

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Puri-Nethol 50 mg comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 50 mg de la substance active mercaptopurine monohydrate.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 59 mg de l'excipient lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Comprimés ronds, biconvexes, de couleur jaune pâle, présentant une barre de cassure et les inscriptions gravées « PT » et « 50 » de part et d'autre de la barre de cassure sur une face et une surface simple sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

La mercaptopurine monohydrate est indiquée pour le traitement de la leucémie aiguë chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

Elle peut être utilisée dans les indications suivantes :

- Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) ;
- Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) / Leucémie myéloïde aiguë M3 (LMA M3).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par mercaptopurine monohydrate doit être supervisé par un médecin ou autre professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de LLA et de LPA (LMA M3).

#### Posologie

La dose est régie par une surveillance attentive de la toxicité hématologique et elle doit être soigneusement adaptée de manière individuelle à chaque patient, conformément au protocole thérapeutique utilisé.

En fonction de la phase de traitement, les doses initiales ou les doses cibles doivent être plus faibles chez les patients présentant une absence ou une réduction de l'activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) (voir rubrique 4.4).

Chez les adultes et les enfants, la dose habituelle est de 2,5 mg/kg de poids corporel par jour, ou de 50 à 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour. Toutefois, la posologie et la durée du traitement dépendent de la nature et de la posologie des autres agents cytotoxiques administrés en association avec la mercaptopurine monohydrate.

La posologie doit être soigneusement ajustée à chaque patient individuel.

La mercaptopurine monohydrate a été utilisée dans différents schémas thérapeutiques combinés pour la leucémie aiguë ; pour plus d'informations, consulter la littérature et les recommandations thérapeutiques en vigueur.

Des études effectuées chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë ont indiqué que l'administration de mercaptopurine monohydrate le soir réduit le risque de rechute, par rapport à une administration le matin.

### **Populations particulières**

- *Population âgée*

Il est conseillé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez ces patients ; en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, envisager une réduction de la dose de mercaptopurine monohydrate.

- *Insuffisance rénale*

Les propriétés pharmacocinétiques de la mercaptopurine monohydrate n'ayant pas fait l'objet d'une étude formelle en cas d'insuffisance rénale, aucune recommandation particulière ne peut être donnée. L'insuffisance rénale pouvant entraîner un ralentissement de l'élimination de la mercaptopurine et de ses métabolites et avoir par conséquent un effet cumulatif plus important, il convient d'envisager de réduire les doses initiales chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles réactions indésirables liées à la dose.

- *Insuffisance hépatique*

Les propriétés pharmacocinétiques de la mercaptopurine monohydrate n'ayant pas fait l'objet d'une étude formelle en cas d'insuffisance hépatique, aucune recommandation particulière ne peut être donnée. L'élimination de la mercaptopurine pouvant être réduite chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, il convient d'envisager de réduire les doses initiales chez ces patients. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles réactions indésirables liées à la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Passage des comprimés à la suspension orale, et vice versa :*

La mercaptopurine monohydrate est également disponible sous forme de suspension buvable. Les formulations de suspension buvable et comprimés de mercaptopurine monohydrate ne sont pas bioéquivalentes en termes de concentrations plasmatiques maximales ; il est donc conseillé d'intensifier la surveillance hématologique du patient lors d'un changement de formulation (voir rubrique 5.2).

- *Association aux inhibiteurs de la xanthine oxydase*

Lors de l'administration concomitante des inhibiteurs de la xanthine oxydase allopurinol, oxypurinol ou thiopurinol avec la mercaptopurine monohydrate, il est très important de n'administrer que 25 % de la dose habituelle de mercaptopurine monohydrate, car ces médicaments ralentissent le catabolisme de la mercaptopurine monohydrate. L'administration concomitante d'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, tels que le fébuxostat, doit être évitée (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- *Patients ayant un déficit en TPMT*

La mercaptopurine monohydrate est métabolisée par l'enzyme polymorphe TPMT. Les patients présentant une maladie héréditaire consistant en une faible activité ou une absence d'activité de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) sont exposés à un risque accru de toxicité sévère de la mercaptopurine monohydrate dès l'administration de doses conventionnelles de mercaptopurine monohydrate. Chez ces patients, une réduction importante de la dose est généralement nécessaire. La dose initiale optimale chez les patients déficients homozygotes n'a pas été établie. Le génotypage et le

phénotypage de la TPMT peuvent être utilisés pour identifier les patients présentant une absence ou une réduction de l'activité de la TPMT. Ces tests TPMT ne peuvent pas remplacer la surveillance hématologique chez les patients sous mercaptopurine monohydrate (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- *Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15*

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur de toxicité sévère de la mercaptopurine monohydrate (voir rubrique 4.4). Ces patients nécessitent généralement une réduction de la dose, en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.4). Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant l'instauration du traitement par mercaptopurine monohydrate. Dans tous les cas, une étroite surveillance des numérations sanguines est nécessaire.

