

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 30/05/2013

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PURINETHOL 50 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mercaptopurine 50
mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable, jaune pâle, biconvexe, gravé sur une face: GX au dessus et EX2 en dessous de la barre de sécabilité.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Purinéthol est indiqué dans le traitement des:

- leucémies aiguës lymphoblastiques,
- leucémies aiguës myéloblastiques,
- leucémies myéloïdes chroniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Traitement chez l'adulte et l'enfant

- Traitement d'entretien des leucémies aiguës

La dose habituellement préconisée est en moyenne de 1 à 2,5 mg/kg/jour soit 20-30 mg/m à 50- 75 mg/m² de surface corporelle par jour.

Elle peut atteindre dans certains cas 5 mg/kg/jour.

La dose sera modifiée en fonction des hémogrammes répétés, en cas d'insuffisance hépatique et rénale et en fonction des autres traitements cytostatiques associés.

Les études et les publications réalisées entre 1985 et 1997 sur la pharmacocinétique de la mercaptopurine chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë suggèrent qu'une administration nocturne de mercaptopurine pourrait être associée à une diminution du risque de rechute.

- Leucémies myéloïdes chroniques:

La dose peut être comprise entre 1,5 et 2,5 mg/kg/jour.

Elle peut être modulée en fonction de la réponse du patient et des traitements associés.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué dans les cas suivants:

- au cours de l'allaitement, ([voir rubrique 4.6](#))

- en cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament (une hypersensibilité à l'azathioprine doit faire suspecter la possibilité d'une hypersensibilité à la mercaptopurine),
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune.

Ce médicament est généralement déconseillé:

- pendant la grossesse ([voir rubrique 4.6](#)), en particulier pendant le 1^{er} trimestre,
- en association avec les vaccins vivants atténués,
- en association avec l'allopurinol,
- en association avec la phénytoïne à visée prophylactique ([voir rubrique 4.5](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

- Traitement chez le sujet âgé:

En l'absence de données spécifiques, il est recommandé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez le sujet âgé, et de réduire la posologie de mercaptopurine en cas d'altération de l'une ou de l'autre de ces fonctions.

- Surveillance du traitement:

- Hématologique: les paramètres hématologiques doivent être surveillés attentivement. Le traitement étant fortement myélosuppresseur, il doit être adapté et éventuellement suspendu en fonction du résultat des examens hématologiques.

Le nombre des éléments figurés continuant à baisser après l'arrêt du traitement, il est nécessaire que celui-ci soit suffisamment précoce pour éviter l'évolution vers une aplasie médullaire avec leucopénie, thrombopénie et plus rarement anémie.

Une sensibilité particulière se manifestant par une cytopénie plus profonde et plus prolongée, peut être révélatrice d'une activité incomplète (environ 10 % des sujets *caucasiens*) ou *quasi inexistante* (environ 1 patient sur 300) de la thiopurine méthyltransférase. Ce déficit peut être confirmé par l'étude de la thiopurine méthyltransférase.

- Hépatique: l'hépatotoxicité de ce médicament nécessite une surveillance biologique hebdomadaire (une surveillance plus fréquente pourra être envisagée en cas de trouble hépatique préexistant ou de traitement hépatotoxique associé). Le traitement doit être arrêté dès l'apparition d'une perturbation franche des tests biologiques ou d'un ictère.

- La posologie doit être abaissée en cas d'insuffisance rénale.
- La lyse cellulaire induite existant lors de l'induction de la rémission entraîne une élévation de l'uricémie et de l'uraturie qu'il convient de surveiller et de prévenir car elle peut exposer à un risque de néphropathie urathique ([voir rubrique 4.5](#)).
- Il existe habituellement une résistance croisée entre la mercaptopurine et la thioguanine.
- Il peut être nécessaire de réduire la dose de mercaptopurine lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments myélosuppresseurs.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ **Phénytoïne** (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

+ **Vaccin contre la fièvre jaune:**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ **Vaccins vivants atténués** (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Phénytoïne** (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte

+ **Ciclosporine** (décrit pour doxorubicine, étoposide).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ **Tacrolimus** (par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

• Interactions spécifiques à la mercaptopurine

Associations déconseillées

+ **Allopurinol**

Insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave (surdosage de la mercaptopurine par diminution du métabolisme hépatique sous allopurinol).

Surveillance hématologique renforcée et adaptation de la posologie de la mercaptopurine.

Associations à prendre en compte

+ **Dérivés du 5-ASA**

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la 6-mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique par le dérivé du 5-ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la mercaptopurine est déconseillée au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. De même, toute conception sous traitement ou dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement est déconseillée aux hommes traités par la mercaptopurine.

En effet, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœto-toxique de la mercaptopurine administrée lors de la grossesse dans le cadre de la chimiothérapie anticancéreuse. De plus, les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment un effet tératogène, mais aussi des effets mutagène et carcinogène.

En conséquence, des mesures contraceptives doivent être prises si l'un des deux partenaires est traité.

Cependant, en cas de découverte d'une grossesse fortuite, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et une surveillance prénatale soigneuse.

En cas de nécessité de traitement en fin de grossesse, compte tenu du profil d'effets indésirables de la mercaptopurine, une surveillance néonatale, en particulier hématologique, doit être envisagée.

Allaitement

La mercaptopurine a été détectée dans le lait de patientes traitées par l'azathioprine, prodrogue de la mercaptopurine. Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué en cours de traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

• Affections hématologiques et du système lymphatique

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie, thrombopénie voire anémie et pancytopénie.

