть включати антивірусну терапію та підтримувальне лікування.

Синдром Леша-Ніхана.

Окремі дані свідчать про те, що ані 6-меркаптопурин, ані його попередник азатіоприн не демонструють ефективність у пацієнтів із рідкісним вродженим станом — повним дефіцитом гіпоксантинуанінфосфорибозилтрансферази (синдром Леша-Ніхана). Таким пацієнтам не рекомендується застосовувати 6-меркаптопурин або азатіоприн.

Ультрафіолетове опромінення.

Пацієнти, які отримують 6-меркаптопурин, 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.

Інгібітори ксантиноксидази.

При одночасному застосуванні з інгібіторами ксантиноксидази, наприклад з алопуринолом, оксипуринолом або тіопуринолом, пацієнтам слід приймати тільки 25 % звичайної дози 6-меркаптопурину, оскільки алопуринол знижує швидкість катаболізму 6-меркаптопурину (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Антикоагулянти.

Повідомлялося про пригнічення антикоагулянтного ефекту варфарину та аценокумаролу при одночасному застосуванні з 6-меркаптопурином, тому можуть бути необхідними вищі дози антикоагулянтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Безпечне поводження з таблетками 6-меркаптопурину.

При поводженні з таблетками 6-меркаптопурину рекомендується дотримуватися чинних місцевих рекомендацій та/або правил щодо поводження й утилізації цитотоксичних лікарських засобів.

Утилізація невикористаного лікарського засобу або із простроченим терміном придатності. Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої. Будь-які невикористані лікарські засоби або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

До складу лікарського засобу входить лактоза. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, повним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, потрібно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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 прийому останньої дози. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріотоксичні та ембріолетальні ефекти.

Репродуктивна функція. Вплив терапії 6-меркаптопурином на фертильність людини невідомий.

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

Відомо про випадки транзиторної олігоспермії після лікування 6-меркаптопурином. *Вагітність.* Продемонстрована значуща передача 6-меркаптопурину та його метаболітів від вагітної до плода через плаценту й амніотичну рідину.

По можливості слід уникати застосування 6-меркаптопурину під час вагітності, особливо у першому триместрі. У кожному конкретному випадку слід зважувати потенційну небезпеку для плода і очікувану користь для матері.

У зв'язку з терапією азатіоприном (проліки 6-меркаптопурину) іноді повідомлялося про холестази під час вагітності. Слід ретельно оцінити користь для матері та вплив на плід, якщо холестази вагітності підтверджується.

Як і при інших видах цитотоксичної хіміотерапії, якщо будь-хто з партнерів отримує таблетки 6-меркаптопурину, необхідно радити пацієнтам застосовувати адекватні методи контрацепції

протягом лікування та щонайменше 3 місяці після отримання останньої дози лікарського засобу.

Дослідження 6-меркаптопурину у тварин свідчать про репродуктивну токсичність лікарського засобу. Потенційний ризик для людини остаточно не з'ясований.

Вплив лікування матері. Після лікування 6-меркаптопурином у вигляді однокомпонентної хіміотерапії 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 лікарський засіб. Повідомлялося про народження дітей із множинними вродженими вадами після застосування 6-меркаптопурину в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами вагітним жінкам.

Вплив лікування батька. Повідомляли про випадки спонтанних абортів та вроджених вад у дітей після впливу 6-меркаптопурину на батька.

Годування груддю. 6-меркаптопурин виявляли у грудному молоці пацієнток після трансплантації нирки, які отримували імуносупресивну терапію азатіоприном (проліками 6-меркаптопурину). Тому жінки, які отримують 6-меркаптопурин, не повинні годувати груддю.

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

Немає даних про вплив 6-меркаптопурину на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Зважаючи на фармакологічні властивості лікарського засобу, не можна передбачити його впливу на ці види активності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування 6-меркаптопурином слід проводити тільки під наглядом лікаря або іншого працівника охорони здоров'я, який має досвід ведення пацієнтів з ГЛЛ та ГПЛ (ГМЛ МЗ). 6-меркаптопурин можна приймати разом з їжею або натще, але пацієнт повинен стандартизувати спосіб прийому. Лікарський засіб не слід приймати з молоком або молочними продуктами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 6-меркаптопурин слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після прийому молока або молочних продуктів.

Для дорослих та дітей звичайна доза становить 2,5 мг/кг маси тіла на день, або 50-75 мг/м² площі тіла на день, але доза та тривалість лікування залежать від виду і дози інших цитостатичних лікарських засобів, які застосовують разом із 6-меркаптопурином. Дози слід підбирати залежно від індивідуальних особливостей пацієнта. 6-меркаптопурин застосовували у різних схемах комбінованого лікування гострого лейкозу. Дослідження за участю дітей з гострим лімфобластним лейкозом свідчать, що застосування 6-меркаптопурину у вечірній час знижує ризик виникнення рецидиву хвороби порівняно з прийомом вранці.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку рекомендується контролювати функцію нирок та печінки, і при їх порушенні дозу 6-меркаптопурину слід зменшувати.