#### Mode d'administration

La mercaptopurine monohydrate peut être prise avec de la nourriture ou à jeun, mais les patients doivent toujours uniformiser le mode d'administration. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers (voir rubrique 4.5). La mercaptopurine monohydrate doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après la consommation de lait ou de produits laitiers.

Les propriétés pharmacocinétiques et l'efficacité de la mercaptopurine monohydrate sont soumises à une variation au cours de la journée. Comparée à une administration le matin, l'administration le soir peut diminuer le risque de rechute. La dose quotidienne de mercaptopurine doit donc être prise le soir.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*La mercaptopurine monohydrate est un agent cytotoxique actif et elle ne doit être utilisée que sous la supervision de médecins expérimentés dans l'administration de tels agents.*

#### Surveillance

Etant donné que la mercaptopurine monohydrate exerce un effet myélosuppresseur puissant, un contrôle de la formule sanguine complète doit être réalisé quotidiennement durant l'induction de la rémission. Les patients seront étroitement surveillés pendant la durée du traitement.

#### Cytotoxicité et surveillance hématologique

Le traitement par la mercaptopurine monohydrate induit une suppression de la moelle osseuse entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie, ainsi que, moins fréquemment, une anémie. Une surveillance minutieuse des paramètres hématologiques doit avoir lieu pendant le traitement. Les numérations de leucocytes et de plaquettes continuent à chuter après l'arrêt du traitement. Le traitement doit donc être interrompu immédiatement dès les premiers signes d'une chute anormalement importante des numérations. La myélosuppression est réversible si le traitement par mercaptopurine monohydrate est arrêté suffisamment tôt.

Les patients présentant un déficit héréditaire en l'enzyme TPMT sont très sensibles à l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine monohydrate et sont sujets à une myélosuppression rapide après l'instauration du traitement par mercaptopurine monohydrate. Ce problème peut être aggravé par l'administration concomitante d'autres substances actives qui inhibent la TPMT, comme l'olsalazine, la méasalazine ou la sulfasalazine. Certains laboratoires proposent des tests de dépistage du déficit en TPMT, bien qu'il n'ait pas été démontré que ces tests permettent d'identifier tous les patients exposés à un risque de toxicité sévère. Il est donc nécessaire de surveiller très étroitement les numérations sanguines. Des réductions substantielles de la dose sont généralement nécessaires chez les patients

présentant un déficit homozygote en TPMT, afin d'éviter la survenue d'une myélosuppression engageant le pronostic vital.

La possibilité d'une association entre une activité réduite de la TPMT et la survenue d'une myélodysplasie et de leucémies secondaires a été signalée chez des patients recevant de la mercaptopurine monohydrate en association avec d'autres cytotoxiques (voir rubrique 4.8).

Une surveillance plus étroite des paramètres hématologiques est recommandée en cas de passage à une autre formulation pharmaceutique de mercaptopurine.

### Immunodépression

L'immunisation à l'aide d'un vaccin contenant un micro-organisme vivant peut induire une infection chez des hôtes immunodéprimés. Dès lors, les immunisations par des vaccins vivants sont déconseillées.

Dans tous les cas, les patients en rémission ne doivent pas recevoir de vaccins vivants avant d'avoir été jugés capables de répondre au vaccin. Le délai entre l'arrêt de la chimiothérapie et la restauration de la capacité du patient à répondre au vaccin dépend de l'intensité et du type de médicaments utilisés à l'origine de l'immunosuppression, de la maladie sous-jacente, ainsi que d'autres facteurs.

L'administration concomitante de ribavirine et de mercaptopurine monohydrate est déconseillée. La ribavirine peut réduire l'efficacité et accroître la toxicité de la mercaptopurine monohydrate (voir rubrique 4.5).

Pendant la période d'induction de la rémission de la leucémie myélogène aiguë, le patient peut traverser une période d'aplasie médullaire relative ; il est donc important de prévoir des mesures de soutien adéquates.

Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la posologie de mercaptopurine monohydrate lorsque cet agent est associé à d'autres médicaments dont la toxicité primaire ou secondaire correspond à une myélosuppression (voir rubrique 4.5).

### Hépatotoxicité

La mercaptopurine monohydrate est hépatotoxique ; par conséquent, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués chaque semaine durant le traitement. Les taux plasmatiques de gamma glutamyl transférase (GGT) peuvent être particulièrement prédictifs de la nécessité d'arrêter le traitement en raison d'une hépatotoxicité. Une surveillance plus fréquente peut être recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante ou ceux qui reçoivent d'autres traitements potentiellement hépatotoxiques. Informer les patients qu'ils doivent arrêter le traitement par mercaptopurine monohydrate immédiatement dès les premiers signes d'ictère (voir rubrique 4.8).