• Affections du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité pouvant associer arthralgie, éruption cutanée, fièvre et œdème facial ont été rarement rapportées. Une réaction croisée avec l'azathioprine est possible.

• Affections gastro-intestinales

Fréquent: nausée, vomissement, diarrhée, anorexie,

Rare: ulcération buccale, pancréatite

Très rare: ulcération intestinale.

• Affections hépato-biliaires

Fréquent: cholestase, hépatotoxicité.

Rarement, des cas de nécrose hépatique pouvant exceptionnellement être d'évolution fatale ont été rapportés.

La 6-mercaptopurine est hépatotoxique chez l'animal et l'homme. Les données histologiques chez l'homme ont montré une nécrose hépatique et une stase biliaire.

Ces effets hépatiques sont plus fréquents lorsque la dose est supérieure à la dose recommandée de 2,5 mg/kg/j soit 75 mg/m² de surface corporelle par jour. Une surveillance biologique de la fonction hépatique doit être effectuée afin de déceler précocement la survenue d'une atteinte hépatique. L'hépatotoxicité est habituellement réversible lorsque le traitement par la 6-mercaptopurine est interrompu rapidement ([voir rubrique 4.4](#)).

• Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: alopecie.

• Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare: oligospermie.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, tous les effets secondaires sont majorés. La majoration d'un des signes doit conduire à un contrôle hématologique.

Des mesures de traitement telles que l'utilisation de charbon activé ou d'un lavage gastrique pourraient ne pas être efficaces si elles ne sont pas entreprises dans les 60 minutes suivant l'ingestion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANALOGUE DES PURINES

ANTIMETABOLITE,

Code ATC:L01BB02

(L. Antinéoplasique et immunomodulateur)

La mercaptopurine est une prodrogue inactive. Pour être cytotoxique, elle doit être transformée dans la cellule, par voie enzymatique, en des métabolites actifs, les nucléotides thioguanidiques ou 6-TGN. Une partie de la mercaptopurine est aussi transformée en d'autres métabolites par la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Lorsque la TPMT est peu ou pas active, en raison d'une mutation du gène, une plus grande quantité de 6-TGN est formée et le patient est exposé à un risque accru de toxicité.

Le dosage de 6-TGN intraérythrocytaire peut aider au suivi thérapeutique, en particulier pour expliquer une mauvaise tolérance inhabituelle ou une toxicité sévère, pour dépister un déficit en TPMT ou pour résoudre un problème de compliance du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

A la dose de 75 mg/m^2 par voie orale, la biodisponibilité est en moyenne de 16 % avec d'importantes variations interindividuelles de 5 à 37 %. Dans une étude réalisée chez 7 enfants, un effet de premier passage, dû au métabolisme hépatique de la mercaptopurine, pourrait expliquer cette variabilité. Le médicament doit être administré à jeun.

Chez 14 enfants, les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes, en moyenne, en 2,2 heures. Chez 7 enfants, la demi-vie d'élimination était courte, 90 minutes, mais celle des métabolites actifs intracellulaires était prolongée (approximativement 5 heures) et la clairance totale était de $719 \pm 610 \text{ ml/min/m}^2$.

Une à quatre heures après administration IV de 6-mercaptopurine ($100 \text{ mg/m}^2/\text{h}$), les concentrations dans le LCR étaient comprises entre 10 et 25 % de celles des taux plasmatiques. Après administration orale de 50 à 165 mg/m^2 , les taux dans le LCR n'étaient pas détectables ($<0,18 \mu\text{l}$). Le passage dans le liquide céphalorachidien est faible.

Le métabolisme représente la voie principale d'élimination de la mercaptopurine. Seuls 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La xanthine oxydase est la principale enzyme du catabolisme de la mercaptopurine. Elle la transforme en un métabolite actif, l'acide 6-thiourique, qui est éliminé dans les urines. 50 % de la dose administrée sont ainsi éliminés dans les urines sous forme, principalement, de métabolites.

Il n'existe pas de corrélation entre le niveau des concentrations plasmatiques de mercaptopurine et l'effet du médicament (toxicité, efficacité).

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir génotoxique

Comme d'autres antimétaboliques, ce médicament possède des propriétés génotoxiques. Des aberrations chromosomiques ont été observées chez le rat et la souris.

Pouvoir cancérogène

Compte tenu de son action sur l'ADN, la mercaptopurine est potentiellement carcinogène.

Pouvoir tératogène

Des effets tératogènes sévères et une embryolétalité ont été rapportés chez le rat, la souris, le hamster et le lapin à la suite du traitement des génitrices par la 6-mercaptopurine à des doses non toxiques pour la mère.

Chez toutes ces espèces, le degré d'embryotoxicité et le type de malformation dépend de la dose et du stade de la gestation au moment de l'administration.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, féculose, acide stéarique, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

25 comprimés en flacon (verre brun) muni d'un bouchon de sécurité (PEHD).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les comprimés de Purinéthol doivent être manipulés avec précaution notamment avec le personnel soignant (le moins possible en contact avec les mains). Tout comprimé non utilisé doit être détruit en respectant les procédures de destruction appropriée, dans des locaux prévus à cet effet, et conformément aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

aspen pharma trading limited

12/13 Exchange Place

custom house dock

i.f.s.c

dublin 1

irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 308 819-4: 25 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

- 364 311-2: 25 comprimés en flacon (verre brun).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.