Порушення функції нирок

Оскільки фармакокінетику меркаптопурину моногідрату офіційно не вивчали у пацієнтів з порушенням функції нирок, немає можливості надати конкретні рекомендації щодо дозування. Оскільки порушення функції нирок може призвести до уповільнення виведення меркаптопурину 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 меркаптопурину моногідрату офіційно не вивчали у пацієнтів з порушенням функції печінки, немає можливості надати конкретні рекомендації щодо дозування. Оскільки існує потенційна можливість уповільнення виведення меркаптопурину 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»).

Взаємодії з лікарськими засобами.

При одночасному застосуванні з інгібіторами ксантиноксидази, наприклад з алопуринолом, оксипуринолом або тіопуринолом, слід застосовувати тільки 25 % від звичайної дози 6-меркаптопурину, оскільки ці лікарські засоби знижують швидкість катаболізму 6-меркаптопурину. Одночасного застосування з іншими інгібіторами ксантиноксидази, такими як фебуксостат, слід уникати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з дефіцитом ТПМТ.

У пацієнтів з успадкованою малою або повністю відсутньою активністю S-метилтрансфери (ТПМТ) відзначається підвищений ризик розвитку тяжких токсичних проявів лікування 6-меркаптопурином при застосуванні його у звичайних дозах, що зазвичай вимагає суттєвого зменшення дози лікарського засобу. Оптимальна початкова доза для гомозиготних пацієнтів з дефіцитом цього ферменту не встановлена. Більшість гетерозиготних за дефіцитом ТПМТ пацієнтів можуть переносити рекомендовані дози 6-меркаптопурину, але деяким пацієнтам іноді доводиться зменшувати дози (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). 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 6-меркаптопурином (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 6-меркаптопурином рекомендується провести генотипове тестування варіантів NUDT15. У кожному разі необхідний ретельний гематологічний моніторинг.

Діти.

Лікарський засіб 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 лікарського засобу. Також спостерігаються порушення функції печінки та шлунково-кишкового тракту. Ризик передозування підвищується, якщо разом із 6-меркаптопурином застосовують алопуринол (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікування. Оскільки антидот для лікарського засобу невідомий, слід ретельно контролювати параметри крові та проводити відповідну підтримувальну терапію, якщо треба — переливання крові. Активні методи (такі як застосування активованого вугілля) у разі передозування 6-меркаптопурину можуть бути ефективними лише в межах 60 хвилин після прийому лікарського засобу. Подальше лікування передозування має ґрунтуватися на клінічних показаннях або рекомендаціях державного токсикологічного центру (за наявності).

Побічні реакції.

На сьогодні бракує сучасних клінічних даних стосовно 6-меркаптопурину 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 6-меркаптопурина 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).

Система організму	Частота	Побічні ефекти
<i>Інфекції та інвазії</i>	Нечасто	Бактеріальні та вірусні інфекції; інфекції, пов'язані з нейтропенією
<i>Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (в тому числі кістки та поліпи)</i>	Дуже рідко	Вторинні лейкоз та мієлодисплазія (див. розділ «Особливості застосування»); печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) (незатверджене показання) при застосуванні у комбінації з лікарськими засобами проти фактора некрозу пухлини (ФНП) (див. розділ «Особливості застосування»)
	Рідко	Новоутворення, включаючи лімфопроліферативні розлади, рак шкіри (меланомний та немеланомний), саркоми (Капоші та інші види сарком) і рак шийки матки <i>in situ</i> (див. розділ «Особливості застосування»)
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Дуже часто	Супресія кісткового мозку; лейкопенія та тромбоцитопенія
	Часто	Анемія
<i>З боку імунної системи</i>	Рідко	Реакції гіперчутливості з такими проявами, як артралгія, шкірний висип, медикаментозна лихоманка
	Дуже рідко	Реакції гіперчутливості з такими проявами, як набряк обличчя
<i>З боку травної системи</i>	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
<i>Загальні розлади</i>	Невідомо	Запалення слизових оболонок.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Часто	Застій жовчі; гепатотоксичність
	Рідко	Некроз печінкових клітин
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Рідко	Алопеція
	Невідомо	Фоточутливість
<i>З боку обміну речовин і харчування</i>	Нечасто	Анорексія
	Невідомо	Гіпоглікемія [#] , пелагра (див розділ «Особливості застосування»).
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Дуже рідко	Транзиторна олігоспермія
<i>Лабораторні дослідження</i>	Невідомо	Знижені фактори згортання крові

[#]У дітей.

Опис окремих побічних реакцій.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

6-меркаптопурин 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/м² поверхні тіла, на день.

Спостереження за показниками печінкової функції дає змогу виявити токсичний вплив лікарського засобу на ранніх стадіях. Рівні гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у плазмі крові є найбільш важливим прогностичним фактором для відміни лікарського засобу внаслідок гепатотоксичності. При своєчасному припиненні прийому 6-меркаптопурину 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 їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 25 таблеток у флаконі, 1 флакон у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ардена Памплона С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Полігоно Мочолі, Ц/ Ноайн, № 1, Ноайн, 31110 Наварра, Іспанія