### Toxicité rénale

Pendant la période d'induction de la rémission, lorsque la lyse cellulaire est rapide, les concentrations sanguines et urinaires d'acide urique doivent être surveillées car une hyperuricémie et/ou une hyperuricosurie peuvent se développer, avec un risque de néphropathie due à l'acide urique. Une hydratation et une alcalinisation des urines peuvent minimiser les complications rénales potentielles.

### Insuffisance rénale et/ou hépatique

Il est conseillé d'être prudent pendant l'administration de mercaptopurine monohydrate chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Il faut envisager de réduire la posologie chez ces patients et surveiller attentivement la réponse hématologique.

## Pancréatite en cas de traitement hors indication chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin

La fréquence de survenue d'une pancréatite chez les patients traités pour une maladie inflammatoire de l'intestin (utilisation hors indication) est comprise entre  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$  (« fréquent »).

## Mutagénicité et cancérogénicité

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la mercaptopurine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus in situ. Il semblerait que le risque accru soit lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. Il a été observé que l'arrêt de l'immunosuppression peut entraîner une régression partielle des syndromes lymphoprolifératifs.

Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation d'un schéma thérapeutique associant plusieurs immunosuppresseurs (y compris les thiopurines), car celui-ci pourrait entraîner des syndromes lymphoprolifératifs, certains d'issue fatale. La prise concomitante de plusieurs immunosuppresseurs augmente le risque de syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr (EBV).

Une augmentation des anomalies chromosomiques a été observée dans les lymphocytes périphériques de patients souffrant de leucémie, chez un patient souffrant d'un carcinome à cellules rénales ayant reçu une dose inconnue de mercaptopurine monohydrate, et chez des patients atteints d'une affection rénale chronique traités à des doses comprises entre 0,4 et 1,0 mg/kg/jour.

En raison de son action sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) cellulaire, la mercaptopurine monohydrate est potentiellement carcinogène et il faut donc tenir compte du risque carcinogène théorique lié à ce traitement.

Deux cas d'apparition de leucémie aiguë non lymphatique ont été signalés chez des patients traités pour des affections non néoplasiques par la mercaptopurine monohydrate en association avec d'autres médicaments.

Dans un seul cas, un patient traité par mercaptopurine monohydrate pour une pyodermite gangréneuse a développé ultérieurement une leucémie aiguë non lymphatique. Il n'est toutefois pas établi si cette leucémie résultait de l'évolution naturelle de la maladie ou si la mercaptopurine monohydrate pouvait en être la cause.

Un patient atteint de la maladie de Hodgkin a développé une leucémie myélogène aiguë après avoir été traité par mercaptopurine monohydrate et plusieurs autres agents cytostatiques.

Douze ans et demi après un traitement par mercaptopurine monohydrate pour une myasthénie grave, une patiente a développé une leucémie myéloïde chronique.

Des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin\* traités par azathioprine (prodrogue de la mercaptopurine monohydrate) ou par mercaptopurine monohydrate, avec ou sans traitement concomitant par anticorps anti-TNF alpha. Ce type de lymphome T est rare, agressif et généralement d'issue fatale (voir également rubrique 4.8).

\* la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) est une indication non autorisée.

## Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue engageant le pronostic vital, pouvant se développer chez les patients atteints d'affections auto-immunes, en particulier de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (indication non autorisée). Il pourrait exister une susceptibilité accrue de le développer en cas d'utilisation de la mercaptopurine. En cas de SAM avéré

ou suspecté, une évaluation et un traitement doivent être instaurés aussi rapidement que possible et le traitement par mercaptopurine doit être arrêté. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infections par l'EBV ou le cytomégalovirus (CMV), ces virus étant des éléments déclencheurs connus du SAM.

### Troubles métaboliques nutritionnels

Les analogues de la purine (azathioprine et mercaptopurine) peuvent interférer avec la voie de la niacine, et conduire éventuellement à une carence en acide nicotinique (pellagre). Des cas de pellagre ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues de la purine, en particulier chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le diagnostic de pellagre doit être envisagé chez les patients présentant une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une gastro-entérite ou des déficits neurologiques, y compris une détérioration cognitive. Des soins médicaux appropriés comprenant une supplémentation en niacine/nicotinamide doivent être mis en œuvre.

### Infections

Les patients traités par la mercaptopurine monohydrate seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, y compris les corticoïdes, ont présenté une augmentation de la sensibilité aux infections virales, fongiques et bactériennes, en particulier des infections sévères ou atypiques, ainsi qu'à une réactivation virale. Les maladies infectieuses et leurs complications peuvent être plus sévères chez ces patients que chez ceux non traités par le médicament.

