

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пури-Нетол, 50 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: меркаптопурин.

Каждая таблетка содержит 50 мг меркаптопурина моногидрата.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, с риской на одной стороне, гравировкой «GX» над риской и «EX2» под риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для деления таблеток.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Индукция ремиссии и поддерживающая терапия следующих заболеваний:

- острый лимфобластный лейкоз;
- острый миелолейкоз;
- хронический миелолейкоз.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение меркаптопурином должно начинаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с лейкозами.

Режим дозирования***Взрослые***

Обычно для взрослых доза составляет 50–75 мг/м² или 2,5 мг/кг в сутки; доза и длительность применения зависят от характера и дозы других цитостатических препаратов, назначаемых одновременно с препаратом Пури-Нетол (см. раздел 4.5).

Дозу необходимо тщательно подбирать для каждого пациента. Необходимо сверяться с действующими на данный момент рекомендациями по лечению и литературой.

Препарат Пури-Нетол может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты с наследственным дефицитом или отсутствием активности фермента тиопуринометилтрансферазы (ТРМТ)

У пациентов с наследственным дефицитом или отсутствием активности ТРМТ повышен риск тяжелой токсичности меркаптопурина при стандартных дозах препарата, и им, как правило, требуется значительное снижение дозы. Оптимальная начальная доза у гомозиготных носителей варианта недостаточности ТРМТ не установлена.

Пациенты с наличием наследственной мутации гена NUDT15

У пациентов с наличием наследственной мутации гена NUDT15 повышен риск тяжелой токсичности меркаптопурина. Этим пациентам, как правило, требуется снижение дозы, особенно при гомозиготном носительстве варианта NUDT15.

Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

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

Применение в комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы

При совместном применении с аллопуринолом дозу препарата Пури-Нетол уменьшают до 25 % от стандартной дозы, так как аллопуринол снижает скорость метаболизма меркаптопурина.

Лица пожилого возраста

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

Дети

Режим дозирования для детей в возрасте от 0 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

У детей с избыточной массой тела доза может быть близка к максимальной суточной дозе. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг ответа на лечение (см. раздел 5.2).

Исследования у детей с острым лимфобластным лейкозом показали, что прием меркаптопурина вечером снижает риск рецидива по сравнению с приемом препарата утром.

Препарат Пури-Нетол следует применять с осторожностью у детей в возрасте до 2 лет.

Способ применения

Внутрь. Препарат Пури-Нетол можно принимать с пищей или натощак, но пациенты должны всегда принимать его одинаково, чтобы избежать колебаний в уровне экспозиции. Препарат не следует принимать вместе с молоком или молочными продуктами. Препарат Пури-Нетол следует принимать, по крайней мере, за 1 час или через 2 часа после употребления в пищу молока или молочных продуктов.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к меркаптопурину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Вакцинация живыми вакцинами, в том числе вакциной против желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Пури-Нетол должен применяться только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения цитостатиков.

Мониторинг

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 сыворотке крови.

При применении препарата может наблюдаться отсроченное миелотоксическое действие.

Лечение меркаптопурином вызывает угнетение функции костного мозга, что ведет к лейкопении, тромбоцитопении и, реже, к анемии. В ходе терапии рекомендуется тщательный контроль гематологических показателей. Количество лейкоцитов и тромбоцитов продолжает снижаться после окончания лечения, поэтому при первых признаках аномально большого снижения их количества лечение следует немедленно прервать. Угнетение функции костного мозга обратимо, если терапия меркаптопурином прекращена достаточно рано.

Пациенты с наследственным дефицитом ферментативной активности ТРМТ

У таких лиц возможны необычно высокая чувствительность к миелосупрессивному действию меркаптопурина и быстрое угнетение функции костного мозга после начала лечения препаратом. Проблему может усугубить одновременная терапия лекарственными средствами, ингибирующими ТРМТ, например олсалазином, месалазином или сульфасалазином. В некоторых лабораториях проводится анализ на наличие дефицита ТРМТ, хотя подобные анализы, как было показано, выявляют не всех пациентов с риском тяжелой токсичности. Поэтому необходим тщательный мониторинг показателей крови. Пациентам с гомозиготным дефицитом ТРМТ, как правило, требуется значительное снижение дозы препарата во избежание угрожающей жизни супрессии костного мозга.

