



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM<sup>1</sup>

Antimétabolite



- Cytotoxique : prodrogue inactive, analogue structural de l'hypoxanthine (base purique), après activation métabolique en thio-inosinate, **inhibe la biosynthèse des nucléotides** normaux et leur incorporation dans l'ADN.
- Indications : **Leucémies aigües lymphoblastiques (LAL)** et **leucémies aigües myéloblastiques (LAM)** de l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>



- Comprimé de couleur jaune pâle, gravé « PT » et « 50 » de part et d'autre de la barre de cassure, dosé à **50 mg**
- Flacon de 25 comprimés
- Conservation à température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription **non restreinte** (liste I). Renouvellement non restreint.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



**Point de vigilance** : Les formes suspension orale et comprimés de la 6-mercaptopurine **ne sont pas bio-équivalentes** du point de vue pic plasmatique ; il est donc conseillé d'intensifier la surveillance hématologique du patient lors d'un changement de formulation.

## POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

**Posologie usuelle recommandée** : 2,5 mg/kg/jour (ou 50 à 75 mg/m<sup>2</sup>/jour), 1 prise/jour ; traitement en continu. Dans certains cas, la posologie peut atteindre 5 mg/kg/jour. Une prudence particulière est recommandée pour les patients présentant un déficit héréditaire en thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) ou porteurs d'un variant du gène NUDT15.

**Adaptations possibles** (voir § 4.2 RCP) : La dose sera modifiée en fonction des hémogrammes répétés, en cas d'insuffisances hépatique et rénale et en fonction des autres traitements cytostatiques associés.



- IR **légère, modérée ou sévère** : réduction de la posologie et surveillance étroite de la fonction médullaire



- IH **légère, modérée ou sévère** : réduction de la posologie et surveillance étroite de la fonction médullaire

**Modalités de prise** : 1 prise/jour

**le soir, à heure fixe, pendant ou en dehors du repas mais en conservant toujours le même mode d'administration**

La prise concomitante de produits laitiers doit être évitée. La mercaptopurine doit être administrée au moins une heure avant ou deux heures après la consommation de lait ou de produits laitiers.

- **En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS	◆	Surveillance tous les jours pendant l'induction d'une rémission. Lors du traitement d'entretien : surveillance chaque semaine ou plus fréquemment en cas de doses élevées, perturbations rénales et/ou hépatiques sévères. Surveillance étroite chez les patients présentant un déficit héréditaire en TPMT ou porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15.
◆ Fonction hépatique	◆	Surveillance toutes les semaines. Surveillance plus fréquente conseillée pour les patients souffrant de troubles hépatiques préexistants ou recevant d'autres thérapies potentiellement hépatotoxiques.
◆ Fonction rénale	◆	Surveillance étroite en cas d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés. Risque de néphropathie de l'acide urique suite à l'hyperuricémie et l'hyperuricosurie en cas de lyse cellulaire pendant l'induction d'une rémission.
◆ Infections, syndrome d'activation macrophagique (SAM)	◆	Sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes (infections sévères ou atypiques) ainsi qu'à une réactivation virale. Vigilance sur la survenue de symptômes d'infections par l'EBV ou le cytomégalovirus (CMV) entraînant un risque accru de développer un SAM. En cas de SAM avéré ou suspecté : arrêt de la mercaptopurine.
◆ Contraception	◆	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant au moins les 3 mois qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	◆	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	◆	Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	<b>Vaccins vivants atténués</b>	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt
	<b>Inhibiteurs de la xanthine oxydase</b> <i>Allopurinol, fébuxostat</i>	⚠ ↗ concentration (C°) plasmatique de la mercaptopurine ( <b>surdosage</b> ). Risque d'insuffisance médullaire éventuellement grave.
<b>Association déconseillée</b>	<i>Ribavirine</i>	⚠ ↗ risque d'effets indésirables hématologiques graves ( <b>toxicité</b> ), par inhibition du métabolisme de la mercaptopurine par la Ribavirine
	<i>Olaparib</i>	⚠ Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine
	<i>Fosphénytoïne, phénytoïne</i>	⚠ ↘ absorption digestive de la phénytoïne ( <b>convulsions</b> ) ⚠ ↗ du métabolisme hépatique de la mercaptopurine par la phénytoïne ou la fosphénytoïne ( <b>toxicité ou perte d'efficacité</b> de la mercaptopurine)
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Antivitamines K</b> <i>Fluidione, warfarine...</i>	⚠ ↗ du <b>risque hémorragique</b> → Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral
<b>A prendre en compte</b>	<b>Dérivés de l'acide aminosalicylique (ASA)</b> <i>Mésalazine, sulfasalazine...</i>	⚠ ↘ du métabolisme hépatique de la mercaptopurine par le dérivé de l'ASA et risque de majoration de l'effet myélosuppresseur ( <b>surdosage</b> ). Attention notamment en cas de déficit partiel en TPMT.
	<b>Flucytosine</b>	⚠ ↗ du risque de <b>toxicité hématologique</b>
	<b>Immunosuppresseurs</b> <i>Ciclosporine, tacrolimus...</i>	⚠ Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>érythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle</b> )
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) + surveillance (NFS, fièvre ; voir § 4.2 du RCP). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> , voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie, leucopénie, thrombopénie,	Les taux de leucocytes et de plaquettes continuant à baisser après l'arrêt du traitement, il est nécessaire d'arrêter l'administration du traitement lors des premiers signes de leucopénie et de thrombopénie, afin d'éviter l'évolution vers une aplasie médullaire. Pendant l'induction de la rémission de la leucémie myéloïde aiguë, le patient peut souvent avoir à subir une période de relative aplasie médullaire, et il est important que des locaux adaptés soient disponibles. Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>Hb 8-10 g/dL ; GB 2-3 G/L ; plaquettes 50-75 G/L</b> )
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Hépatotoxicité, cholestase	Surveillances biologique et clinique adaptées. Informer les patients des signes cliniques suspects (ictère, ascite, prise de poids...) et les risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie (alcool, médicaments hépatotoxiques...)
<b>Infections et infestations</b>	
Infections bactériennes, fongiques ou virales	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.

D'autres EI peuvent survenir : alopécie, anorexie, céphalées, pancréatite, réactions d'hypersensibilité, ulcération buccale... (liste non exhaustive, voir RCP).

**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