Une exposition antérieure au virus varicelle-zona ou une infection par celui-ci doit être prise en compte avant le début du traitement. Les directives locales doivent être mises en œuvre, y compris un traitement prophylactique le cas échéant. La réalisation d'un test sérologique relatif à l'hépatite B doit être envisagée avant le début du traitement. En cas de confirmation de résultats positifs par ces tests sérologiques, les directives locales devront être appliquées, y compris un traitement prophylactique. Des cas de septicémie neutropénique ont été rapportés chez des patients traités par mercaptopurine monohydrate pour une LAL.

Si le patient est infecté pendant le traitement, les mesures adéquates doivent être prises et peuvent inclure une antibiothérapie appropriée et un traitement de soutien.

### Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur de toxicité sévère de la mercaptopurine monohydrate, notamment une leucopénie précoce et une alopécie, dès l'administration des doses conventionnelles du traitement par thiopurines. Ces patients requièrent généralement une réduction de la posologie, en particulier les patients homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.2). La fréquence de la substitution NUDT15 c.415C>T se caractérise par une variabilité ethnique d'environ 10 % chez les personnes originaires d'Asie de l'Est, 4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0 % chez les Africains. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

### Population pédiatrique

Des cas d'hypoglycémie symptomatique ont été rapportés chez des enfants atteints de LLA recevant de la mercaptopurine monohydrate (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Dans la majorité des cas rapportés, il s'agissait d'enfants âgés de moins de six ans, ou présentant un faible indice de masse corporelle.

### Interactions

#### Inhibiteurs de la xanthine oxydase

Les patients traités par des inhibiteurs de la xanthine oxydase tels que l'allopurinol, l'oxypurinol ou le thiopurinol en association avec la 6- mercaptopurine, ne doivent recevoir que 25 % de la dose habituelle

de 6- mercaptopurine car l'allopurinol ralentit le catabolisme de la mercaptopurine monohydrate (voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

### Anticoagulants

Lorsque des anticoagulants oraux sont administrés en association avec la mercaptopurine monohydrate, une surveillance renforcée du rapport normalisé international (INR, *International Normalised Ratio*) est recommandée (voir rubrique 4.5).

### Déficit en TPMT

Certaines personnes présentent un déficit héréditaire en une enzyme spécifique, la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Elles peuvent présenter une sensibilité inhabituelle à l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine monohydrate et avoir tendance à développer rapidement une dépression médullaire après l'instauration du traitement par 6-mercaptopurine. Ce problème peut être exacerbé par l'administration concomitante de médicaments inhibant la TPMT, tels que l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. Une association possible entre une diminution de l'activité de la TPMT et des leucémies secondaires et myélodysplasies a également été rapportée chez des patients recevant de la mercaptopurine monohydrate en association avec d'autres cytotoxiques (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Environ 0,3 % (1:300) des patients ne présentent que peu ou pas d'activité enzymatique détectable. Environ 10 % des patients présentent une activité faible ou modérée de la TPMT et 90 % des personnes ont une activité normale de la TPMT. Il peut également y avoir un groupe d'environ 2 % des patients présentant une activité très élevée de la TPMT. Certains laboratoires offrent la possibilité de réaliser des tests en vue de détecter un déficit en TPMT, même s'il n'a pas été démontré que ces tests permettent d'identifier tous les patients exposés à un risque de toxicité sévère. Une surveillance étroite des numérations sanguines reste donc nécessaire.

### Résistance croisée

Il existe généralement une résistance croisée entre la mercaptopurine monohydrate et la 6-thioguanine.

### Hypersensibilité

Le traitement par le promédicament azathioprine est déconseillé chez les patients suspectés d'avoir eu une réaction d'hypersensibilité antérieure à la mercaptopurine monohydrate, sauf dans le cas où des tests d'allergie ont confirmé que le patient est hypersensible à la mercaptopurine monohydrate mais est négatif pour l'azathioprine. Etant donné que l'azathioprine est un promédicament de la mercaptopurine monohydrate, les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'azathioprine doivent être évalués en vue de détecter une hypersensibilité éventuelle à la mercaptopurine monohydrate avant l'instauration du traitement.

### Syndrome de Lesch-Nyhan

Des données probantes limitées semblent indiquer que ni la mercaptopurine monohydrate ni son promédicament, l'azathioprine, ne sont efficaces chez les patients atteints du syndrome de Lesch-Nyhan, une maladie héréditaire rare se caractérisant par un déficit complet en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase. L'utilisation de mercaptopurine monohydrate ou d'azathioprine est déconseillée chez ces patients.

### Exposition aux UV

Les patients traités par mercaptopurine monohydrate sont plus sensibles au soleil. L'exposition à la lumière solaire et aux rayons UV doit être limitée, et il convient de recommander aux patients de porter des vêtements bien couvrants et d'utiliser un écran solaire ayant un indice de protection élevé.

## Excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Manipulation sûre des comprimés de mercaptopurine monohydrate - voir rubrique 6.6.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'administration de mercaptopurine monohydrate avec des aliments peut légèrement réduire l'exposition systémique. La mercaptopurine monohydrate peut être prise avec des aliments ou à jeun, mais les patients doivent uniformiser le mode d'administration afin d'éviter une grande variabilité au niveau de l'exposition. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers car ceux-ci contiennent de la xanthine oxydase, une enzyme qui métabolise la mercaptopurine monohydrate et qui pourrait dès lors réduire les concentrations plasmatiques de mercaptopurine.

### Effets de la mercaptopurine sur d'autres médicaments

L'administration concomitante du vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiquée, en raison d'un risque de maladie fatale chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.3).

Les immunisations à l'aide d'autres vaccins à virus vivants ne sont pas recommandées chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.4).

### Anticoagulants

Une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine a été signalée en cas d'administration avec la mercaptopurine monohydrate. La surveillance de la valeur de l'INR (International Normalised Ratio, Rapport International Normalisé) est recommandée pendant l'administration concomitante d'anticoagulants oraux.

### Antiépileptiques

Les agents cytotoxiques peuvent diminuer l'absorption intestinale de la phénytoïne. Une surveillance minutieuse des taux sériques de phénytoïne est recommandée. Il est possible que les taux d'autres médicaments antiépileptiques soient également modifiés. Les taux sériques d'antiépileptiques doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par mercaptopurine monohydrate, en ajustant les doses si nécessaire.

### Effets d'autres médicaments sur la mercaptopurine monohydrate Allopurinol/oxypurinol/thiopurinol et autres inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'activité de la xanthine oxydase est inhibée par l'allopurinol, l'oxypurinol et le thiopurinol, ce qui entraîne une diminution de la conversion de l'acide 6-thio-inosinique biologiquement actif en acide 6-thio-urique biologiquement inactif.

Lorsque l'allopurinol et mercaptopurine monohydrate sont administrés simultanément, il est indispensable de n'administrer que le quart de la dose habituelle de mercaptopurine monohydrate, car l'allopurinol ralentit le métabolisme de la mercaptopurine monohydrate via la xanthine oxydase. D'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le fébuxostat, peuvent également diminuer le métabolisme de la mercaptopurine et leur administration concomitante n'est pas recommandée, car les données sont insuffisantes pour déterminer une réduction adéquate de la dose.

### Aminosalicylés

Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que des dérivés aminosalicylés (p. ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine) inhibent l'enzyme TPMT. Par conséquent, il se peut qu'une réduction des doses de mercaptopurine monohydrate doive être envisagée en cas d'administration concomitante avec des dérivés aminosalicylés (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### Méthotrexate

Le méthotrexate (20 mg/m<sup>2</sup> par voie orale) a augmenté l'exposition à la mercaptopurine (aire sous la courbe, ASC) d'environ 31 %, et le méthotrexate (2 ou 5 g/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse) a augmenté l'ASC de la mercaptopurine respectivement de 69 % et de 93 %. En cas d'administration concomitante avec une dose élevée de méthotrexate, la posologie de la mercaptopurine nécessite un ajustement.

#### Infliximab

Des interactions ont été observées entre l'azathioprine, un promédicament de la mercaptopurine monohydrate, et l'infliximab. Les patients traités par l'azathioprine ont présenté des augmentations transitoires des taux de 6-TGN (nucléotide de 6-thioguanine, un métabolite actif de l'azathioprine) et des diminutions de la numération leucocytaire moyenne au cours des premières semaines suivant la perfusion de l'infliximab, suivies d'un retour aux niveaux précédents après trois mois.

#### Ribavirine

La ribavirine inhibe l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), entraînant une diminution de la production des nucléotides 6-thioguanine actifs. Une myélosuppression sévère a été rapportée après l'administration concomitante d'un promédicament de la mercaptopurine monohydrate avec la ribavirine ; par conséquent, l'administration concomitante de ribavirine et de mercaptopurine monohydrate est déconseillée (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; métabolisme).

#### Agents myélosuppresseurs

La prudence est de rigueur lorsque la mercaptopurine monohydrate est associée à d'autres agents myélosuppresseurs; des réductions de doses peuvent s'avérer nécessaires en fonction des résultats de la surveillance hématologique (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et les femmes

La preuve de la tératogénicité de la mercaptopurine monohydrate chez l'être humain est équivoque. Les femmes et les hommes sexuellement actifs doivent avoir recours à des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins les trois mois suivant l'administration de la dernière dose. Des études précliniques indiquent des effets toxiques et létaux pour l'embryon (voir rubrique 5.3).

#### *Grossesse*

Chez les patientes enceintes ou susceptibles de le devenir, la mercaptopurine monohydrate ne doit pas être administrée sans une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Une transmission transplacentaire et transamniotique importante de la mercaptopurine monohydrate et de ses métabolites de la mère au fœtus a été démontrée.