Сообщалось о возможной связи между сниженной активностью ТРМТ и развитием вторичных лейкозов и миелодисплазии у тех, кто получал меркаптопурин в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (см. раздел 4.8).

Терапия во время индукции ремиссии при остром миелобластном лейкозе

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

Дозу меркаптопурина может быть необходимо снизить, если этот препарат назначается в комбинации с другими лекарственными средствами, первичным или вторичным токсическим действием которых является миелосупрессия (см. раздел 4.5).

Пациент должен быть проинформирован о необходимости прекращения терапии меркаптопурином при снижении числа лейкоцитов и тромбоцитов ниже допустимого уровня, склонности к кровотечениям, появлении желтухи или других признаков гепатотоксичности.

В ходе индукции ремиссии, когда происходит быстрый лизис клеток, необходимо следить за уровнями мочевой кислоты в крови и моче, из-за возможности развития гиперурикемии и/или гиперурикозурии с риском мочекислотной нефропатии. Для минимизации потенциальных почечных осложнений рекомендуется гидратация и подщелачивание мочи.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

При терапии меркаптопурином у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью рекомендуется соблюдать осторожность. Следует рассмотреть возможность снижения дозы у этих пациентов и внимательно контролировать гематологические показатели у этих пациентов.

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

Сообщалось о случаях развития панкреатита с частотой от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ («часто») у пациентов, получающих препарат по незарегистрированному показанию воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Пациенты и риск лимфопролиферативных заболеваний

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая меркаптопурин, повышен риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, в частности опухолей кожи (меланомы и других), саркомы (Капоши и других) и рака шейки матки *in situ*.

Повышенный риск, по-видимому, связан со степенью и продолжительностью иммуносупрессии, а ее прекращение может обеспечить частичный регресс лимфопролиферативного заболевания.

Поэтому схемы лечения, содержащие несколько иммунодепрессантов (включая тиопурины), следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к лимфопролиферативным заболеваниям, в некоторых случаях с летальным исходом. Комбинация нескольких иммуносупрессирующих препаратов повышает риск лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ).

В лимфоцитах периферической крови пациентов с лейкозами, с хронической болезнью почек, получавших препарат в дозах от 0,4 до 1,0 мг/кг/сут, и пациента с почечноклеточным раком, получавшего меркаптопурин в неустановленной дозе, наблюдалось увеличение числа хромосомных aberrаций.

С учетом его действия на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) клеток меркаптопурин обладает потенциальным канцерогенным действием, поэтому следует учитывать теоретический риск канцерогенеза.

Пациенты с системными иммуновоспалительными заболеваниями

Зарегистрированы сообщения о применении азатиоприна и меркаптопурина у пациентов с ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит). У пациентов с ВЗК (незарегистрированное показание), получавших терапию азатиоприном (пролекарство меркаптопурина) или меркаптопурином в комбинации с анти-ФНО- α препаратами, отмечались случаи развития гепатоспленической Т-клеточной лимфомы. Такая редкая форма Т-клеточной лимфомы характеризуется агрессивным течением заболевания и, как правило, приводит к летальному исходу (см. раздел 4.8).

Синдром активации макрофагов (САМ) – известное угрожающее жизни осложнение, которое может развиваться у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в частности, у пациентов с ВЗК, и потенциально может встречаться повышенная восприимчивость к его развитию при применении меркаптопурина. При развитии САМ или подозрении на него следует как можно раньше начать обследование и лечение, а терапию меркаптопурином следует прекратить. Врачи должны быть внимательны к симптомам таких инфекций, как ВЭБ и цитомегаловирус (ЦМВ), поскольку они являются триггерами развития САМ.

