

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**МЕРКАПТОПУРИН**

МИНЗДРАВ РОССИИ

080722

СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Меркаптопурин.

**Международное непатентованное название:** меркаптопурин.

**Лекарственная форма:** таблетки.

**Состав:** действующее вещество: меркаптопурина моногидрат – 50 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 17 мг, натрия крахмалгликолят тип А – 5 мг, кальция стеарат – 0,8 мг, крахмал картофельный – до получения таблетки массой 100 мг.

**Описание:** таблетки светло-желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской. На поверхности таблеток допускаются вкрапления.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – антиметаболит.

**Код АТХ:** L01BB02.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.** Меркаптопурин оказывает противоопухолевое и иммунодепрессивное действие. Является конкурентным антагонистом пуриновых оснований. Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазу. Трансформируется в меркаптопуринфосфорибозил, который под влиянием тиопуринометилтрансферазы превращается в метилмеркаптопурин. Меркаптопуринфосфорибозил и метилмеркаптопурин угнетают глутамин-5-фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу – первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов; в результате нарушается митотический цикл (S-фаза), особенно в быстро пролиферирующих клетках костного мозга и опухолей, тормозится рост злокачественных новообразований и проявляется цитотоксический эффект.

**Фармакокинетика.** Всасывание после приема внутрь вариабельно, в среднем составляет около 50%. Связь с белками плазмы – около 20%. Слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в незначительных количествах.

Период полувыведения – трехфазный: I фазы – 47 мин у взрослых и 21 мин у детей, II и III фазы – 2,5 и 10 ч, довольно быстрое разрушение связано с включением его в пути

145878

метаболизма, свойственные всем пуринам. Фармакологический эффект в большей степени обусловлен метаболитами, выведение которых происходит через почки путем канальцевой секреции и гломерулярной фильтрации. В моче метаболиты обнаруживаются уже через 2 ч после приема, 46% меркаптопурина выводится за первые сутки. Метаболиты продолжают определяться в моче на протяжении нескольких недель после прекращения лечения; метаболиты фармакологически активны и имеют больший период полувыведения, чем сам меркаптопурин.

В моче после перорального приема определяются: неизмененный меркаптопурин, тиомочевая кислота (образующаяся в результате прямого окисления с участием ксантиноксидазы) и несколько метилированных тиопуринов.

Увеличение токсичности при одновременном применении с аллопуринолом связано с блокадой последним ксантиноксидазы и, соответственно, с накоплением фармакологически активных веществ.

#### **Показания к применению**

Острый лимфобластный лейкоз, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия).

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к меркаптопурину или другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Беременность и период кормления грудью.

#### **С осторожностью**

Угнетение костномозгового кроветворения, острые вирусные (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковые и бактериальные заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, гиперурикемия, подагра или уратный нефролитиаз, наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 2-х лет.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата противопоказано.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Меркаптопурин может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. Дозу и продолжительность лечения определяют в зависимости от того, какие цитотоксические средства и в каких дозах назначаются одновременно с меркаптопурином. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.





Обычно для взрослых и детей доза составляет 50-75 мг/м<sup>2</sup> или 2,5 мг/кг; в дальнейшем суточная доза меркаптопурина корректируется в зависимости от эффекта и состояния костномозгового кроветворения.

При первых признаках выраженной лейкопении прием препарата рекомендуется прервать на 2-3 дня. Если за это время лейкопения не усугубляется, лечение возобновляют.

При совместном применении с аллопуринолом дозу меркаптопурина уменьшают на 25% от стандартной дозы, так как аллопуринол снижает скорость метаболизма меркаптопурина.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста рекомендуется контролировать функцию печени и почек. В случае выявления признаков печеночной или почечной недостаточности дозу следует снизить.

#### *Пациенты с нарушением функции печени и почек*

Пациентам с печеночной и/или почечной недостаточностью дозу препарата следует снизить.

#### **Побочное действие**

По частоте побочные эффекты были разделены на следующие категории: очень частые  $\geq 1/10$ ; частые  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ; нечастые  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ; редкие  $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ; очень редкие  $< 1/10\ 000$ .

*Со стороны органов кроветворения:* очень часто – лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

*Со стороны иммунной системы:* редко – артралгия, кожная сыпь, лекарственная лихорадка; очень редко – отек лица.

*Со стороны системы пищеварения:* часто – тошнота, рвота, анорексия, внутрипеченочный холестаз, гепатотоксичность (гепатотоксичность имеет токсико-аллергический генез и чаще возникает при превышении рекомендуемой дозы в 2,5 мг/кг/сутки или 75 мг/м<sup>2</sup>/сутки); редко – изъязвление слизистой оболочки полости рта, диарея, панкреатит, гепатонекроз; очень редко – изъязвление слизистой оболочки кишечника.

*Со стороны кожи и кожных придатков:* редко – алопеция.

*Со стороны репродуктивной системы:* очень редко – преходящая олигоспермия.