Des cas de naissance prématurée et de faible poids de naissance ont été signalés après une exposition maternelle à la mercaptopurine monohydrate. Des anomalies congénitales et des cas d'avortements spontanés après une exposition maternelle ou paternelle ont également été rapportés. Des anomalies congénitales multiples ont été signalées après le traitement de la mère par la mercaptopurine monohydrate en association avec d'autres agents de chimiothérapie.

Un rapport épidémiologique plus récent indique qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de naissances avant terme, de faible poids de naissance à terme ou d'anomalies congénitales chez les femmes exposées à la mercaptopurine pendant la grossesse.

Il est recommandé que les nouveau-nés des femmes exposées à la mercaptopurine pendant la grossesse soient surveillés pour détecter des troubles hématologiques et du système immunitaire.

Une cholestase gravidique a occasionnellement été rapportée en association avec un traitement par l'azathioprine (un promédicament de la mercaptopurine monohydrate). Si une cholestase gravidique est confirmée, le bénéfice pour la mère et l'impact sur le fœtus doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse.

#### *Allaitement*

La mercaptopurine monohydrate a été identifiée dans le colostrum et dans le lait maternel de femmes sous traitement par azathioprine ; les femmes sous mercaptopurine monohydrate ne doivent donc pas allaiter.

#### *Fertilité*

L'effet du traitement par mercaptopurine monohydrate sur la fertilité humaine n'est pas connu, mais il existe des rapports faisant état d'une paternité/maternité accomplie après un traitement pendant l'enfance ou l'adolescence.

Une oligospermie profonde transitoire a été rapportée après une exposition à la mercaptopurine monohydrate en association avec des corticostéroïdes.

#### *Exposition maternelle :*

Chez l'humain, on a observé la naissance d'enfants normaux après l'administration en monothérapie d'une chimiothérapie par mercaptopurine monohydrate pendant la grossesse, en particulier lorsque le médicament était administré avant la conception ou après le premier trimestre.

Des avortements et des naissances prématurées ont été rapportés après une exposition maternelle. Des anomalies congénitales multiples ont été signalées après un traitement par mercaptopurine monohydrate en association avec d'autres agents de chimiothérapie.

#### *Exposition paternelle :*

Des anomalies congénitales et des avortements spontanés ont été rapportés après une exposition paternelle à la mercaptopurine monohydrate.

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

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de la mercaptopurine monohydrate sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La pharmacologie de ce médicament ne permet pas de prédire un quelconque effet délétère sur ces activités.

### **4.8 Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Le principal effet indésirable de la mercaptopurine monohydrate est la myélosuppression, qui induit une leucopénie et une thrombocytopénie.

On ne dispose pas de suffisamment de données cliniques récentes concernant la mercaptopurine monohydrate pour pouvoir déterminer avec précision la fréquence des effets indésirables. Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations ; pour la plupart des effets, il n'existe pas de données pertinentes permettant de calculer l'incidence. L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de la dose administrée et de l'administration concomitante éventuelle d'autres agents thérapeutiques.

#### Tableau des effets indésirables

Les événements suivants ont été identifiés en tant qu'effets indésirables. Ceux-ci sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence :

- très fréquent ( $\geq 1/10$ ),
- fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),
- très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Système organique		Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Peu fréquent	Infections bactériennes et virales, infections associées à une neutropénie.
	Rare	Néoplasmes, y compris syndromes lymphoprolifératifs, cancers de la peau (mélanomes et non mélanomes), sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et cancer du col de l'utérus in situ (voir rubrique 4.4).
	Très rare	Leucémie secondaire et myélodysplasie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Lymphome T hépatosplénique chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), une indication non autorisée en cas d'utilisation en association avec des agents anti-TNF (voir rubrique 4.4).
	Très fréquent	Myélosuppression ; leucopénie et thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Des réactions d'hypersensibilité s'accompagnant des manifestations suivantes ont été rapportées : Arthralgies ; éruptions cutanées ; fièvre médicamenteuse.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Des réactions d'hypersensibilité s'accompagnant des manifestations suivantes ont été rapportées : Œdème du visage
	Fréquent	Anorexie
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Hypoglycémie# Pellagre (voir rubrique 4.4)
	Fréquent	Nausées ; vomissements ; pancréatite dans la population atteinte d'une MICI (indication non enregistrée)
	Rare	Ulcération buccale ; pancréatite (dans les indications non enregistrées)
	Très rare	Ulcération intestinale
	Fréquence	Stomatite, Chéilite

	indéterminée	
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Stase biliaire ; hépatotoxicité
	Peu fréquent	Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie
	Fréquence indéterminée	Photosensibilité ; érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Oligospermie transitoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Inflammation des muqueuses
Investigations	Fréquence indéterminée	Diminution des facteurs de coagulation

# Dans la population pédiatrique

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### Affections hépatobiliaires

La mercaptopurine monohydrate est hépatotoxique chez l'animal et chez l'homme. Les données histologiques obtenues chez l'homme ont mis en évidence une nécrose hépatique et une stase biliaire.