Пациенты с недостатком никотиновой кислоты

Назначение аналогов пурина, азатиоприна и меркаптопурина может нарушать метаболизм ниацина, потенциально приводя к дефициту никотиновой кислоты (пеллагра). Сообщалось о случаях развития пеллагры при применении аналогов пурина, особенно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Диагноз пеллагры устанавливается на основании локализованной пигментированной сыпи (дерматит), гастроэнтерита или неврологических нарушений, включая когнитивные. Терапию необходимо начинать с приема ниацина/никотинамида. Диагноз пеллагры следует иметь в виду у пациентов с локализованной пигментированной сыпью (дерматит), гастроэнтеритом (диарея) или неврологическими нарушениями, включая снижение когнитивных способностей (деменция). Если пациенту назначено соответствующее лечение с добавлением ниацина/никотинамида, то снижение дозы или прекращение лечения меркаптопурином может не потребоваться. Однако в каждом конкретном случае требуется тщательная оценка соотношения пользы и риска.

Пациенты с наследственной мутацией гена NUDT15

У пациентов с наследственной мутацией гена NUDT15 повышен риск тяжелой токсичности меркаптопурина (раннее развитие лейкопении и алопеции) при приеме стандартных доз препарата. Им, как правило, требуется снижение дозы, особенно при гомозиготном носительстве варианта NUDT15. Частота данной мутации имеет этническую вариабельность, составляющую приблизительно 10 % у жителей Восточной Азии и 0,2 % у европейцев. В любом случае необходим тщательный контроль показателей крови.

Пациенты с синдромом Лёша – Нихена

Ограниченные данные указывают на то, что ни меркаптопурин, ни его пролекарство азатиоприн не эффективны у пациентов с редким наследственным заболеванием, обуславливающим полное отсутствие гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдром Лёша – Нихена). Применение меркаптопурина или азатиоприна у этих пациентов не рекомендуется.

У пациентов, получающих препарат Пури-Нетол, повышена чувствительность к солнечному свету. Воздействие солнечного света и УФ-излучения следует ограничивать; следует рекомендовать пациентам носить одежду с длинными рукавами и использовать солнцезащитные средства с высоким фактором защиты.

Пациентки во время беременности

В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

В некоторых случаях сообщалось о развитии холестаза во время беременности в связи с терапией азатиоприном (пролекарство 6-меркаптопурина) (см. раздел 4.6). Во втором триместре беременности при наличии кожного зуда и повышенного уровня общих желчных кислот в сыворотке крови матери следует рассмотреть возможность проведения мониторинга уровня 6-метилмеркаптопурина (6-МП) для ранней диагностики и минимизации воздействия на плод. При подтверждении холестаза беременных необходимо проводить оценку в каждом

конкретном случае с учетом соотношения «польза-риск» применения препарата (возможная отмена/снижение дозы).

Вспомогательные вещества

Препарат Пури-Нетол содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Препарат Пури-Нетол следует применять с осторожностью у детей в возрасте до 2 лет.

У всех детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших меркаптопурин, наблюдались случаи симптоматической гипогликемии. Большинство сообщаемых случаев отмечены у детей младше шести лет или с низким индексом массы тела.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метотрексат в дозе 20 мг/м² внутрь усиливал действие меркаптопурина (площадь под кривой «концентрация – время» (AUC)) примерно на 31 %, а в дозе 2 или 5 г/м² внутривенно увеличивал AUC меркаптопурина на 69 % и 93 % соответственно. Поэтому при назначении меркаптопурина одновременно с высокими дозами метотрексата дозу меркаптопурина следует скорректировать.

Аллопуринол, оксипуринол, тиопуринол и азатиоприн снижают интенсивность метаболизма меркаптопурина за счет блокады ксантиноксидазы. При комбинации с данными препаратами дозу препарата Пури-Нетол необходимо снижать до четверти стандартной дозы (см. раздел 4.2).