*Прочие:* редко – реакции гиперчувствительности, снижение иммунитета, присоединение вторичных инфекций, гиперпигментация кожи; гиперурикемия и нефропатия вследствие лизиса опухоли; очень редко – развитие вторичных лейкозов, миелодисплазии и гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы при применении комбинации с антагонистами фактора некроза опухоли (анти-ФНО терапия).



## **Передозировка**

*Симптомы:* немедленные – тошнота, рвота, анорексия, диарея; отсроченные – миелосупрессия, нарушение функции печени, гастроэнтерит.

Риск передозировки повышается при одновременном приеме аллопуринола.

*Лечение:* симптоматическое (эффективного антагониста нет, гемодиализ практически неэффективен). В первые 60 мин после передозировки можно применять внутрь активированный уголь. Лечение должно основываться на клинической картине.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При совместном применении с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию (особенно с урикозурическими противоподагрическими препаратами – пробенецид, сульфипиразон, колхицин) повышается риск развития нефропатии. Винкристин и метотрексат повышают (взаимно) активность и токсичность.

Аллопуринол и азатиоприн снижают интенсивность метаболизма меркаптопурина за счет ингибирования ксантиноксидазы.

Усиливает действие не прямых антикоагулянтов, повышая тем самым риск развития кровотечений.

Препараты, подавляющие костномозговое кроветворение (в т.ч. ко-тримоксазол), цитостатики, а также лучевая терапия усиливают выраженность лейкопении и тромбоцитопении.

При одновременном применении с глюкокортикостероидами, азатиоприном, хлорамбуцилом, кортикотропином, циклофосфамидом и циклоспорином повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия).

Одновременный прием с доксорубицином значительно увеличивает риск развития гепатотоксичности.

Отмечается перекрестная устойчивость клеток к меркаптопурину и к производным тиогуанина.

При одновременном назначении препаратов, ингибирующих тиопуринметилтрансферазу (например, олсалазин, месалазин, сульфасалазин) – более быстрое развитие миелосупрессии.

В сочетании с живыми вирусными вакцинами может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса. Возможно усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение, как живых, так и инактивированных вакцин.

## **Особые указания**

Меркаптопурин должен применяться только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитостатиков.





Лечение должно проводиться под тщательным контролем развернутого общего анализа крови, а также «печеночных» тестов (каждую неделю – в начале терапии, каждый месяц – в период поддерживающей терапии) и содержания мочевой кислоты в сыворотке крови.

При применении меркаптопурина может наблюдаться отсроченное миелотоксическое действие.

При снижении числа лейкоцитов и тромбоцитов ниже допустимого уровня, склонности к кровотечениям, появлении желтухи или других признаков гепатотоксичности меркаптопурин следует отменить. При своевременной отмене препарата миелосупрессия и гепатотоксичность обратимы.

В период индукции ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентов часто отмечается период относительной аплазии костного мозга, что требует проведения соответствующей поддерживающей терапии.

Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости аллопуринол и подщелачивание мочи.

Препарат может повышать риск возникновения вторичных злокачественных новообразований и нефропатии, обусловленной повышением образования мочевой кислоты.

В редких случаях у некоторых людей отмечается врожденный дефицит фермента тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ). Пациенты с дефицитом ТПМТ могут быть в большей степени подвержены быстрому развитию миелосупрессии после назначения меркаптопурина.

Также сообщалось о возможной связи между пониженной активностью ТПМТ и вторичной лейкемии и миелодисплазии у лиц, получающих меркаптопурин в комбинации с другими цитостатическими препаратами.

В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

Во время лечения, и как минимум в течение 3-х месяцев после его завершения, следует отказаться от вакцинации живыми вакцинами и избегать контактов с людьми, иммунизированными живыми вакцинами и получившими пероральную вакцину против полиомиелита.

Необходимо соблюдать осторожность при манипуляциях с таблетками препарата Меркаптопурин во избежание загрязнения рук или вдыхания препарата.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не изучено.



### Форма выпуска

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или по 25 или 50 таблеток во флаконы вместимостью 10 мл или во флаконы из стекла марки ХТ-1, укупоренные пробками с уплотнительным элементом.

Свободное пространство во флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На флаконы наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Одну или пять контурных ячейковых упаковок или один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 100 контурных ячейковых упаковок или 40 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

### Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### Условия отпуска

По рецепту.

### Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

*Юридический адрес и адрес для принятия претензий:*

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, д. 30,

т./ф.: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com

*Адрес места производства:*

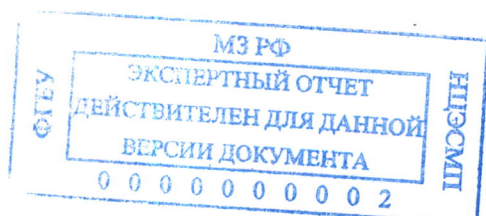
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, д. 30,

220007, г. Минск, пер. Фабрициуса, д. 3/14.

Заместитель генерального директора  
по инновационному развитию  
РУП «Белмедпрепараты»



С.И. Марченко



145878