L'incidence de l'hépatotoxicité varie considérablement et peut apparaître à n'importe quelle dose, mais plus fréquemment en cas de dépassement de la dose recommandée, à savoir 2,5 mg/kg de poids corporel par jour ou 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle/jour.

La surveillance de la fonction hépatique à l'aide de tests permet de détecter une toxicité hépatique à un stade précoce. Les taux plasmatiques de gamma glutamyl transférase (GGT) peuvent être particulièrement prédictifs de la nécessité d'arrêter le traitement en raison d'une hépatotoxicité. L'hépatotoxicité est généralement réversible lorsque le traitement par mercaptopurine monohydrate est arrêté suffisamment tôt, mais des cas d'atteinte hépatique fatale se sont produits.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

#### **Symptômes et signes**

Des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et anorexie sont les symptômes précoces d'un surdosage. Le principal effet toxique se situe au niveau de la moelle osseuse et consiste en une myélosuppression. La toxicité hématologique est probablement plus marquée en cas de surdosage chronique qu'en cas d'ingestion unique de mercaptopurine monohydrate. Une dysfonction hépatique et une gastro-entérite peuvent également se produire.

Le risque de surdosage est également augmenté en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la xanthine oxydase avec la mercaptopurine monohydrate (voir rubrique 4.5).

### **Prise en charge**

Il n'y a pas d'antidote connu. Il faut donc contrôler étroitement les numérations sanguines et, si nécessaire, prendre les mesures générales de soutien et effectuer une transfusion sanguine appropriée. Les mesures actives (par ex. utilisation de charbon activé) peuvent ne pas être efficaces en cas de surdosage de mercaptopurine monohydrate, sauf si ces mesures sont adoptées dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion.

Pour le reste, la prise en charge sera basée sur les indications cliniques ou sur les recommandations du Centre Antipoison national, le cas échéant.

## **5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues des purines, code ATC : L01BB02.

#### Mécanisme d'action

La mercaptopurine monohydrate, un analogue sulphydryle des bases puriques adénine et hypoxanthine, est un antimétabolite cytotoxique.

La mercaptopurine monohydrate est un promédicament inactif qui agit comme un antagoniste des purines, mais nécessite une captation cellulaire et un anabolisme intracellulaire en nucléotides thioguaniques pour être cytotoxique. Les métabolites de la mercaptopurine monohydrate inhibent *de novo* la synthèse des purines et les interconversions des nucléotides puriques. Ces nucléotides thioguaniques sont aussi incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets cytotoxiques de la substance active. Il existe généralement une résistance croisée entre la mercaptopurine monohydrate et la 6-thioguanine.

#### Effets pharmacodynamiques

L'effet cytotoxique de la mercaptopurine monohydrate peut être lié aux taux de nucléotides thioguaniques dérivés de la mercaptopurine monohydrate érythrocytaire, mais pas à la concentration plasmatique de mercaptopurine monohydrate.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

La biodisponibilité orale de la mercaptopurine monohydrate présente une variabilité interindividuelle importante, qui est probablement due au métabolisme de premier passage. Après administration orale à une posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> chez sept patients pédiatriques, la biodisponibilité moyenne était de 16 % de la dose administrée, avec un intervalle compris entre 5 et 37 %.

Après l'administration orale de mercaptopurine monohydrate à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> à 14 enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, la C<sub>max</sub> moyenne était de 0,89 µM, avec un intervalle de 0,29 - 1,82 µM, et le T<sub>max</sub> était de 2,2 heures, avec un intervalle de 0,5 à 4 heures.

La biodisponibilité relative moyenne de la mercaptopurine monohydrate était environ 26% moins élevée après une administration avec des aliments et du lait, par rapport à une administration le matin à jeun. La mercaptopurine monohydrate n'est pas stable dans le lait en raison de la présence de xanthine oxydase (dégradation de 30 % dans les 30 minutes) (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

## Distribution

Les concentrations de mercaptopurine monohydrate dans le liquide céphalorachidien (LCR) sont faibles ou négligeables après une administration IV ou orale (rapports LCR/plasma de 0,05 à 0,27). Les concentrations dans le LCR sont plus élevées après une administration intrathécale.

## Biotransformation

La mercaptopurine monohydrate est largement métabolisée en métabolites actifs et inactifs par le biais de nombreuses voies comportant plusieurs étapes. En raison du métabolisme complexe, l'inhibition d'une seule enzyme n'explique pas tous les cas de manque d'efficacité et/ou de myélosuppression prononcée. Les principales enzymes responsables du métabolisme de la mercaptopurine monohydrate ou de ses métabolites en aval sont : l'enzyme polymorphe thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), la xanthine oxydase, l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HPRT). D'autres enzymes impliquées dans la formation des métabolites actifs et inactifs sont : la guanosine monophosphate synthétase (GMPS, qui forme les NTG) et l'inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). Il existe également plusieurs métabolites inactifs formés par d'autres voies.