Следует избегать одновременного применения меркаптопурина с другими ингибиторами ксантиноксидазы, например, фебуксостатом, поскольку данных, позволяющих определить, насколько нужно снижать дозу меркаптопурина в этом случае, недостаточно. Отмечено взаимодействие между азатиоприном, пролекарством меркаптопурина, и инфликсимабом. У пациентов, получающих азатиоприн, отмечается кратковременное повышение уровня 6-ТГН (6-тиогуанинового нуклеотида, активного метаболита азатиоприна) и снижение среднего количества лейкоцитов в первые недели после инфузии инфликсимаба с возвращением к исходным показателям через 3 месяца. Поэтому при одновременном применении препарата Пури-Нетол с инфликсимабом необходим тщательный мониторинг гематологических показателей.

Пациенты, получавшие меркаптопурин в виде монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессантами, включая кортикостероиды, имеют повышенную восприимчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, включая тяжелые или атипичные инфекции, а также реактивацию вирусных инфекций. Инфекционные заболевания и их осложнения у этих пациентов могут протекать тяжелее, чем у тех, кто не получает лечения указанными препаратами. Перед началом лечения меркаптопурином следует принять во внимание предшествующий контакт или заражение вирусом ветряной оспы, а также возможность серологического тестирования на наличие гепатита В.

Если пациент инфицирован в ходе лечения, необходимы соответствующие меры, которые могут включать проведение антимикробной и поддерживающей терапии.

Сообщалось о подавлении антикоагулянтного действия пероральных антикоагулянтов при совместном назначении с меркаптопурином; поэтому могут быть необходимы более высокие дозы этих антикоагулянтов. Рекомендуется тщательный контроль за показателями

свертывания крови (международное нормализованное отношение (МНО) при одновременном применении антикоагулянтов и меркаптопурина.

Цитотоксические препараты могут снижать всасывание фенитоина в кишечнике. Рекомендуются тщательный мониторинг уровня фенитоина в сыворотке крови. Возможно такое же влияние цитотоксических препаратов на всасывание других противоэпилептических лекарственных средств. Во время лечения меркаптопурином следует тщательно контролировать уровень противоэпилептических средств в сыворотке крови, при необходимости корректируя дозу.

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 применении препаратов, ингибирующих тиопуринметилтрансферазу (например, олсалазин, месалазин, сульфасалазин), и меркаптопурина отмечается более быстрое развитие миелосупрессии. Необходимо рассмотреть снижение дозы меркаптопурина.

Рибавирин ингибирует фермент инозинмонофосфат-дегидрогеназу (IMPDH), что ведет к снижению выработки активных 6-ТГН. Сообщалось о тяжелой миелосупрессии после одновременного применения пролекарства меркаптопурина и рибавирина, поэтому одновременная терапия рибавирином и меркаптопурином не рекомендуется.

В сочетании с живыми вирусными вакцинами применение препарата Пури-Нетол 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.

Во время лечения и как минимум в течение 3 месяцев после окончания терапии препаратом Пури-Нетол пациенту следует отказаться от вакцинации живыми вакцинами, включая вакцину против желтой лихорадки, и избегать контактов с людьми, иммунизированными живыми вакцинами.

Во всех случаях пациенты в ремиссии не должны получать живые вакцины, пока не будет ясно, что у пациента возможен нормальный иммунный ответ на вакцину. Интервал между прекращением химиотерапии и восстановлением способности иммунной системы пациента реагировать на вакцину зависит от интенсивности химиотерапии и типа препаратов, вызывающих иммуносупрессию, основного заболевания и других факторов.

Одновременное назначение рибавирина и меркаптопурина не рекомендуется. Рибавирин может снижать эффективность и повышать токсичность меркаптопурина (см. раздел 4.3).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Меркаптопурин и его метаболиты могут проникать через плаценту в амниотическую жидкость и организм плода.

