МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 004446 - 010917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕРКАПТОПУРИН-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ***Меркаптопурин-натив***

Международное непатентованное наименование: меркаптопурин

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Наименование компонента	**Количество, мг**
Действующее вещество:	
Меркаптопурина моногидрат	50,0
Вспомогательные вещества:	
Лактозы моногидрат	59,0
Крахмал кукурузный	10,0
Гипромеллоза	4,0
Магния стеарат	1,0
Стеариновая кислота	0,2

Описание: Круглые плоские таблетки светло-желтого цвета с риской и фаской.

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 гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу. Трансформируется в меркаптопуринфосфорибозил, который под влиянием тиопуринметилтрансферазы 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. Всасывание после приема внутрь вариабельно, в среднем составляет около 50 %. Максимальная концентрация меркаптопурина в плазме крови отмечается в среднем через 2,2 ч (0,5 – 4,0 ч).

Распределение. Связь с белками плазмы – около 20%. Слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в незначительных количествах.

Выведение. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 90 – 130 мин. $T_{1/2}$ трехфазный: I фаза – 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 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 (образуется 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 грудного вскармливания.

С осторожностью

- Угнетение функции костно-мозгового 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 нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат).
- Возраст до 2-х лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата ***Меркаптопурин-натив*** противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат ***Меркаптопурин-натив*** следует принимать внутрь.

Препарат ***Меркаптопурин-натив*** 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 препарата следует руководствоваться данными специальной литературы.

Обычно для взрослых и детей доза меркаптопурина составляет 50 - 75 мг/м^2 или 2,5 мг/кг в сутки; в дальнейшем суточная доза препарата корректируется в зависимости от эффективности терапии и состояния костномозгового кроветворения.

При первых признаках выраженной лейкопении прием меркаптопурина рекомендуется прервать на 2 – 3 дня. Если за это время лейкопения не усугубляется, лечение возобновляют. При совместном применении с аллопуринолом дозу меркаптопурина уменьшают до 25% от стандартной дозы, так как аллопуринол снижает скорость метаболизма меркаптопурина.

Пациенты пожилого и старшего возраста

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

Пациенты с нарушениями функции печени и почек

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

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникновение «очень часто» – > 10 %; «часто» – > 1 % и < 10 %, «нечасто» – > 0,1 % и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности: *редко* - артралгия, кожная сыпь, лекарственная лихорадка; *очень редко* - отек лица.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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^2/сутки); *редко* - изъязвление слизистой оболочки полости

рта, диарея, панкреатит, гепатонекроз; *очень редко* - изъязвление слизистой оболочки кишечника.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: редко – алопеция.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – преходящая олигоспермия.

Прочие: 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 минут 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, сульфинпиразон, колхицин) повышается риск развития нефропатии.

Винкристин и метотрексат повышают (взаимно) активность и токсичность.

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

Менкаптопурин усиливает действия непрямых 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 снижения выработки антител в ответ на введение, как живых, так и инактивированных вакцин.

Особые указания

*Препарат **Меркаптопурин-натив** должен применяться только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитостатиков.*

Лечение должно проводиться под тщательным контролем развернутого общего анализа крови (во время индукции ремиссии рекомендуется ежедневный контроль), а также «печеночных» тестов (каждую неделю - в начале терапии, каждый месяц – в период поддерживающей терапии) и содержания мочевой кислоты в плазме 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 партеров 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-натив*** во избежание загрязнения рук или вдыхания препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Поскольку при применении препарата ***Меркаптопурин-натив*** возможно возникновение таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, диарея, артралгия и др. необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, а так же при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки по 50 мг.

По 25 или 50 таблеток во флаконы из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На флаконы наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Заместитель генерального директора
ООО «Натива»



В.Ю. Зубарев