Selon certaines données probantes, des polymorphismes dans les gènes codant pour les différents systèmes enzymatiques intervenant dans le métabolisme de la mercaptopurine monohydrate peuvent prédire des réactions indésirables au traitement par mercaptopurine monohydrate. Par exemple, des sujets présentant un déficit en TPMT développent de très hautes concentrations cytotoxiques de nucléotides thioguaniques (voir rubrique 4.4).

## Élimination

Dans une étude incluant 22 patients adultes, les valeurs moyennes de clairance et de demi-vie de la mercaptopurine monohydrate après une perfusion IV ont été respectivement de 864 ml/min/m<sup>2</sup> et de 0,9 heure. La clairance rénale moyenne rapportée chez 16 de ces patients était de 191 ml/min/m<sup>2</sup>. Seule une fraction d'environ 20% de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé après l'administration IV. Dans une étude incluant 7 patients pédiatriques, les valeurs moyennes de clairance et de demi-vie de la mercaptopurine monohydrate après perfusion IV ont été respectivement de 719 ( $\pm$  610) ml/min/m<sup>2</sup> et de 0,9 ( $\pm$  0,3) heure.

## **Populations particulières**

### *Patients âgés*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les sujets âgés (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

### *Insuffisance rénale*

Des études portant sur un promédicament de la mercaptopurine monohydrate n'ont mis en évidence aucune différence au niveau de la pharmacocinétique de la mercaptopurine monohydrate chez les patients urémiques, par rapport aux patients ayant subi une greffe rénale. Il n'existe que peu d'informations sur les métabolites actifs de la mercaptopurine monohydrate en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

La mercaptopurine monohydrate et/ou ses métabolites sont éliminés par hémodialyse, environ 45% des métabolites radioactifs étant éliminés durant une dialyse de 8 heures.

### *Insuffisance hépatique*

Une étude portant sur un promédicament de la mercaptopurine monohydrate a été réalisée dans trois groupes de patients ayant subi une greffe rénale : des patients sans pathologie hépatique, des patients souffrant d'une insuffisance hépatique (mais sans cirrhose) et des patients souffrant d'une atteinte hépatique et d'une cirrhose. L'étude a démontré que l'exposition à la mercaptopurine monohydrate était 1,6 fois plus élevée chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique (mais sans cirrhose) et 6 fois plus élevée chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique et de cirrhose, par rapport aux patients sans pathologie hépatique (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Génotoxicité

La mercaptopurine monohydrate, à l'instar d'autres antimétabolites, est mutagène et provoque des aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo* chez la souris et le rat.

#### Carcinogénicité

Du fait de son potentiel génotoxique, la mercaptopurine monohydrate est potentiellement cancérigène.

#### Tératogénicité

La mercaptopurine monohydrate est responsable d'une létalité embryonnaire et de graves effets tératogènes chez la souris, le rat, le hamster et le lapin, à des doses qui ne sont pas toxiques pour la mère. Chez toutes les espèces, le degré de toxicité embryonnaire et le type de malformations dépendent 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  
Amidon de maïs modifié  
Acide stéarique  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans le flacon d'origine et dans la boîte, à l'abri de la lumière.  
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre ambré contenant 25 comprimés, muni d'un bouchon sécurité enfant en polyéthylène haute densité/polypropylène avec joint scellé par induction de chaleur.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

## **Manipulation sûre**

Il est recommandé de manipuler les comprimés de mercaptopurine monohydrate conformément aux recommandations et/ou à la réglementation locales en vigueur en matière de manipulation et d'élimination des agents cytotoxiques. Toute personne manipulant Puri-Nethol doit se laver les mains avant et après l'administration d'une dose. Afin de diminuer le risque d'exposition, les parents et les dispensateurs de soins doivent porter des gants jetables pendant la manipulation de Puri-Nethol. Il faut éviter tout contact avec la peau ou les muqueuses. Si Puri-Nethol entre en contact avec la peau ou les muqueuses, il faut laver immédiatement et abondamment la zone concernée à l'eau et au savon. Les femmes enceintes, qui planifient une grossesse ou qui allaitent ne doivent pas manipuler Puri-Nethol (voir rubrique 4.6).

Il faut conseiller aux parents/dispensateurs de soins de conserver Puri-Nethol hors de la portée et de la vue des enfants, de préférence dans une armoire fermée à clé. Une ingestion accidentelle peut être fatale chez les enfants.

## **Élimination**

Puri-Nethol est cytotoxique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique: BE058563  
Luxembourg: 2005038703 (numéro national : 0095679)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 mai 1962.  
Date de dernier renouvellement : {JJ/MM/AAAA}

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 09/2025