Применение препарата Пури-Нетол во время беременности противопоказано (см. раздел 4.4). Как и при проведении любой цитотоксической химиотерапии, следует рекомендовать адекватные меры контрацепции в случае, если один из партнеров получает таблетки меркаптопурина, в ходе лечения и в течение, по крайней мере, трех месяцев после приема последней дозы препарата.

Сообщалось о случаях рождения нормального потомства после монотерапии препаратом Пури-Нетол в период беременности, особенно если лечение препаратом начиналось до зачатия или после первого триместра.

Сообщалось о выкидышах и преждевременных родах после воздействия препарата на организм беременной женщины. Описаны множественные пороки развития у плода после лечения беременных меркаптопурином в комбинации с другими препаратами для химиотерапии.

В некоторых случаях сообщалось о развитии холестаза во время беременности в связи с терапией азатиоприном (пролекарством 6-меркаптопурина). При подтверждении холестаза следует проводить тщательную оценку пользы для матери и воздействия на плод (см. раздел 4.4).

Лактация

Меркаптопурин может выделяться с грудным молоком. Применение препарата Пури-Нетол в период грудного вскармливания противопоказано. На время лечения препаратом следует прекратить кормление грудью (см. раздел 4.3).

Фертильность

Влияние терапии меркаптопурином на фертильность у человека неизвестно. Имеются сообщения о том, что после лечения в детстве или подростковом возрасте пациенты впоследствии успешно становились матерями или отцами. Сообщалось о кратковременной олигоспермии после воздействия меркаптопурина.

Описаны пороки развития и выкидыши после воздействия меркаптопурина на организм будущего отца.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет данных по влиянию препарата Пури-Нетол на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Исходя из фармакологических свойств лекарственного препарата, невозможно предсказать неблагоприятное действие на эти способности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Для определения частоты встречаемости нежелательных реакций используются следующие категории:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	нечасто	бактериальные и вирусные инфекции, инфекции, связанные с нейтропенией
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	очень редко	вторичные лейкозы и миелодисплазия
	редко	новообразования, включая лимфопролиферативные заболевания, опухоли кожи (меланомы и иные), саркомы (Капоши и иные) и рак шейки матки in situ
	частота неизвестна	гепатоспленическая Т-клеточная лимфома у пациентов с ВЗК (незарегистрированное показание) при назначении в комбинации с анти-ФНО препаратами
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	угнетение функции костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения
	часто	анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	реакции гиперчувствительности: артралгия, кожная сыпь, лекарственная лихорадка
	редко	реакция гиперчувствительности в виде отека лица
Нарушения метаболизма и питания	часто	анорексия
	частота неизвестна	гипогликемия у детей, пеллагра
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	тошнота, рвота, панкреатит у пациентов с ВЗК (незарегистрированное показание)
	редко	изъязвление слизистой оболочки полости рта, панкреатит (при зарегистрированных показаниях)
	очень редко	изъязвление кишечника
	частота неизвестна	стоматит, хейлит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей ¹	часто	застой желчи, гепатотоксичность
	редко	некроз печени
	частота неизвестна	холестаз беременных
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	редко	алопеция
	частота неизвестна	светочувствительность, узловатая эритема
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	редко	транзиторная олигоспермия
Общие нарушения и реакции в месте введения	частота неизвестна	воспаление слизистой
Лабораторные и инструментальные данные	частота неизвестна	снижение активности факторов свертывания крови

¹ Меркаптопурин гепатотоксичен для животных и человека. Гистологические изменения у человека выражаются в некрозе печени и застое в желчевыводящих путях. Частота гепатотоксичности сильно варьирует и возможна при любой дозе, но чаще возникает при превышении рекомендуемой дозы в 2,5 мг/кг/сутки или 75 мг/м²/сутки. Мониторинг показателей функции печени может позволить выявить гепатотоксичность на ранних стадиях. Увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови указывает на необходимость отмены терапии ввиду гепатотоксичности. Гепатотоксичность обычно обратима, если терапию меркаптопурином прекращают достаточно быстро, но описаны случаи поражения печени с летальным исходом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая тошноту, рвоту, диарею и снижение аппетита, могут быть ранними симптомами передозировки. Основным токсическим действием является угнетение функции костного мозга, приводящее к миелосупрессии. Гематологическая токсичность при хронической передозировке, скорее всего, будет более выраженной, чем при однократном приеме меркаптопурина внутрь. Возможны также нарушение функции печени и гастроэнтерит.

Риск передозировки повышается также, если одновременно с меркаптопурином назначают аллопуринол (см. раздел 4.5).

Лечение

Симптоматическое. Антидот неизвестен. В первые 60 мин после попадания препарата в желудочно-кишечный тракт можно применять внутрь активированный уголь или провести промывание желудка. Должны проводиться общие поддерживающие меры вместе с необходимыми переливаниями крови.

Лечение должно основываться на клинической картине или вестись согласно рекомендациям национального токсикологического центра.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пурина.

Код АТХ: L01BB02.

Механизм действия

Препарат Пури-Нетол оказывает противоопухолевое и иммунодепрессивное действие. Меркаптопурин является сульфгидрильным аналогом пуриновых оснований гипоксантина и аденина и действует как цитотоксический антиметаболит. Меркаптопурин подвергается внутриклеточной трансформации до тигуаниновых нуклеотидов, которые, вместе с другими метаболитами меркаптопурина, ингибируют синтез пуринов и конверсию между

пуриновыми нуклеотидами в клетках организма. Кроме того, тигуаниновые нуклеотиды встраиваются в нуклеиновые кислоты, способствуя таким образом цитотоксическому эффекту меркаптопурина.

Меркаптопурин является неактивным пролекарством. Цитотоксическое действие меркаптопурина может зависеть не от концентрации в плазме крови, а от уровня накопления его метаболитов в эритроцитах.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Между пациентами наблюдается значительная вариабельность биодоступности меркаптопурина при приеме внутрь. При назначении в дозе 75 мг/м^2 у 7 детей биодоступность составляла в среднем 16 % от введенной дозы с диапазоном от 5 до 37 %. Вариабельность биодоступности, вероятно, связана с тем, что значительная часть меркаптопурина метаболизируется при первом прохождении через печень.

После приема внутрь меркаптопурина в дозе 75 мг/м^2 у 14 детей с острым лимфобластным лейкозом средняя максимальная концентрация (C_{max}) составляла $0,89 \text{ мкмоль/л}$ с диапазоном $0,29\text{--}1,82 \text{ мкмоль/л}$, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляло 2,2 часа с диапазоном $0,5\text{--}4$ часа.

Средняя относительная биодоступность меркаптопурина была примерно на 26 % ниже после приема вместе с пищей, в том числе с молоком, по сравнению с приемом натощак после ночного голодания. Меркаптопурин нестабилен в молоке; ксантиноксидаза молока разрушает меркаптопурин (см. раздел 4.2).

Распределение

Концентрация меркаптопурина в спинномозговой жидкости (СМЖ) после в/в введения или приема внутрь низка или пренебрежимо мала (отношение СМЖ: плазма крови составляет от $0,05 : 1$ до $0,27 : 1$). Концентрация меркаптопурина в СМЖ выше после интратекального введения.

Биотрансформация

Меркаптопурин интенсивно многоступенчато метаболизируется до активных и неактивных метаболитов. Из-за сложного метаболизма ингибирование одного фермента не объясняет всех случаев неэффективности и/или выраженной миелосупрессии. Основные ферменты, которые отвечают за метаболизм меркаптопурина или его метаболитов: полиморфный фермент тиопурин-S-метилтрансфераза (ТРМТ), ксантиноксидаза, инозинмонофосфат-дегидрогеназа и гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза. Дополнительными ферментами, участвующими в образовании активных и неактивных метаболитов, являются гуанозинмонофосфатсинтетаза (посредством которой образуются тигуаниновые нуклеотиды (ТГН)) и инозинтрифосфатпирофосфатаза (ИТФаза). Имеется также ряд неактивных метаболитов, которые образуются посредством других путей обмена меркаптопурина.

Есть данные о том, что полиморфизм генов, кодирующих разные ферменты, участвующие в метаболизме меркаптопурина, может быть прогностическим фактором нежелательных лекарственных реакций на терапию меркаптопурином. Например, у лиц с дефицитом ТРМТ достигаются очень высокие цитотоксические концентрации ТГН.

Элиминация

Период полувыведения меркаптопурина составляет 90 ± 30 мин, но активные метаболиты имеют более длительный период полувыведения (приблизительно 5 часов), чем исходное соединение. Кажущийся клиренс в организме составляет 4832 ± 2562 мл/мин/м².

Основным путем выведения меркаптопурина является метаболизм.

В исследовании у 22 взрослых пациентов средний клиренс и период полувыведения после в/в инфузии меркаптопурина составляли 864 мл/мин/м² и 54 мин соответственно. Средний почечный клиренс у 16 из этих пациентов составлял 191 мл/мин/м². Около 20 % дозы выводилось с мочой в виде неизмененного препарата. В исследовании у 7 детей средний клиренс и период полувыведения после в/в инфузии меркаптопурина составляли 719 ± 610 мл/мин/м² и 54 ± 18 мин соответственно.

Дети

Дети с избыточным весом

В клиническом исследовании, проведенном в США, 18 детей (в возрасте от 3 до 14 лет) были равномерно разделены на две группы; независимо от того, является ли соотношение веса и роста выше или ниже 75-го перцентиля. Каждый ребенок находился на поддерживающей терапии меркаптопурином в дозе, рассчитанной на основе площади поверхности тела. Медиана AUC (0-∞) меркаптопурина в группе детей с перцентилем выше 75-го перцентиля была в 2,4 раза ниже, чем в группе ниже 75-го перцентиля.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

6-МП, как и другие антиметаболиты, является мутагенным и вызывает хромосомные aberrации *in vitro* и *in vivo* у мышей и крыс.

Канцерогенность

Ввиду своего генотоксического потенциала 6-МП является потенциально канцерогенным.

Тератогенность

У мышей, крыс, хомяков и кроликов 6-МП в дозах, нетоксичных для матери, является эмбриолетальным и вызывает тяжелые тератогенные эффекты. Степень эмбриотоксичности и характер пороков развития зависят от дозы и срока беременности на момент применения препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Крахмал кукурузный модифицированный

Магния стеарат

Стеариновая кислота

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 25 таблеток во флакон темного стекла гидролитического класса III, запаянный мембраной и укупоренный навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия детьми.

По 1 флакону в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами и их утилизации.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Рекомендуется при обращении с таблетками меркаптопурина следовать местным рекомендациям и (или) нормативным требованиям по обращению с цитотоксическими препаратами и их утилизации. Всем лицам, контактирующим с препаратом Пури-Нетол, необходимо мыть руки до и после применения дозы. Для снижения риска воздействия при обращении с препаратом Пури-Нетол пациентам и лицам, осуществляющим уход, следует использовать одноразовые перчатки. Следует избегать контакта препарата Пури-Нетол с кожей и слизистыми оболочками. При попадании препарата Пури-Нетол на кожу или слизистые оболочки следует немедленно и тщательно промыть их водой с мылом. Беременным женщинам, женщинам, планирующим беременность или кормящим грудью, следует избегать контакта с препаратом Пури-Нетол (см. раздел 4.6). Родителям/лицам, осуществляющим уход, и пациентам следует хранить препарат Пури-Нетол в недоступном для детей месте, предпочтительно в закрытом шкафу. Случайное проглатывание может привести к летальному исходу у детей.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Аспен Хэлс»
123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2
Тел.: (495) 969 20 51,
Факс: (495) 969 20 53
Электронная почта: ru-info@aspenpharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010768)-(ПГ-RU) от 01.07.2025.

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Пури-Нетол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.